T-P4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-121392- -00000-0000

Fecha: 2014-06-05 14:56:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.**

54. TITULO: **INHIBIDORES DE QUINASA**

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL C07 471/04

71. SOLICITANTE: CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

DOMICILIO: Parma, Italia.

74. APODERADO SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO :ión

No. 14-121392- -00000-0000

Fecha: 2014-06-05 14:56:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	**TIPO DE SOLICITUD**	☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capítulo I ☐ Capitulo II	
2	**DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)**		
	Solicitud Internacional No.	**PCT/EP2012/074446**	**Fecha** **05 de Diciembre de 2012**
	Publicación Internacional No.	**WO 2013/083604 A1**	**Fecha** **13 de Junio de 2013**
3	**TÍTULO DE LA INVENCIÓN** (200 caracteres o espacios máximos)		
	INHIBIDORES DE QUINASA		
4	**CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) C07D 471/04**		
5	**SOLICITANTE (S)** ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN: Vía Palermo, 26/A, I-43100, **No. TELÉFONO:**

CIUDAD: Parma, **CORREO ELECTRONICO:**

PAÍS DE RESIDENCIA: Italia **LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Italia**

7 INVENTOR (ES)

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1.VAN NIEL,	Monique Bodil	Italiana
2.RAY,	Nicholas Charles	Italiana
3.ALCARAZ,	Lilian	Italiana
4.PANCHAL,	Terry Aaron	Italiana
5.JENNINGS,	Andrew Stephen Robert	Inglesa
6.ARMANI,	Elisabetta	Italiana
7.CRIDLAND,	Andrew Peter	Italiana
8.HURLEY,	Christopher	Inglesa

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

DIRECCIÓN	CIUDAD	PAÍS RESIDENCIA
1. c/o Chiesi Farmaceutici S.p.a. Via Palermo, 26/A,	I-43100,Parma,	Italia
2. c/o Chiesi Farmaceutici S.p.a. Via Palermo, 26/A,	I-43100, Parma,	Italia
3. c/o Chiesi Farmaceutici S.p.a. Via Palermo, 26/A,	I-43100,Parma,	Italia
4. c/o Chiesi Farmaceutici S.p.a. Via Palermo, 26/A,	I-43100, Parma,	Italia
5. c/o Chiesi Farmaceutici S.p.a. Via Palermo, 26/A,	I-43100,Parma,	Italia
6. c/o Chiesi Farmaceutici S.p.a. Via Palermo, 26/A,	I-43100,Parma,	Italia
7. c/o Chiesi Farmaceutici S.p.a. Via Palermo, 26/A,	I-43100, Parma,	Italia
8. c/o Chiesi Farmaceutici S.p.a. Via Palermo, 26/A,	I-43100,Parma,	Italia

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 ☐ **REPRESENTANTE LEGAL** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LÓPEZ DÍAZ	**SILVANA MARIA**	**C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ**

DIRECCIÓN	**Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6**	No. TELÉFONO	**6181088**
CIUDAD	**Bogotá, D.C.**	CORREO ELECTRÓNICO	**notificaciones@clarkemodet.com.co**
PAÍS	**Colombia**		

10 DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO

(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA AAA/MM/DD
1.Europa	EP	11192871.9	2011/12/09
2.Europa	EP	12187931.6	2012/10/10

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13	REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas	☐
Universidades públicas o privadas	☐
Entidades sin ánimo de lucro	☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-046935 // 14-055473	Fecha 05/05/2014 27/05/2014

16	FIRMA DEL APODERADO :

SILVANA MARIA LOPEZ DÍAZ
C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ

17	ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — N° de folios: 529
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 16
3. ☒ Dibujos y/o figuras — N° folios: 2
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☐ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poderes, si fuera el caso y **Sustitución,**
10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medinas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas

☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

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

2

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0046935

Bogotá D.C., Mayo 05 de 2014 - 16:33:04

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 83.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596597584	05/05/2014	82.315.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

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

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-121392- -00000-0000

Fecha: 2014-06-05 14:56:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

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

5

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0055473

Bogotá D.C., Mayo 27 de 2014 - 08:26:39

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	16925	12/02/2014		31.000.00
RECIBO DE CA	999999999	16927	12/02/2014		31.000.00
RECIBO DE CA	999999999	36070	03/04/2014		494.000.00
RECIBO DE CA	999999999	36071	03/04/2014		494.000.00
RECIBO DE CA	999999999	36076	03/04/2014		212.000.00
RECIBO DE CA	999999999	36077	03/04/2014		212.000.00
RECIBO DE CA	999999999	47059	05/05/2014		464.000.00
RECIBO DE CA	999999999	47060	05/05/2014		464.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
6	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	186.000.00
				$186.000.00

SON: **CIENTO OCHENTA Y SEIS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-121392- -00000-0000

Fecha: 2014-06-05 14:56:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

FC

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha: ____/ ____/ ____/ AAAA MM DD	Recorrido:
2020	2014 6 5	3

Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador: | Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-121392-	0	
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

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

Observaciones:
El CD Anexo Contiene un total de 1 Archivo, 1 en Formato pdf, el cual fue procesado.

A.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-121392- -00000-0000
Fecha: 2014-06-05 14:56:26 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO**

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

Completa ☐ Incompleta ☐

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

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

Completa ☐ Incompleta ☐

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

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

Completa ☐ Incompleta ☐

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

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

Completa ☐ Incompleta ☐

INHIBIDORES DE QUINASA

Esta invención se refiere a compuestos y composiciones que son inhibidores de p38 MAPK, útiles como agentes antiinflamatorios en el tratamiento de enfermedades, entre otras, del tracto respiratorio.

Antecedentes a la invención

Las proteínas quinasas activadas por mitógeno (MAPK) constituyen una familia de serina/treonina quinasas dirigidas a prolina que activan sus sustratos por una doble fosforilación. Existen cuatro isoformas humanas conocidas de la quinasa p38 MAP: p38α, p38β, p38γ y p38δ. Las quinasas p38, que también son conocidas como proteínas antiinflamatorias de unión al fármaco supresoras de citoquina (CSBP), proteínas quinasas activadas por estrés (SAPK) y RK, son responsables de la fosforilación (Stein et al., Ann. Rep. Med Chem., 1996, 31, 289-298) y la activación de factores de transcripción (tales como ATF-2, MAX, CHOP y C/ERPb) así como también otras quinasas (tales como MAPKAP-K2/3 o MK2/3), y son las mismas activadas por estrés físico y químico (por ejemplo, UV, estrés osmótico), citoquinas pro-inflamatorias y lipopolisacáridos bacterianos (LPS) (Herlaar E. & Brown Z., Molecular Medicine Today, 1999, 5, 439-447). Se ha demostrado que los productos de fosforilación de p38 influyen en la producción de citoquinas proinflamatorias, incluyendo al factor alfa de necrosis tumoral (TNF α) e interleucina-(IL-)-1, y ciclooxigenasa-2 (COX-2). También se sabe que IL-1 y TNFα estimulan la producción de otras citoquinas proinflamatorias tales como IL-6 e IL-8.

IL-1 y TNFα son sustancias biológicas producidas por una variedad de células, tales como monocitos o macrófagos. Se ha demostrado que IL-1 influye una variedad de actividades biológicas que se ha mostrado que son importantes en

la inmunorregulación y otras condiciones fisiológicas tales como la inflamación (por ejemplo, Dinarello et al, Rev. Infect. Disease, 1984, 6, 51). La producción excesiva o no regulada de TNF (particularmente TNFα) se ha relacionado con la participación o exacerbación de un número de enfermedades, y se cree que el TNF puede causar inflamación o contribuir a los efectos de la inflamación en general. La IL-8 es un factor quimiotáctico producido por varios tipos de células, incluyendo células mononucleares, fibroblastos, células endoteliales y queratinocitos. Su producción de células endoteliales es inducida por IL-1, TNF, o lipopolisacárido (LPS). La IL-8 estimula *in vitro* un número de funciones. Se ha mostrado que tiene propiedades quimioatractantes de neutrófilos, linfocitos-T y basófilos. El incremento de la producción de IL-8 es también responsable de la quimiotaxis de neutrófilos en el sitio inflamatorio *in vivo*.

Se espera que la inhibición de la transducción de señal vía p38, la cual además de IL-1, TNF e IL-8 descritos anteriormente también es necesaria para la síntesis y/o acción de varias proteínas pro-inflamatorias adicionales (por ejemplo, IL-6, GM-CSF, COX-2, colagenasa y estromelisina), sea un mecanismo muy efectivo para regular la activación excesiva y destructiva del sistema inmune. Esta expectativa está sustentada por las actividades antiinflamatorias potentes y diversas descritas para los inhibidores de quinasa p38 (Badger et al., J. Pharm. Exp. Thera., 1996, 279, 1453-1461; Griswold et al, Pharmacol. Comm., 1996, 7, 323-229). En particular, los inhibidores de quinasa p38 han sido descritos como agentes potenciales para tratar la artritis reumatoide. Además de la relación entre la activación de p38 y la inflamación crónica y artritis, existen también datos que muestran que p38 desempeña un papel en la patogénesis de enfermedades de las vías respiratorias, en particular COPD y asma. El estímulo de estrés (que incluye al

humo de tabaco, infecciones o productos oxidativos) puede causar inflamación dentro del ambiente pulmonar. Se ha mostrado que los inhibidores de p38 inhiben al TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-4, IL-5 y IL-13 de las vías respiratorias inducidos por LPS y ovoalbúmina (Haddad et al, Br. J. Pharmacol., 2001, 132 (8), 1715-1724; Underwood et al, Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. 2000, 279, 895-902; Duan et al., 2005 Am. J. Respir. Crit. Care Med., 171, 571-578; Escort et al. Br. J. Pharmacol., 2000, 131, 173-176; Underwood et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000, 293, 281-288). Además, inhiben significativamente la neutrofilia y la liberación de MMP-9 en LPS, ozono o humo de cigarrillo en modelos animales. Existe también un cuerpo significativo de datos preclínicos que resaltan los beneficios potenciales de la inhibición de la quinasa p38 que podría ser relevante en el pulmón (Lee et al., Immunopharmacology, 2000, 47, 185-200). De este modo, la inhibición terapéutica de la activación de p38 puede ser importante en la regulación de la inflamación de las vías respiratorias.

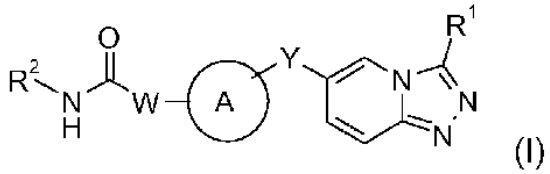
La relación de la vía de p38 MAPK con varias enfermedades ha sido revisada por P. Chopra et al. (Expert Opinion on Investigational Drugs, 2008, 17(10), 1411-1425). Se cree que los compuestos de la presente invención pueden ser usados para tratar enfermedades producidas por p38 tales como: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis, lesión pulmonar aguda y bronquiectasia, hipertensión arterial pulmonar, tuberculosis, cáncer pulmonar, inflamación en general (por ejemplo, enfermedad inflamatoria del intestino), artritis, neuroinflamación, dolor, fiebre, enfermedad fibrótica, trastornos y enfermedades pulmonares (por ejemplo, lesión alveolar hiperóxica), enfermedades cardiovasculares, lesión de reperfusión post-isquémica e insuficiencia cardiaca congestiva, cardiomiopatía, apoplejía, isquemia, lesión de

reperfusión, lesión por reperfusión renal, edema cerebral, neurotrauma y trauma cerebral, trastornos neurodegenerativos, trastornos del sistema nervioso central, enfermedades hepáticas y nefritis, condiciones gastrointestinales, enfermedades ulcerativas, enfermedad de Crohn, enfermedades oftálmicas, condiciones oftalmológicas, glaucoma, lesión aguda al tejido ocular y traumas oculares, diabetes, nefropatía diabética, condiciones relacionadas a la piel, mialgias debido a infección, influenza, choque endotóxico, síndrome de choque tóxico, enfermedad autoinmune, rechazo de injertos, enfermedad de resorción ósea, esclerosis múltiple, psoriasis, eczema, trastornos del sistema reproductivo femenino, condiciones patológicas (pero no malignas), tales como hemangiomas, angiofibroma de la nasofaringe, y necrosis avascular del hueso, tumores benignos y malignos/neoplasia incluyendo cáncer, leucemia, linfoma, lupus eritematoso sistémico (SLE), angiogénesis que incluye neoplasia, hemorragia, coagulación, daño por radiación y/o metástasis. La liberación crónica del TNF activo puede causar caquexia y anorexia, y el TNF puede ser letal. El TNF también se ha relacionado con enfermedades infecciosas. Estas incluyen, por ejemplo, malaria, infección micobacteriana y meningitis. Estas también incluyen infecciones virales, tales como VIH, virus de la influenza y virus del herpes, que incluyen virus del herpes simple tipo-1 (HSV-1), virus del herpes simple tipo-2 (HSV-2), citomegalovirus (CMV), virus de varicela-zoster (VZV), virus Epstein-Barr, virus del herpes-6 humano (HHV-6), virus del herpes-7 humano (HHV7), virus del herpes-8 humano (HHV-8), pseudo-rabias y rinotraqueítis, entre otros.

Los inhibidores de quinasa P38 conocidos han sido revisados por G. J. Hanson (Expert Opinions on Therapeutic Patents, 1997, 7, 729-733) J. Hynes et al. (Current Topics in Medicinal Chemistry, 2005, 5, 967-985), C. Dominguez et al.

(Expert Opinions on Therapeutic Patents, 2005, 15, 801-816) y L. H. Pettus & R. P. Wurtz (Current Topics in Medicinal Chemistry, 2008, 8, 1452-1467). Los inhibidores de quinasa P38 que contienen una porción de triazolopiridina se conocen en la técnica, por ejemplo, de los documentos WO07/091152, WO04/072072, WO06/018727.

La Solicitud de Patente Internacional WO 2010/094956 divulga derivados de triazolopiridina con la Fórmula (I) como inhibidores de p38 MAP quinasa:



(I)

En dichos compuestos, A representa un divalente radical arileno opcionalmente sustituido, un radical heteroarileno, un radical cicloalquileno (C_3-C_6) divalente con 5 ó 6 átomos en el anillo o un radical piperidinileno.

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

El objeto de la presente invención es identificar inhibidores novedosos y potentes de proteína quinasas p38 activadas por mitógeno que son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y obstructivas del tracto respiratorio.

Otro objeto de la presente invención consiste en identificar inhibidores novedosos y potentes de proteína quinasas p38 activadas por mitógeno que muestren un apropiado perfil de desarrollo para la administración por inhalación para tratar de manera efectiva enfermedades respiratorias obstructivas o inflamatorias. Se debe entender que dicho perfil se puede obtener de varias diferentes maneras por modulación de propiedades específicas; como ejemplo, el

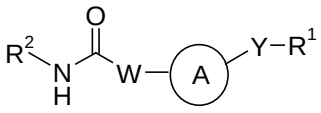
mismo se puede obtener por administración de una baja dosis efectiva de la droga, limitando de esa manera los efectos secundarios o por una acción de duración prolongada en los pulmones que puede reducir la frecuencia de la administración.

Breve descripción de la invención

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 ("p38 MAPK", "quinasa p38" o "p38"), que incluyen a la quinasa p38α, y son inhibidores de la producción de citoquina y quimioquina incluyendo a la producción de TNFα e IL-8. Tienen un número de aplicaciones terapéuticas en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, particularmente enfermedades alérgicas y no alérgicas de las vías respiratorias, más particularmente enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica ("COPD") y asma. Son por lo tanto particularmente adecuados para administrar por vía pulmonar, por inhalación por la nariz o boca.

Descripción de la invención

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



(I)

donde;

W es un heteroátomo seleccionado entre N u O, donde N está sustituido con hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o C_3-C_5 cicloalquilo;

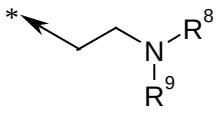
Y se selecciona entre el grupo que consiste en: un grupo -$S(O)_p$- donde **p** es 0, 1 o 2; un grupo -$O(CR^3R^4)_n$-; un grupo -$(CR^5R^6)_n$-; un grupo -NR^7-; un grupo -OC(O)-; un grupo -OC(O)NH-; y un grupo -OC(O)O-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno, flúor o C_1-C_6 alquilo, o, respectivamente, **R^3** y **R^4**, o **R^5** y **R^6** pueden formar junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos un anillo carbocíclico monocíclico saturado de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_6 alquilo, hidroxilo o halo;

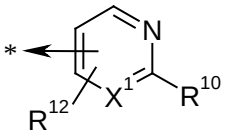
n es 0, 1, 2 o 3;

R^7 es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_3-C_7 cicloalquilo, donde dichos C_1-C_6 alquilo o C_3-C_7 cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_3 alquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, hidroxilo, ciano o halo;

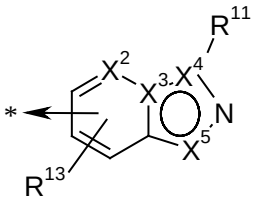
R^1 es un grupo seleccionado entre (IIa) - (IIc):



(IIa)



(IIb)



(IIc)

R^8 y **R^9** son en forma independiente entre sí hidrógeno o C_1-C_6 alquilo, o R^8 y R^9 pueden formar junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un sistema de anillos monocíclico o bicíclico fusionado o espiro saturado de 5-11 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es oxígeno o nitrógeno, donde dicho átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con C_1-C_6 alquilo; donde dichos grupos C_1-C_6 alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_6 alquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, hidroxilo o halo;

X^1, X^2, X^3, X^4 y **X^5** son en forma independiente entre sí un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, un grupo -(CH)- o un grupo -NH-; de manera que cada combinación de los mismos forma un sistema de anillos aromático;

R^{10} se selecciona entre un grupo que consiste en: hidrógeno, -CN, -NR^AR^B, -

$N(R^C)(C_2\text{-}C_6alquilen)\text{-}NR^AR^B$, $\text{-}N(R^C)(C_3\text{-}C_7cicloalquilen)\text{-}NR^AR^B$, $\text{-}(C_1\text{-}C_6alquilen)\text{-}NR^AR^B$, $\text{-}(C_3\text{-}C_7cicloalquilen)\text{-}NR^AR^B$, $\text{-}O\text{-}(C_2\text{-}C_6alquilen)\text{-}NR^AR^B$, $\text{-}O\text{-}(C_3\text{-}C_7cicloalquilen)\text{-}NR^AR^B$, $\text{-}S\text{-}(C_2\text{-}C_6alquilen)\text{-}NR^AR^B$, $\text{-}S\text{-}(C_3\text{-}C_7cicloalquilen)\text{-}NR^AR^B$, $\text{-}N(R^C)C(O)\text{-}(C_1\text{-}C_6alquilen)\text{-}NR^AR^B$, $\text{-}N(R^C)C(O)\text{-}(C_3\text{-}C_7cicloalquilen)\text{-}NR^AR^B$, $\text{-}C(O)N(R^C)\text{-}(C_2\text{-}C_6alquilen)\text{-}NR^AR^B$, $\text{-}C(O)N(R^C)\text{-}(C_3\text{-}C_7cicloalquilen)\text{-}NR^AR^B$, $\text{-}C(O)N(R^C)\text{-}(C_2\text{-}C_6alquilen)\text{-}OR^D$, $\text{-}C(O)N(R^C)\text{-}(C_3\text{-}C_7cicloalquilen)\text{-}OR^D$, $\text{-}N(R^C)C(O)NR^AR^B$, $\text{-}C(O)NR^AR^B$, $\text{-}N(R^C)C(O)N(R^C)\text{-}(C_2\text{-}C_6alquilen)\text{-}NR^AR^B$, $\text{-}N(R^C)C(O)N(R^C)\text{-}(C_3\text{-}C_7cicloalquilen)\text{-}NR^AR^B$, $\text{-}(C_2\text{-}C_6alquilen)\text{-}OR^D$, $\text{-}(C_3\text{-}C_7cicloalquilen)\text{-}OR^D$, $\text{-}O\text{-}(C_2\text{-}C_6alquilen)\text{-}OR^D$, $\text{-}O\text{-}(C_3\text{-}C_7cicloalquilen)\text{-}OR^D$, $\text{-}S\text{-}(C_2\text{-}C_6alquilen)\text{-}OR^D$, $\text{-}S\text{-}(C_3\text{-}C_7cicloalquilen)\text{-}OR^D$, $\text{-}N(R^C)S(O)_2\text{-}(C_1\text{-}C_6alquilen)\text{-}NR^AR^B$, $\text{-}N(R^C)S(O)_2\text{-}(C_3\text{-}C_7cicloalquilen)\text{-}NR^AR^B$, $\text{-}S(O)_2N(R^C)\text{-}(C_2\text{-}C_6alquilen)\text{-}NR^AR^B$, $\text{-}S(O)_2N(R^C)\text{-}(C_3\text{-}C_7cicloalquilen)\text{-}NR^AR^B$, $\text{-}S(O)_2N(R^C)\text{-}(C_2\text{-}C_6alquilen)\text{-}OR^D$, $\text{-}S(O)_2N(R^C)\text{-}(C_3\text{-}C_7cicloalquilen)\text{-}OR^D$, $\text{-}N(R^C)S(O)_2\text{-}(C_2\text{-}C_6alquilen)\text{-}OR^D$, $\text{-}N(R^C)S(O)_2\text{-}(C_3\text{-}C_7cicloalquilen)\text{-}OR^D$, $\text{-}S(O)_2N(R^AR^B)$, $\text{-}N(R^C)S(O)_2R^D$, $\text{-}N(R^C)C(O)R^C$, $\text{-}OR^C$, $\text{-}SR^C$, $\text{-}(C_3\text{-}C_7heterocicloalquilo)$, $(C_5\text{-}C_7heterocicloalquil)\text{-}(C_1\text{-}C_6alquilo)$, $(C_5\text{-}C_7heterocicloalquil)(C_3\text{-}C_6cicloalquilo)\text{-}$, y $C_3\text{-}C_7$ heterocicloalquilcarbonilo; donde cualquiera de dichos $C_1\text{-}C_6$alquilo, $C_3\text{-}C_6$cicloalquilo, $\text{-}(C_1\text{-}C_6alquilen)\text{-}$ $\text{-}(C_2\text{-}C_6alquileno)\text{-}$, $\text{-}(C_3\text{-}C_7cicloalquileno)\text{-}$, $\text{-}(C_3\text{-}C_7heterocicloalquilo)$, $(C_5\text{-}C_7heterocicloalquil)\text{-}(C_1\text{-}C_6$ alquilo), $(C_5\text{-}C_7$ heterocicloalquil)$\text{-}(C_3\text{-}C_6$ cicloalquilo) y $(C_3\text{-}C_7heterocicloalquil)$carbonilo de los grupos que se han enumerado puede estar opcionalmente sustituido con un grupo $C_1\text{-}C_6$ alquilo, $C_3\text{-}C_7$ cicloalquilo, hidroxilo o halo;

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

hidrógeno; -CN; $C_1\text{-}C_6$ alquilo, el cual está sustituido con un grupo

seleccionado entre -CN, -OR^C, -SR^C, halo; C_3-C_6cicloalquilo, el cual está sustituido con un grupo seleccionado entre C_1-C_4 alquilo, -CN, -OR^C, -SR^D, halo; -NR^AR^B, -$N(R^C)$(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)$(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -(C_1-C_6alquilen)-NR^AR^B, -(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -O-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -O-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -S-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -S-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)$C(O)-(C_1-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)$C(O)-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -C(O)$N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -C(O)$N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -C(O)$N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-OR^D, -C(O)$N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -$N(R^C)$C(O)$N(R^AR^B)$, -C(O)$N(R^AR^B)$, -$N(R^C)$C(O)$N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)$C(O)$N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -O-(C_2-C_6alquilen)-OR^D, -O-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -S-(C_2-C_6alquilen)-OR^D, -S-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_1-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-OR^D, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_2-C_6alquilen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$ (C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -$S(O)_2N(R^AR^B)$, -$N(R^C)S(O)_2R^D$, -$N(R^C)$C(O)R^C, OR^C, SR^C, -(C_3-C_7heterocicloalquilo), (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6alquilo), (C_5-C_7heterocicloalquil)(C_3-C_6cicloalquilo) y (C_3-C_7 heterocicloalquil)carbonilo, donde cualquiera de dichos C_1-C_6alquilo, C_3-C_6cicloalquilo, -(C_1-C_6alquilen)- -(C_2-C_6alquileno)-, -(C_3-C_7cicloalquileno)-, -(C_3-C_7heterocicloalquilo), (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6 alquilo), (C_5-C_7 heterocicloalquil)-(C_3-C_6 cicloalquilo) y (C_3-C_7heterocicloalquil)carbonilo de los grupos que se han enumerado puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos $\mathbf{R^{25}}$ que se seleccionan en forma independiente de la lista que consiste en: C_1-C_6 alquilo, (C_1-C_3) haloalquilo, (C_1-C_4)hidroxialquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, hidroxilo

y halo; o

R^{11} está unido a X^4 y es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, donde dichos fenilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros están sustituidos con un grupo seleccionado de la lista que consiste en: C_1-C_6 alquilo, el cual está sustituido con un grupo -CN; C_3-C_6 cicloalquilo, el cual está sustituido con un grupo seleccionado entre: -CN, -OR^C, -SR^C o halo; -$N(R^C)$(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)$(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -(C_1-C_6alquilen)-NR^AR^B, -(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -O-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -S-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -S-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)$C(O)-(C_1-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)$C(O)-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -C(O)$N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -C(O)$N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -C(O)$N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-OR^D, -C(O)$N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -$N(R^C)$C(O)$N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)$C(O)$N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -O-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -S-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_1-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-OR^D, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_2-C_6alquilen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2R^D$, -(C_3-C_7heterocicloalquilo), (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6alquilo), (C_5-C_7heterocicloalquil)(C_3-C_6cicloalquilo) y (C_3-C_7heterocicloalquil)carbonilo, donde cualquiera de dichos C_1-C_6alquilo, C_3-C_6cicloalquilo, -(C_1-C_6alquilen)- -(C_2-C_6alquileno)-, -(C_3-C_7cicloalquileno)-, -(C_3-C_7heterocicloalquilo), (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6 alquilo), (C_5-C_7 heterocicloalquil)-(C_3-C_6 cicloalquilo) y (C_3-C_7heterocicloalquil)carbonilo de los grupos que se han enumerado puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos **R^{25}**

que se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en: C_1-C_6alquilo, (C_1-C_3) haloalquilo, (C_1-C_4)hidroxialquilo, C_3-C_7cicloalquilo, hidroxilo y halo;

R^A y **R^B** son en cada caso en forma independiente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o C_3-C_7 cicloalquilo, donde dichos C_1-C_6 alquilo y C_3-C_7 cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_3 alquilo, C_3-C_7cicloalquilo, -OR^D, -CN o halo; de manera alternativa, R^A y R^B, pueden formar junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un sistema de anillos heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -OR^D, -CN, halo, C_1-C_6 alquilo o C_3-C_7 cicloalquilo, donde dichos C_1-C_6 alquilo y C_3-C_7 cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_3 alquilo, C_3-C_7cicloalquilo, -OR^D, -CN o halo; y donde dicho anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es oxígeno o nitrógeno, donde dicho átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo, donde cualquiera de dichos C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, -OR^D, -CN, o halo; y/o R^A y R^B pueden estar unidos a un átomo de carbono del grupo -(C_1-C_6alquileno)-, -(C_2-C_6alquileno)- o -(C_3-C_7cicloalquilen)- del grupo unido al nitrógeno al cual se conectan para formar un ciclo saturado de hasta 6 átomos del anillo;

R^C es en cada caso en forma independiente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo, donde dichos C_1-C_6 alquilo y C_3-C_6 cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_3 alquilo, -OR^D, -CN o halo;

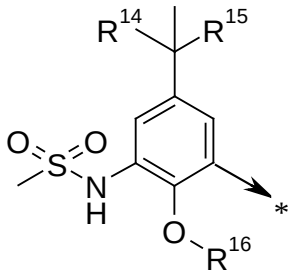
R^D es en cada caso en forma independiente hidrógeno, -CH_3 o -C_2H_5;

R^{12} y **R**^{13} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, o halógeno;

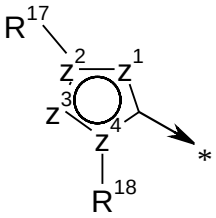
A es un radical cicloalquileno divalente con 5, 6 o 7 átomos del anillo; donde dicho anillo cicloalquileno está unido a W y Y, y está fusionado al anillo fenilo o a un anillo heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos del anillo, donde dichos anillos fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos R^{24};

R^{24} se selecciona en forma independiente en cada caso entre el grupo que consiste en: C_1-C_6 alquilo, halógeno y ciano;

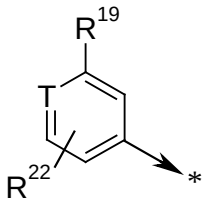
R^{2} es un radical de fórmula (IIIa), (IIIb), (IIIc), o (IIId):



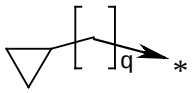
(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)



(IIId)

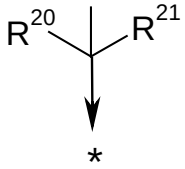
donde

R^{14} se selecciona entre el grupo que consiste en: -F, -CH_3, -C_2H_5, -CH_2OH, -CH_2OMe, -CF_2CF_3, -CH_2SCH_3, -SCH_3 y -SC_2H_5;

R^{15} y **R**^{16} son en forma independiente -CH_3 o -C_2H_5;

R^{17} se selecciona entre el grupo que consiste en: par electrónico libre, hidrógeno, -CF_3, -NR^ER^F, -(C_3-C_7cicloalquilo), -(C_3-C_7heterocicloalquilo), arilo o heteroarilo donde cualquiera de dichos –(C_3-C_7cicloalquilo), -(C_3-C_7heterocicloalquilo), arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, o halo; o

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



(IV)

donde

R^{20} se selecciona entre el grupo que consiste en: -F, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CH_2OH$, $-CH_2OMe$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2SCH_3$, $-SCH_3$ y $-SC_2H_5$;

R^{21} es $-CH_3$ o $-C_2H_5$;

o

R^{20} y **R^{21}** como se define precedentemente pueden formar junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos un anillo monocíclico saturado de 3-7 miembros;

R^E y **R^F** son en forma independiente entre sí C_1-C_6 alquilo, opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_3 alquilo, $-OR^G$, -CN o halo; de manera alternativa, R^E y R^F pueden formar junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un sistema de anillos heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos $-OR^G$, -CN, halo, C_1-C_6 alquilo o C_3-C_7 cicloalquilo, donde dichos C_1-C_6 alquilo y C_3-C_7 cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_3 alquilo, C_3-C_7cicloalquilo, $-OR^G$, -CN o halo; y donde dicho anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es oxígeno o nitrógeno, donde dicho átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo, donde cualquiera de dichos C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_6 alquilo o C_3-C_7 cicloalquilo;

R^G es hidrógeno, $-CH_3$ o $-C_2H_5$;

R^{18} se selecciona entre el grupo que consiste en: par electrónico libre, hidrógeno, arilo, heteroarilo, -(C_1-C_6alquilo), -(C_3-C_7cicloalquilo), -(C_3-C_7heterocicloalquilo), (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6alquilo) y (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_3-C_6 cicloalquilo), donde cualquiera de dichos arilo, heteroarilo, -(C_1-C_6alquilo), -(C_3-C_7cicloalquilo), -(C_3-C_7heterocicloalquilo), (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6alquilo) y (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_3-C_6 cicloalquilo) puede estar opcionalmente sustituido con un grupo -CN, -OH, halo, -$COOR^M$, C_1-C_6alquilo, C_3-C_6cicloalquilo, -O-(C_1-C_6alquilo), -O-(C_3-C_6cicloalquilo), -S-(C_1-C_6alquilo), -S-(C_3-C_6cicloalquilo), -NR^HR^J, -$N(R^L)$(C_2-C_6alquilen)-NR^HR^J, -$N(R^L)$(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J, -(C_1-C_6alquilen)-NR^HR^J, -(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J, -O-(C_2-C_6alquilen)-NR^HR^J, -O-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J, -S-(C_2-C_6alquilen)-NR^HR^J, -S-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J, -$N(R^L)$C(O)-(C_1-C_6alquilen)-NR^HR^J, -$N(R^L)$C(O)-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J, -C(O)$N(R^L)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^HR^J, -C(O)$N(R^L)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J, -C(O)$N(R^L)$-(C_2-C_6alquilen)-OR^M, -C(O)$N(R^L)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^M, -$N(R^L)$C(O)$N(R^HR^J)$, -C(O)$N(R^HR^J)$, -$N(R^L)$C(O)$N(R^L)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^HR^J, -$N(R^L)$C(O)$N(R^L)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J, -O-(C_2-C_6alquilen)-OR^M, -O-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^M, -S-(C_2-C_6alquilen)-OR^M, -S-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^M, -$N(R^L)S(O)_2$-(C_1-C_6alquilen)-NR^HR^J, -$N(R^L)S(O)_2$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J, -$S(O)_2N(R^L)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^HR^J, -$S(O)_2N(R^L)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J, -$S(O)_2N(R^L)$-(C_2-C_6alquilen)-OR^M, -$S(O)_2N(R^L)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^M, -$N(R^L)S(O)_2$-(C_2-C_6alquilen)-OR^M, -$N(R^L)S(O)_2$-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^M, -$S(O)_2N(R^HR^J)$, -$N(R^L)S(O)_2R^L$, -$N(R^L)C(O)R^L$, OR^L, SR^L, -(C_3-C_7heterocicloalquilo), (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6 alquilo) y (C_5-C_7 heterocicloalquil)-(C_3-C_6 cicloalquilo), donde cualquiera de dichos C_1-C_6alquilo,

C_3-C_6cicloalquilo, -(C_1-C_6alquilen)- -(C_2-C_6alquileno)-, -(C_3-C_7cicloalquileno)-,--(C_3-C_7heterocicloalquilo), (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6 alquilo) y (C_5-C_7 heterocicloalquil)-(C_3-C_6 cicloalquilo) de los grupos que se han enumerado puede estar opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, -OR^L o halo;

$\mathbf{R^H}$ y $\mathbf{R^J}$, son en cada caso en forma independiente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo, donde dichos C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_3 alquilo, -OR^M, CN o halo;

de manera alternativa, R^H y R^J también pueden formar junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un sistema de anillos heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -OR^M, -CN, halo, C_1-C_6 alquilo o C_3-C_7 cicloalquilo, donde dichos C_1-C_6 alquilo y C_3-C_7 cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_3 alquilo, C_3-C_7cicloalquilo, -OR^M, CN o halo; y donde dicho anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es oxígeno o nitrógeno, donde dicho átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo, donde cualquiera de dichos C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, -OR^M, CN, o halo;

y/o R^H y R^J pueden estar unidos a un átomo de carbono del grupo -(C_1-C_6alquileno)-, -(C_2-C_6alquileno)- o -(C_3-C_7cicloalquilen)- del grupo unido al nitrógeno al cual se conectan para formar un ciclo saturado de hasta 6 átomos del anillo;

$\mathbf{R^L}$ es en cada caso en forma independiente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o C_3-

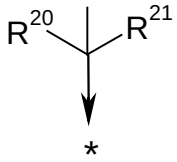
C_6 cicloalquilo, donde dichos C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_3 alquilo, -OR^M, -CN o halo;

R^M es en cada caso en forma independiente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo, donde dichos C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo hidroxilo, -CN o halo;

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

R^{19} se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -CF_3, -NR^ER^F, -(C_3-C_7cicloalquilo), -(C_3-C_7heterocicloalquilo), arilo o heteroarilo donde cualquiera de dichos -(C_3-C_7cicloalquilo), -(C_3-C_7heterocicloalquilo), arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, o halo; o

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



(V)

donde R^{20}, R^{21}, R^E y R^F son como se ha definido;

T es -N= o -CR^{23}=;

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

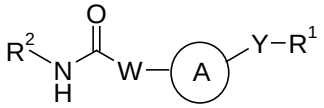
R^{22} es H, halo, -CH_3, o -CN;

q es 0, 1, 2 o 3;

con la condición de que cuando Y es un grupo -$O(CR^3R^4)_n$-, n es 1 y R^{10} es -NR^AR^B, -$N(R^C)C(O)$-(C_1-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)C(O)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-

NR^AR^B, $-N(R^C)C(O)N(R^AR^B)$, $-N(R^C)C(O)N(R^C)-(C_2-C_6\text{alquilen})-NR^AR^B$, $-N(R^C)C(O)N(R^C)-(C_3-C_7\text{cicloalquilen})-NR^AR^B$, o $-N(R^C)C(O)R^C$, entonces X_1 es nitrógeno.

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



(IP)

donde;

W es un heteroátomo seleccionado entre N u O, donde N está sustituido con hidrógeno o C_1-C_6 alquilo o C_3-C_5 cicloalquilo;

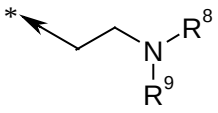
Y se selecciona entre el grupo que consiste en: un grupo $-S(O)_p-$ donde **p** es 0, 1 o 2; un grupo $-O(CR^3R^4)_n-$; un grupo $-(CR^5R^6)_n-$; un grupo $-NR^7-$; un grupo -OC(O)-; un grupo -OC(O)NH-; y un grupo -OC(O)O-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno, flúor o C_1-C_6 alquilo, o, respectivamente, R^3 y R^4, o R^5 y R^6 pueden formar junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos un anillo carbocíclico monocíclico saturado de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_6 alquilo, hidroxilo o halo.

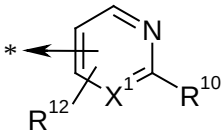
n es 0, 1, 2 o 3

R^7 es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_3-C_7 cicloalquilo, donde dichos C_1-C_6 alquilo o C_3-C_7 cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_3 alquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, hidroxilo, ciano o halo;

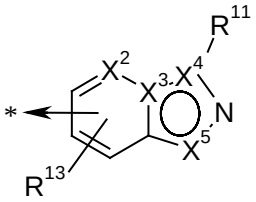
R^1 es un grupo seleccionado entre (IIa) - (IIc);



(IIa)



(IIb)



(IIc)

R^8 y **R^9** son en forma independiente entre sí hidrógeno o C_1-C_6 alquilo, o R^8 y R^9 pueden formar junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un sistema de anillos monocíclico o bicíclico fusionado o espiro saturado de 5-11 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es oxígeno o nitrógeno, donde dicho átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con C_1-C_6 alquilo; donde dichos grupos C_1-C_6 alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_6 alquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, hidroxilo o halo;

X^1, X^2, X^3, X^4 y **X^5** son en forma independiente entre sí un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, un grupo -(CH)- o un grupo -NH-; de manera que cada combinación de los mismos forma un sistema de anillos aromático;

R^{10} se selecciona entre un grupo que consiste en: hidrógeno, -CN, -NR^AR^B, -$N(R^C)$(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)$(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -(C_1-C_6alquilen)-NR^AR^B, -(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -O-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -O-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -S-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -S-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)$C(O)-(C_1-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)$C(O)-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -C(O)$N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -C(O)$N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -C(O)$N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-OR^D, -C(O)$N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -$N(R^C)$C(O)NR^AR^B, -C(O)NR^AR^B, -$N(R^C)$C(O)$N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)$C(O)$N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -(C_2-C_6alquilen)-OR^D, -(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -O-(C_2-C_6alquilen)-OR^D, -O-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -S-(C_2-C_6alquilen)-OR^D, -S-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -

$N(R^C)S(O)_2$-(C_1-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-OR^D, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_2-C_6alquilen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -$S(O)_2N(R^AR^B)$, -$N(R^C)S(O)_2R^D$, -$N(R^C)C(O)R^C$, OR^C, SR^C, -(C_3-C_7heterocicloalquilo), (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6alquilo), (C_5-C_7heterocicloalquil)(C_3-C_6cicloalquilo)-, y C_3-C_7 heterocicloalquilcarbonilo, donde cualquiera de dichos alquileno, cicloalquileno, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-(C_1-C_6 alquilo), heterocicloalquil-(C_3-C_6cicloalquilo) y heterocicloalquilcarbonilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, hidroxilo o halo.

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

hidrógeno; -CN; C_1-C_6 alquilo, el cual está sustituido con un grupo seleccionado entre -CN, -OR^C, -SR^C, halo; C_3-C_6cicloalquilo, el cual está sustituido con un grupo seleccionado entre C_1-C_4 alquilo, -CN, -OR^C, -SR^D, halo; -NR^AR^B, -$N(R^C)$(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)$(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -(C_1-C_6alquilen)-NR^AR^B, -(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -O-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -O-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -S-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -S-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)C(O)$-(C_1-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)C(O)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -$C(O)N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$C(O)N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -$C(O)N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-OR^D, -$C(O)N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -$N(R^C)C(O)N(R^AR^B)$, -$C(O)N(R^AR^B)$, -$N(R^C)C(O)N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)C(O)N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -O-(C_2-C_6alquilen)-OR^D, -O-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -S-(C_2-C_6alquilen)-OR^D, -S-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_1-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_3-

C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-OR^D, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_2-C_6alquilen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -$S(O)_2N(R^AR^B)$, -$N(R^C)S(O)_2R^D$, -$N(R^C)C(O)R^C$, OR^C, SR^C, -(C_3-C_7heterocicloalquilo), (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6alquilo), (C_5-C_7heterocicloalquil)(C_3-C_6cicloalquilo), C_3-C_7 heterocicloalquilcarbonilo, donde cualquiera de dichos alquileno, cicloalquileno, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-(C_1-C_6alquilo), heterocicloalquil-(C_3-C_6cicloalquilo) y heterocicloalquilcarbonilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, hidroxilo o halo; o

R^{11} está unido a X^4 y es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, donde dichos fenilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros están sustituidos con un grupo seleccionado de la lista que consiste en: C_1-C_6 alquilo, el cual está sustituido con un grupo -CN; C_3-C_6 cicloalquilo, el cual está sustituido con un grupo seleccionado entre: -CN, $-OR^C$, $-SR^C$ o halo; -$N(R^C)$(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)$(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -(C_1-C_6alquilen)-NR^AR^B, -(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -O-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -S-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -S-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)C(O)$-(C_1-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)C(O)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -$C(O)N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$C(O)N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -$C(O)N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-OR^D, -$C(O)N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -$N(R^C)C(O)N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)C(O)N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -O-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -S-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_1-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-OR^D, -

$S(O)_2N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_2-C_6alquilen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2R^D$, -(C_3-C_7heterocicloalquilo), (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6alquilo), (C_5-C_7heterocicloalquil)(C_3-C_6cicloalquilo), C_3-C_7heterocicloalquilcarbonilo, donde cualquiera de dichos alquileno, cicloalquileno, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-(C_1-C_6alquilo), heterocicloalquil-(C_3-C_6cicloalquilo) y heterocicloalquilcarbonilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_6alquilo, C_3-C_7cicloalquilo, hidroxilo o halo;

R^A y **R^B** son en cada caso en forma independiente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o C_3-C_7 cicloalquilo, donde dichos C_1-C_6 alquilo y C_3-C_7 cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_3 alquilo, C_3-C_7cicloalquilo, -OR^D, -CN o halo; de manera alternativa, R^A y R^B, pueden formar junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un sistema de anillos monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos OR^D, CN, halo, C_1-C_6 alquilo o C_3-C_7 cicloalquilo, donde dichos C_1-C_6 alquilo y C_3-C_7 cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_3 alquilo, C_3-C_7cicloalquilo, OR^D, CN o halo; y donde dicho anillo monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es oxígeno o nitrógeno, donde dicho átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo, donde cualquiera de dichos alquilo o cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, -OR^D, -CN, o halo; y/o R^A y R^B pueden estar unidos a un átomo de carbono del grupo alquileno o cicloalquileno del grupo unido al nitrógeno al cual se conectan para formar un ciclo saturado de hasta 6 átomos del anillo;

R^C es en cada caso en forma independiente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo, donde dichos C_1-C_6 alquilo y C_3-C_6 cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_3 alquilo, -OR^D, -CN o halo;

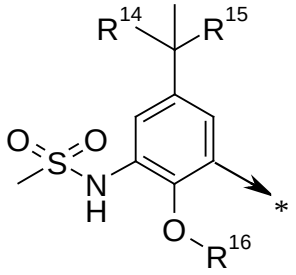
R^D es en cada caso en forma independiente hidrógeno, -CH_3 o -C_2H_5;

R^{12} y **R^{13}** son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, o halógeno;

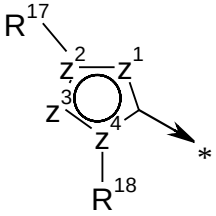
A es un radical cicloalquileno divalente con 5, 6 o 7 átomos del anillo; donde dicho anillo cicloalquileno está unido a W y Y, y está fusionado al anillo fenilo o a un anillo heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos del anillo, donde dichos anillos fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos R^{24};

R^{24} se selecciona en forma independiente en cada caso entre el grupo que consiste en: C_1-C_6 alquilo, halógeno y ciano;

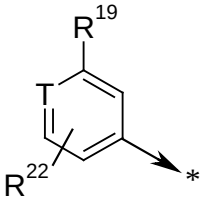
R^2 es un radical de fórmula (IIIa), (IIIb), (IIIc), o (IIId):



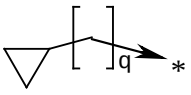
(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)



(IIId)

donde

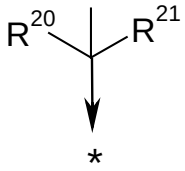
R^{14} se selecciona entre el grupo que consiste en: -F, -CH_3, -C_2H_5, -CH_2OH, -CH_2OMe, -CF_2CF_3, -CH_2SCH_3, -SCH_3 y -SC_2H_5;

R^{15} y **R^{16}** son en forma independiente -CH_3 o -C_2H_5;

R^{17} se selecciona entre el grupo que consiste en: par electrónico libre, hidrógeno, -CF_3, -NR^ER^F, -(C_3-C_7cicloalquilo), -(C_3-C_7heterocicloalquilo), arilo o heteroarilo donde cualquiera de dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o

heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, o halo; o

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



(IV)

donde

R^{20} se selecciona entre el grupo que consiste en: -F, -CH_3, -C_2H_5, -CH_2OH, -CH_2OMe, -CF_2CF_3, -CH_2SCH_3, -SCH_3 y -SC_2H_5;

R^{21} es -CH_3 o -C_2H_5;

o;

R^{20} y **R^{21}** como se define precedentemente pueden formar junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos un anillo monocíclico saturado de 3-7 miembros;

R^{E} y **R^{F}** son en forma independiente entre sí C_1-C_6 alquilo, opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_3 alquilo, -OR^G, -CN o halo; de manera alternativa, R^E y R^F pueden formar junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un sistema de anillos monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -OR^G, -CN, halo, C_1-C_6 alquilo o C_3-C_7 cicloalquilo, donde dichos C_1-C_6 alquilo y C_3-C_7 cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_3 alquilo, C_3-C_7cicloalquilo, -OR^G, -CN o halo; y donde dicho anillo monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es oxígeno o nitrógeno, donde dicho átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo, donde cualquiera de dichos alquilo o cicloalquilo

pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo;

$\mathbf{R^G}$ es hidrógeno, -CH_3 o -C_2H_5;

$\mathbf{R^{18}}$ se selecciona entre el grupo que consiste en: par electrónico libre, hidrógeno, arilo, heteroarilo, -(C_1-C_6alquilo), -(C_3-C_7cicloalquilo), -(C_3-C_7heterocicloalquilo), (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6alquilo) o (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_3-C_6 cicloalquilo), donde cualquiera de dichos arilo, heteroarilo, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-(C_1-C_6 alquilo), o heterocicloalquil-(C_3-C_6 cicloalquilo) puede estar opcionalmente sustituido con un grupo -CN, -OH, halo, -$COOR^M$, C_1-C_6alquilo, C_3-C_6cicloalquilo, -O-(C_1-C_6alquilo), -O-(C_3-C_6cicloalquilo), -S-(C_1-C_6alquilo), -S-(C_3-C_6cicloalquilo), -NR^HR^J, -$N(R^L)$(C_2-C_6alquilen)-NR^HR^J, -$N(R^L)$(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J, -(C_1-C_6alquilen)-NR^HR^J, -(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J, -O-(C_2-C_6alquilen)-NR^HR^J, -O-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J, -S-(C_2-C_6alquilen)-NR^HR^J, -S-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J, -$N(R^L)$C(O)-(C_1-C_6alquilen)-NR^HR^J, -$N(R^L)$C(O)-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J, -C(O)$N(R^L)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^HR^J, -C(O)$N(R^L)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J, -C(O)$N(R^L)$-(C_2-C_6alquilen)-OR^M, -C(O)$N(R^L)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^M, -$N(R^L)$C(O)$N(R^HR^J)$, -C(O)$N(R^HR^J)$, -$N(R^L)$C(O)$N(R^L)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^HR^J, -$N(R^L)$C(O)$N(R^L)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J, -O-(C_2-C_6alquilen)-OR^M, -O-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^M, -S-(C_2-C_6alquilen)-OR^M, -S-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^M, -$N(R^L)S(O)_2$-(C_1-C_6alquilen)-NR^HR^J, -$N(R^L)S(O)_2$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J, -$S(O)_2N(R^L)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^HR^J, -$S(O)_2N(R^L)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J, -$S(O)_2N(R^L)$-(C_2-C_6alquilen)-OR^M, -$S(O)_2N(R^L)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^M, -$N(R^L)S(O)_2$-(C_2-C_6alquilen)-OR^M, -$N(R^L)S(O)_2$-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^M, -$S(O)_2N(R^HR^J)$, -

$N(R^L)S(O)_2R^L$, $-N(R^L)C(O)R^L$, OR^L, SR^L, -(C_3-C_7heterocicloalquilo), (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6 alquilo), y (C_5-C_7 heterocicloalquil)-(C_3-C_6 cicloalquilo), donde cualquiera de dichos alquilo, cicloalquilo, alquileno, cicloalquileno, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-(C_1-C_6 alquilo), y (heterocicloalquil)-(C_3-C_6 cicloalquilo) puede estar opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, OR^L o halo;

R^H y **R^J**, son en cada caso en forma independiente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo, donde dichos C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_3 alquilo, OR^M, CN o halo; de manera alternativa, R^H y R^J también pueden formar junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un sistema de anillos monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos OR^M, CN, halo, C_1-C_6 alquilo o C_3-C_7 cicloalquilo, donde dichos C_1-C_6 alquilo y C_3-C_7 cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_3 alquilo, C_3-C_7cicloalquilo, OR^M, CN o halo; y donde dicho anillo monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es oxígeno o nitrógeno, donde dicho átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo, donde cualquiera de dichos alquilo o cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, $-OR^M$, -CN, o halo; y/o R^H y R^J pueden estar unidos a un átomo de carbono del grupo alquileno o cicloalquileno del grupo unido al nitrógeno al cual se conectan para formar un ciclo saturado de hasta 6 átomos del anillo;

R^L es en cada caso en forma independiente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo, donde dichos C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo están

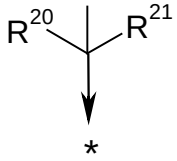
opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_3 alquilo, OR^M, CN o halo;

R^M es en cada caso en forma independiente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo, donde dichos C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo hidroxilo, CN o halo;

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

R^{19} se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, $-CF_3$, $-NR^ER^F$, -(C_3-C_7cicloalquilo), -(C_3-C_7heterocicloalquilo), arilo o heteroarilo donde cualquiera de dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, o halo o;

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



(V)

donde R^{20}, R^{21}, R^E y R^F son como se ha definido;

T es -N= o $-CR^{23}$=;

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

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

q es 0, 1, 2 o 3;

con la condición de que cuando Y es un grupo $-O(CR^3R^4)_n$-, n es 1 y R^{10} es $-NR^AR^B$, $-N(R^C)C(O)$-(C_1-C_6alquilen)-NR^AR^B, $-N(R^C)C(O)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, $-N(R^C)C(O)N(R^AR^B)$, $-N(R^C)C(O)N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, $-N(R^C)C(O)N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, o $-N(R^C)C(O)R^C$, entonces X_1 es

nitrógeno.

En otro aspecto, la invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, junto con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. Se prefieren en particular las composiciones adaptadas para administrar por vía pulmonar por inhalación.

En otro aspecto, la invención incluye el uso de un compuesto de la invención para el tratamiento de enfermedades o condiciones las cuales se benefician de la inhibición de la actividad de la quinasa p38 MAP. Un uso preferido es el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias. Todas las formas de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias son potencialmente tratables con los compuestos de la presente invención, en particular una enfermedad de las vías respiratorias inflamatoria u obstructiva que es un miembro que se selecciona entre el grupo que consiste en: neumonía eosinofílica crónica, asma, COPD, COPD que incluye a bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada o no asociada con COPD, COPD que se caracteriza por obstrucción de las vías respiratorias progresiva, irreversible, síndrome de angustia respiratoria en adultos (ARDS), exacerbación de la hiper-reactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otra terapia con fármacos y enfermedad de las vías respiratorias asociada con hipertensión pulmonar, enfermedades inflamatorias crónicas que incluyen fibrosis quística, bronquiectasia y fibrosis pulmonar (Idiopática). Se prevé eficacia cuando los inhibidores de quinasa p38 se administran ya sea localmente al pulmón (por ejemplo, por inhalación o administración nasal) o por rutas sistémicas (por ejemplo, administración oral, intravenosa y subcutánea).

Terminología

Según se usa aquí, los términos “halógeno” o “halo” incluyen a los átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

Según se usa aquí, la expresión “C_x-C_y alquilo” donde x e y son números enteros, se refiere a un radical alquilo de cadena lineal o ramificada con entre x e y átomos de carbono. De esta manera, cuando x es 1 e y es 6, por ejemplo, el término incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

Según se usa aquí, la expresión “C_x-C_y haloalquilo” se refiere al anterior grupo “C_x-C_y alquilo” donde uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por uno o más átomos de halógeno.

Según se usa aquí, la expresión “C_x-C_y hidroxialquilo” se refiere al anterior grupo “C_x-C_y alquilo” donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo hidroxilo.

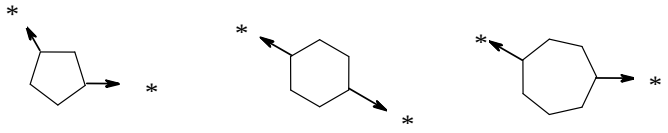
Según se usa aquí, el término “C_x-C_y alquileno” donde x e y son números enteros, se refiere a un radical C_x-C_y alquilo que en total tiene dos valencias libres, como por ejemplo un radical metileno divalente.

Según se usa aquí, la expresión “carbocíclico” se refiere a un radical mono-, bi- o tricíclico con hasta 16 átomos en el anillo, todos que son de carbono, e incluye a arilo y cicloalquilo.

Según se usa aquí, la expresión “C_z-C_k cicloalquilo” donde z y k son números enteros se refiere a un radical carbocíclico monocíclico saturado con entre z y k átomos de carbono e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El alcance de la expresión “C_z-C_k cicloalquilo” comprende a aquellos radicales con dos valencias libres sobre el mismo átomo de carbono que conectarán a cualquier grupo C_x-C_y alquilo, C_x-C_y

alquileno, C_z-C_k cicloalquilo, C_z-C_k cicloalquileno, C_z-C_k heterocicloalquilo, C_z-C_k heterocicloalquil C_x-C_y alquilo, C_z-C_k heterocicloalquil C_z-C_k cicloalquilo o (C_z-C_k) heterociclo alquilcarbonilo por reemplazo de dos átomos de hidrógeno situados sobre el mismo carbono. En dichas circunstancias, este radical forma un sistema disustituido geminalmente o espiro junto con el grupo C_x-C_y alquilo, C_x-C_y alquileno C_z-C_k cicloalquil C_z-C_k cicloalquileno, C_z-C_k heterocicloalquilo, C_z-C_k heterocicloalquil C_x-C_y alquilo, C_z-C_k heterocicloalquil C_z-C_k cicloalquilo o (C_z-C_k) heterocicloalquilcarbonilo al cual está unido.

La expresión “radical C_z-C_k cicloalquileno” se refiere a un radical C_z-C_k ciclo alquilo con dos valencias libres en átomos de carbono diferentes del ciclo, de la siguiente manera:



Según se usa aquí, el término “arilo” no calificado se refiere a un radical mono- o bi-cíclico carbocíclico aromático, e incluye radicales con dos anillos monocíclicos carbocíclicos aromáticos que están unidos directamente por una unión covalente. Algunos de dichos radicales iustrativos son fenilo, bifenilo y naftilo.

Según se usa aquí, el término no calificado “heteroarilo” se refiere a un radical aromático mono- o bi-cíclico que contiene uno o más heteroátomos que se seleccionan entre S, N y O, e incluyen radicales con dos de dichos anillos monocíclicos, o uno de dichos anillo monocíclicos y un anillo arilo monocíclico, que están fusionados a través de una unión en común. Los ejemplos ilustrativos de heteroarilos de 5 a 6 miembros son: tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo,

isotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, y triazinilo. Los ejemplos ilustrativos de heteroarilos de 8 a 10 miembros son: benzotienilo, benzofurilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotriazolilo, indolilo e indazolilo.

Según se usa aquí, el término no calificado “heterociclilo” o “heterocíclico” y se refiere a un radical no aromático saturado mono-, bi- o tri-cíclico que contiene uno o más heteroátomos que se seleccionan entre S, N y O. En el caso de sistemas bicíclicos heterocíclicos, se encuentran incluidos dentro del alcance del término los sistemas bicíclicos fusionados, espiro y con puentes. En particular, la expresión “C_z-C_k heterocicloalquilo” se refiere a los grupos (C_z-C_k) cicloalquilo monocíclicos, en los cuales por lo menos un átomo de carbono del anillo ha sido reemplazado por un heteroátomo (por ejemplo N, NH, S u O). Los ejemplos de (C_z-C_k) heterocicloalquilo incluyen pirrolidinilo, tiazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo.

Por analogía, la expresión “C_z-C_k heterocicloalquileno”, se refiere a un radical C_z-C_k heterocicloalquilo divalente, donde C_z-C_k heterocicloalquilo es según se lo definió anteriormente.

La expresión “C_z-C_k heterocicloalquil C_x-C_y alquilo” se refiere al anterior grupo “C_x-C_y alquilo” donde uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por uno o más grupos “C_z-C_k heterocicloalquilo”. El alcance de la expresión “C_z-C_k heterocicloalquil C_x-C_y alquilo” comprende a los sistemas donde dos átomos de hidrógeno conectados al mismo átomo de carbono en el grupo “C_x-C_y alquilo” han sido reemplazados por un grupo “C_z-C_k heterocicloalquilo”. De esa manera, dicho radical forma un sistema “C_z-C_k

heterocicloalquil C_x-C_y alquilo" disustituido de manera geminal, como por ejemplo un radical 1,2-dimetil-pirrolidin-2-ilo.

La expresión "C_z-C_k heterocicloalquil C_z-C_k cicloalquilo" se refiere al anterior grupo "C_z-C_k cicloalquilo" donde uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por uno o más grupos "C_z-C_k heterocicloalquilo".

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

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

Los compuestos de la invención pueden existir en una o más formas geométricas ópticas, enantioméricas, diastereoméricas y tautoméricas, que incluyen, pero de manera no taxativa, a las formas cis y trans, formas E y Z, formas R, S y meso, y a las formas ceto y enol. A menos que se declare de otro modo una referencia a un compuesto particular incluye a todas las formas isoméricas, incluyendo a las mezclas racémicas y a otras mezclas de los mismos. En donde sea apropiado, dicho isómero se puede separar de sus mezclas por aplicación o adaptación de métodos conocidos (por ejemplo, técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización). En donde sea apropiado tales isómeros se pueden preparar por aplicación métodos conocidos adaptados (por ejemplo, síntesis asimétrica).

A través de toda la memoria descriptiva el uso de un asterisco "*" en la definición de una fórmula estructural, indica el punto de unión del grupo radical con el resto de la molécula.

Tal como se lo utiliza en la presente, la palabra “sal” incluye sales de adición de base, adición de ácido y de amonio. Como se mencionó antes brevemente, los compuestos de la invención que son ácidos pueden formar sales, incluyendo a las sales farmacéuticamente aceptables, con bases tales como hidróxidos de metal alcalino, por ejemplo, hidróxidos de sodio y potasio; hidróxidos de metales alcalinotérreos por ejemplo, hidróxidos de calcio, bario y magnesio; con bases orgánicas por ejemplo, N-metil-D-glucamina, colina tris(hidroximetil)amino-metano, L-arginina, L-lisina, N-etil piperidina, dibencilamina y similares. Los compuestos de la invención que son básicos pueden formar sales, incluyendo a las sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos, por ejemplo, con ácidos halogenhídricos tales como los ácidos clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico y similares, y con ácidos orgánicos por ejemplo, con ácido acético, trifluoroacético, tartárico, succínico, fumárico, maleico, málico, salicílico, cítrico, metansulfónico, p-toluensulfónico, benzoico, bencensulfónico, glutámico, láctico y mandélico y similares. Aquellos compuestos (I) que tienen un nitrógeno básico también pueden formar sales de amonio cuaternario con un contraión farmacéuticamente aceptable tal como amonio, cloruro, bromuro, acetato, formiato, p-toluensulfonato, succinato, hemi-succinato, naftaleno-bis sulfonato, metanosulfonato, trifluoroacetato, xinafoato, y similares. Para una revisión de sales, véase *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Se espera que los compuestos de la invención se puedan preparar en la forma de hidratos y solvatos. Cualquier referencia en la presente, incluyendo a las reivindicaciones, a “compuestos con los cuales la invención está relacionada” o

“compuestos de la invención” o “los presentes compuestos” y similares, incluye referencias a los hidratos de sales, y a los solvatos de tales compuestos. El término 'solvato' se usa en la presente para describir a un complejo molecular que comprende al compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de solventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. La expresión “hidrato” se emplea en la presente cuando el solvente es agua.

Los compuestos individuales de la invención pueden existir en varias formas polimórfica y se pueden obtener en diferentes hábitos cristalinos o co-cristalinos, y es la intención que los mismos queden incluidos dentro del significado de la expresión “compuestos de la invención”.

Los compuestos también se pueden administrar en la forma de profármacos de los mismos. De este modo, cuando ciertos derivados de los compuestos que pueden ser activos por sí mismos o pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica en sí mismos se administran dentro del cuerpo o sobre el mismo, pueden ser convertidos en compuestos de la invención que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por clivaje hidrolítico. Tales derivados se denominan “profármacos”. Se puede encontrar información adicional en el uso de profármacos en *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y V.J. Stella) y *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association; C.S. Larsen y J. Østergaard, *Design and application of prodrugs*, en el *Textbook of Drug Design and Discovery*, 3ª Edición, 2002, Tailor y Francis).

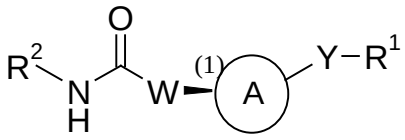
Las prodrogas de acuerdo con la invención se pueden producir, por ejemplo, por reemplazo de las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de Fórmula (I) con ciertas unidades conocidas por aquellos con experiencia en el arte

como ‘pro-unidades’ según se las describe, por ejemplo, en *Design of Prodrugs* de H. Bundgaard (Elsevier, 1985). Dichos ejemplos pueden ser una prodroga con un grupo carboxilo (tal como –CO-O-CH_2-O-CO-tBu tal como se la utiliza en la prodroga pivampicilina de la ampicilina), una amida (-CO-NH-CH_2-$NAlk_2$) o una amidina (–C(=N-O-CH_3)-NH_2).

Formas de realización de la invención

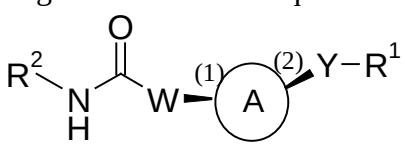
Debe comprenderse que todos los grupos o formas de realización preferidas que se describen a continuación para los compuestos de fórmula (I) pueden combinarse entre sí y también se aplican a compuestos de fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE) o (IF) como se define más adelante *mutatis mutandis*.

En una forma de realización, se proveen compuestos de fórmula (Ia), que son compuestos de fórmula (I) como se ha definido, donde el carbono estereogénico en la unidad cicloalquileno del anillo A que está unido al grupo W y se identifica con el número (1) a continuación, posee la configuración absoluta que se representa a continuación:



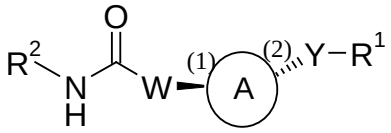
(Ia)

En otra forma de realización, se proveen compuestos de fórmula (Ib), que son compuestos de fórmula (I) como se ha definido, donde los carbonos estereogénicos en la unidad cicloalquileno del anillo A que están unidos a los grupos W y Y y se identifican, respectivamente, con los números (1) y (2) a continuación, poseen la configuración absoluta que se representa a continuación:



(Ib)

En una forma de realización adicional, se proveen compuestos de fórmula (Ic), que son compuestos de fórmula (I) como se ha definido, donde los carbonos estereogénicos en la unidad cicloalquileno del anillo A que están unidos a los grupos W y Y y se identifican, respectivamente, con los números (1) y (2) a continuación, poseen la configuración absoluta que se representa a continuación:



(Ic)

En una forma de realización, W es NH u O. En una forma de realización adicional, W es NH.

En una forma de realización, Y es un grupo -$S(O)_p$-, un grupo -$O(CR^3R^4)_n$-, un grupo -$(CR^5R^6)_n$-, o un grupo -NR^7-; p es cero y n es 0, 1 o 2. En otra forma de realización, Y es un grupo -$S(O)_p$- o un grupo -$O(CR^3R^4)_n$ o; p es cero y n es 0 o 1.

En una forma de realización adicional, Y es un grupo -$O(CR^3R^4)_n$- y n es 0.

En una forma de realización, R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno, flúor o C_1-C_6 alquilo. En otra forma de realización, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno.

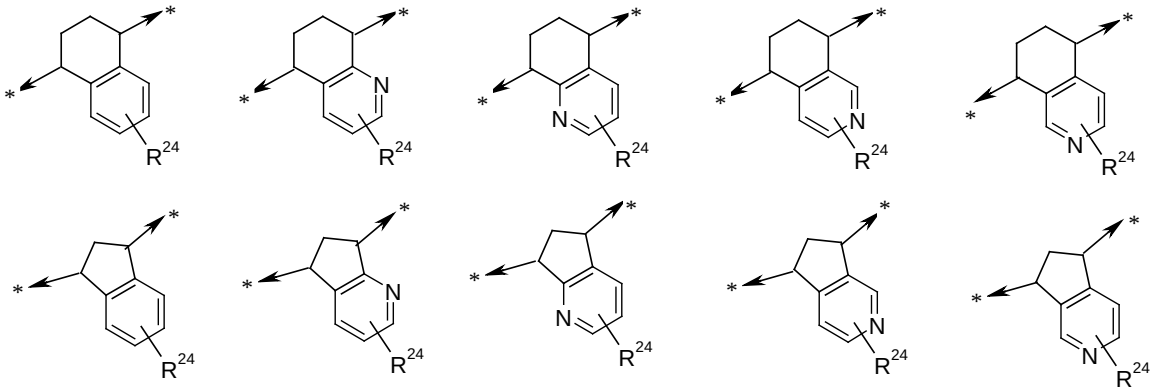
En una forma de realización, R^7 es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_3-C_7 cicloalquilo.

En una forma de realización, R^7 es hidrógeno.

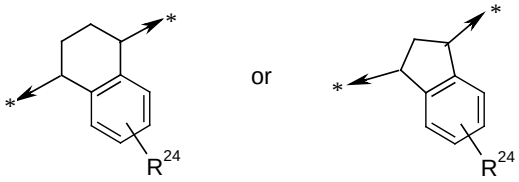
En una forma de realización, A es un radical cicloalquileno divalente con 5 o 6 átomos del anillo; donde dicho anillo cicloalquileno está unido a W y Y, y está fusionado al anillo fenilo o a un anillo heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos del anillo, donde dichos anillos fenilo o heteroarilo están opcionalmente

sustituidos con uno o dos grupos R^{24}.

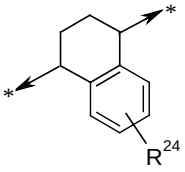
En una forma de realización adicional, A es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en:



En aun otra forma de realización, A es un grupo:

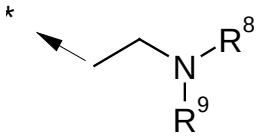


En una forma de realización adicional, A es un grupo:



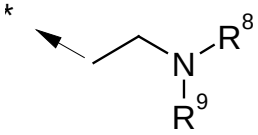
En una forma de realización, R^{24} no está presente o, si se encuentra presente, se selecciona en forma independiente en cada caso entre el grupo que consiste en: C_1-C_2 alquilo, -F, -Cl y ciano; en una forma de realización adicional, R^{24} no está presente o, si se encuentra presente, es en cada caso en forma independiente Metilo o -F. En una forma de realización adicional, R^{24} no está presente.

En una forma de realización, R^1 es un grupo de fórmula (IIa):



(IIa)

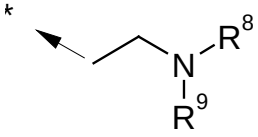
En una forma de realización adicional, R^1 es un grupo de fórmula (IIa):



(IIa)

y **R^8** y **R^9** forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un sistema de anillos monocíclico o bicíclico fusionado o espiro saturado de 5-11 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es oxígeno o nitrógeno, donde dicho átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con C_1-C_6 alquilo; donde dichos grupos C_1-C_6 alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_6 alquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, hidroxilo o halo.

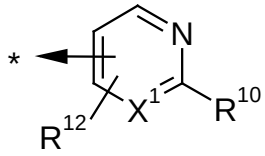
En una forma de realización adicional, R^1 es un grupo de fórmula (IIa):



(IIa)

y **R^8** y **R^9** forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un sistema de anillos monocíclico saturado de 5-7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es oxígeno o nitrógeno, donde dicho átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con C_1-C_6 alquilo. En aun otra forma de realización, dicho sistema de anillos monocíclico saturado es un anillo morfolina.

En otra forma de realización, R^1 es un grupo de fórmula (IIb):



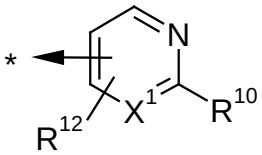
(IIb)

En una forma de realización, X^1 es un grupo -(CH)- o un átomo de nitrógeno. En otra forma de realización, X^1 es un grupo -(CH)-.

En una forma de realización, R^{10} se selecciona entre un grupo que consiste en: -CN, $-C(O)N(R^AR^B)$, y $-N(R^C)C(O)R^C$.

En una forma de realización, R^{12} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, o halógeno.

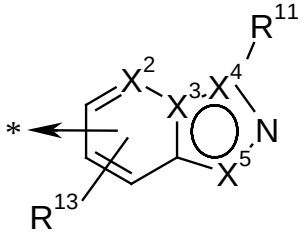
En una forma de realización adicional, R^1 es un grupo de fórmula (IIb):



(IIb)

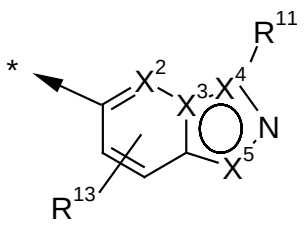
donde X^1 es un grupo -(CH)-, R^{10} se selecciona entre un grupo que consiste en:-CN, $-C(O)N(R^AR^B)$, y $-N(R^C)C(O)R^C$; y R^{12} es hidrógeno.

En una forma de realización adicional, R^1 es un grupo de fórmula (IIc):

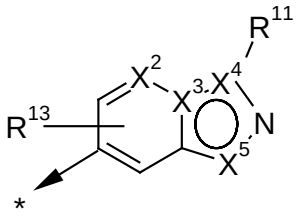


(IIc)

En una forma de realización, el grupo (IIc) es un grupo de fórmula (IIca) o (IIcb) que se conecta al grupo Y a través de uno de los carbonos indicados a continuación:

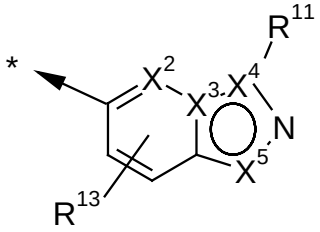


(IIca)



(IIcb)

En otra forma de realización, el grupo (IIc) es un grupo de fórmula (IIca) como se ha definido que se conecta al grupo Y a través del carbono adyacente a X_2



(IIca)

En una forma de realización, X^4 es un átomo de carbono.

En una forma de realización, X^5 es un átomo de nitrógeno.

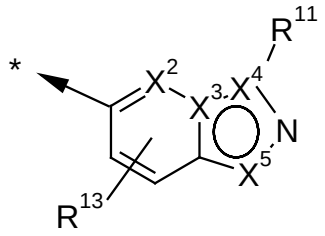
En otra forma de realización, X^4 es un átomo de carbono, X^5 es un átomo de nitrógeno, X^3 es un átomo de nitrógeno y X^2 es nitrógeno.

En otra forma de realización, X^4 es un átomo de carbono, X^5 es un átomo de nitrógeno, X^3 es un átomo de nitrógeno y X^2 es un grupo -CH-.

En otra forma de realización, X^4 es un átomo de nitrógeno, X^5 es un grupo –CH-, X^3 es un átomo de carbono y X^2 es un grupo -CH-.

En una forma de realización, R^{13} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, o halógeno.

En una forma de realización adicional, el grupo (IIc) es un grupo de fórmula (IIca) como se ha definido que se conecta al grupo Y a través del carbono adyacente a X_2



(IIca)

Y donde X^4 es un átomo de carbono, X^5 es un átomo de nitrógeno, X^3 es un átomo de nitrógeno y X^2 es un grupo -CH-, y R^{13} es hidrógeno.

En una forma de realización, R^{11} se selecciona entre un grupo que consiste en: $-NR^AR^B$, (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6alquilo), -(C_3-C_7heterocicloalquilo), donde cualquiera de dichos (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6alquilo) o -(C_3-C_7heterocicloalquilo) puede estar opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, hidroxilo o halo.

En otra forma de realización, R^{11} se selecciona entre un grupo que consiste en: $-NR^AR^B$, -(C_1-C_6alquilen)-NR^AR^B, (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6alquilo), -(C_3-C_7heterocicloalquilo), donde cualquiera de dichos (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6alquilo) o -(C_3-C_7heterocicloalquilo) puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos $\mathbf{R^{25}}$ que se seleccionan en forma independiente de la lista que consiste en: C_1-C_6 alquilo, (C_1-C_3) haloalquilo, (C_1-C_4)hidroxialquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, hidroxilo y halo.

En otra forma de realización, R^{11} es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que está sustituido con un grupo seleccionado entre: (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6alquilo), -(C_3-C_7heterocicloalquilo), donde cualquiera de dichos (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6alquilo) o -(C_3-C_7heterocicloalquilo) puede estar opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, hidroxilo o halo.

En otra forma de realización, R^{11} es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5 o

6 miembros que está sustituido con (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6alquilo) o -(C_3-C_7heterocicloalquilo), donde cualquier (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6alquilo) o -(C_3-C_7heterocicloalquilo) puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos $\mathbf{R^{25}}$ que se seleccionan en forma independiente de la lista que consiste en: C_1-C_6 alquilo, (C_1-C_3) haloalquilo, (C_1-C_4)hidroxialquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, hidroxilo y halo.

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

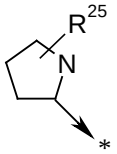
En una forma de realización, $\mathbf{R^A}$ y $\mathbf{R^B}$ son en cada caso en forma independiente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o C_3-C_7 cicloalquilo, donde dichos C_1-C_6 alquilo y C_3-C_7 cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_3 alquilo, C_3-C_7cicloalquilo, OR^D, CN o halo.

En otra forma de realización, $\mathbf{R^A}$ y $\mathbf{R^B}$ forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un sistema de anillos heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -OR^D, CN, halo, C_1-C_6 alquilo o C_3-C_7 cicloalquilo, donde dichos C_1-C_6 alquilo y C_3-C_7 cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_3 alquilo, C_3-C_7cicloalquilo, -OR^D, -CN o halo.

En aun otra forma de realización, $\mathbf{R^A}$ y $\mathbf{R^B}$ forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un sistema de anillos heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -OR^D, -CN, halo, C_1-C_6 alquilo o C_3-C_7 cicloalquilo, donde dichos C_1-C_6 alquilo y C_3-C_7 cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_3 alquilo, C_3-C_7cicloalquilo, -OR^D, -CN o halo; y donde dicho anillo

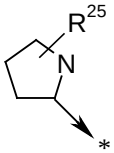
heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros contiene un heteroátomo adicional que es oxígeno o nitrógeno, donde dicho átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo, donde cualquiera de dichos C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, OR^D, CN, o halo.

En una forma de realización, $\mathbf{R^{11}}$ es un grupo:



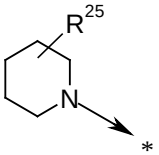
donde $\mathbf{R^{25}}$ opcionalmente está presente y representa uno, dos o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente de la lista que consiste en: C_1-C_6 alquilo, (C_1-C_3) haloalquilo, (C_1-C_4)hidroxialquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, hidroxilo y halo; y donde el asterisco representa el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

En una forma de realización adicional, $\mathbf{R^{11}}$ es un grupo:



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

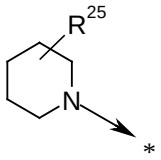
En una forma de realización, $\mathbf{R^{11}}$ es un grupo:



donde $\mathbf{R^{25}}$ opcionalmente está presente y representa uno, dos o tres

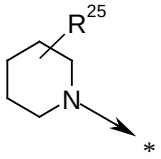
sustituyentes seleccionados en forma independiente de la lista que consiste en: C_1-C_6 alquilo, (C_1-C_3) haloalquilo, (C_1-C_4)hidroxialquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, hidroxilo y halo; y donde el asterisco representa el punto de unión para el grupo R^{11} al resto de la molécula a través de X^4.

En una forma de realización adicional, $\mathbf{R^{11}}$ es un grupo:



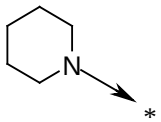
donde $\mathbf{R^{25}}$ representa uno, dos o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente de la lista que consiste en: C_1-C_6 alquilo, (C_1-C_3) haloalquilo, (C_1-C_4)hidroxialquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, hidroxilo y halo; y donde el asterisco representa el punto de unión para el grupo R^{11}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

En una forma de realización adicional, $\mathbf{R^{11}}$ es un grupo:



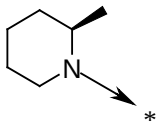
donde $\mathbf{R^{25}}$ representa uno o dos sustituyentes C_1-C_6 alquilo; y donde el asterisco representa el punto de unión para el grupo R^{11} al resto de la molécula a través de X^4.

En una forma de realización adicional, $\mathbf{R^{11}}$ es un grupo:



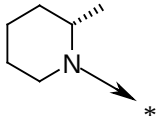
donde el asterisco representa el punto de unión para el grupo R^{11} al resto de la molécula a través de X^4.

En una forma de realización adicional, $\mathbf{R^{11}}$ es un grupo:



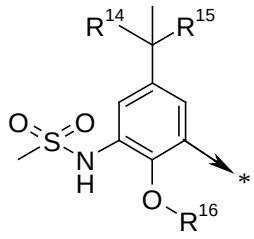
donde el asterisco representa el punto de unión para el grupo R^{11} al resto de la molécula a través de X^4.

En aun otra forma de realización, $\mathbf{R^{11}}$ es un grupo:



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

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



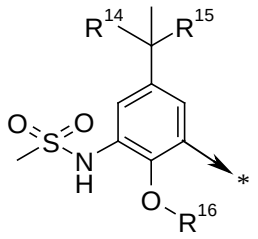
(IIIa)

.

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

En una forma de realización, R^{15} y R^{16} son en forma independiente $-CH_3$ o $-C_2H_5$; en otra forma de realización, R^{15} y R^{16} son $-CH_3$.

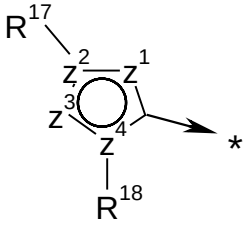
En otra forma de realización, R^2 es un radical de fórmula (IIIa):



(IIIa) .

R^{14} es $-CH_3$, y R^{15} y R^{16} son $-CH_3$.

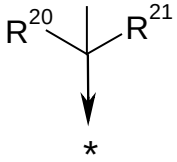
En otra forma de realización, R^2 es un radical de fórmula (IIIb):



(IIIb) ;

En una forma de realización, R^{17} se selecciona entre el grupo que consiste en: par electrónico libre, hidrógeno, $-CF_3$, $-NR^ER^F$, $-(C_3-C_6$cicloalquilo), $-(C_4-C_6$heterocicloalquilo), arilo o heteroarilo donde cualquiera de dichos $-(C_3-C_6$cicloalquilo), $-(C_4-C_6$heterocicloalquilo), arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo metilo, isopropilo o halo. En otra forma de realización, R^{17} se selecciona entre el grupo que consiste en: par electrónico libre, hidrógeno, $-CF_3$, morfolina, ciclohexilo, fenilo o piridilo.

En otra forma de realización, R^{17} es un grupo de fórmula general (IV)



(IV)

En una forma de realización, R^{20} se selecciona entre el grupo que consiste

en: F, -CH_3; -CH_2OH, -CH_2OMe, -CH_2SCH_3; en otra forma de realización, R^{20} se selecciona entre el grupo que consiste en: -CH_3; -CH_2OH, -CH_2OMe. En otra forma de realización, R^{20} es -CH_3.

En una forma de realización, R^{21} es -CH_3.

En otra forma de realización, R^{20} y R^{21} como se define precedentemente pueden formar junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos un anillo ciclohexano o ciclopropilo; en una forma de realización adicional, R^{20} y R^{21} como se define precedentemente pueden formar junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos un anillo ciclopropilo.

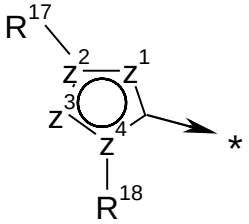
En una forma de realización, R^{18} es fenilo o heteroarilo el cual está opcionalmente sustituido con un grupo -CN, -OH, halo, -$COOR^M$, C_1-C_6alquilo, C_3-C_6cicloalquilo, -O-(C_1-C_6alquilo), -O-(C_3-C_6cicloalquilo), -S-(C_1-C_6alquilo), -S-(C_3-C_6cicloalquilo), -NR^HR^J, -$N(R^L)$(C_2-C_6alquilen)-NR^HR^J, -$N(R^L)$(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J, -(C_1-C_6alquilen)-NR^HR^J, -(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J, -O-(C_2-C_6alquilen)-NR^HR^J, -O-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J, -S-(C_2-C_6alquilen)-NR^HR^J, -S-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J, -$N(R^L)$C(O)-(C_1-C_6alquilen)-NR^HR^J, -$N(R^L)$C(O)-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J, -C(O)$N(R^L)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^HR^J, -C(O)$N(R^L)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J, -C(O)$N(R^L)$-(C_2-C_6alquilen)-OR^M, -C(O)$N(R^L)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^M, -$N(R^L)$C(O)$N(R^HR^J)$, -C(O)$N(R^HR^J)$, -$N(R^L)$C(O)$N(R^L)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^HR^J, -$N(R^L)$C(O)$N(R^L)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J, -O-(C_2-C_6alquilen)-OR^M, -O-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^M, -S-(C_2-C_6alquilen)-OR^M, -S-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^M, -$N(R^L)S(O)_2$-(C_1-C_6alquilen)-NR^HR^J, -$N(R^L)S(O)_2$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J, -$S(O)_2N(R^L)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^HR^J, -$S(O)_2N(R^L)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J, -$S(O)_2N(R^L)$-(C_2-C_6alquilen)-OR^M, -$S(O)_2N(R^L)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^M, -$N(R^L)S(O)_2$-(C_2-

C_6alquilen)-OR^M, -$N(R^L)S(O)_2$-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^M, -$S(O)_2N(R^HR^J)$, -$N(R^L)S(O)_2R^L$, -$N(R^L)C(O)R^L$, OR^L, SR^L, -(C_3-C_7heterocicloalquilo), (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6 alquilo), y (C_5-C_7 heterocicloalquil)-(C_3-C_6 cicloalquilo), donde cualquiera de dichos alquilo, cicloalquilo, alquileno, cicloalquileno, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-(C_1-C_6 alquilo), heterocicloalquil)-(C_3-C_6 cicloalquilo) y heterocicloalquilcarbonilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, -OR^L o halo. En una forma de realización adicional, R^{18} es fenilo sustituido con -(C_1-C_6alquilo).

En una forma de realización, R^{18} es -(C_1-C_6alquilo) o -(C_3-C_7cicloalquilo).

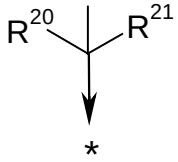
En una forma de realización, $\mathbf{z^1}$ = -CH-, $\mathbf{z^2}$= C, $\mathbf{z^3}$ y $\mathbf{z^4}$ son N; en otra forma de realización, $\mathbf{z^1}$ = O, $\mathbf{z^2}$= C, $\mathbf{z^3}$ y $\mathbf{z^4}$ son N; en una forma de realización adicional, $\mathbf{z^1}$ = -CH-, $\mathbf{z^2}$ y $\mathbf{z^3}$ son N y $\mathbf{z^4}$ es -CH-; en una forma de realización adicional, $\mathbf{z^1}$ = N, $\mathbf{z^2}$ es C, $\mathbf{z^3}$ es N y $\mathbf{z^4}$ es O; en aun otra forma de realización, $\mathbf{z^1}$ = N, $\mathbf{z^2}$ es C, $\mathbf{z^3}$ es O y $\mathbf{z^4}$ es N.

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



(IIIb) ;

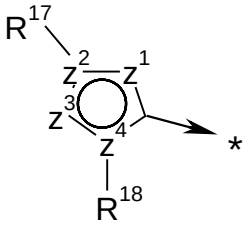
donde $\mathbf{z^1}$ = -CH-, $\mathbf{z^2}$= C, $\mathbf{z^3}$ es oxígeno, $\mathbf{z^4}$ es N, R^{18} es un par libre, y R^{17} es un grupo de fórmula general (IV)



(IV)

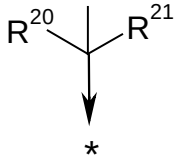
donde R^{20} es $-CH_3$ o $-CH_2OH$, y R^{21} es $-CH_3$.

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



(IIIb) ;

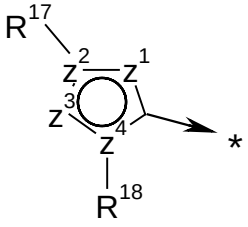
donde $\mathbf{z^1}$ = -CH-, $\mathbf{z^2}$= C, $\mathbf{z^3}$ y $\mathbf{z^4}$ son N y R^{17} es un grupo de fórmula general (IV)



(IV)

donde R^{20} es $-CH_3$ o $-CH_2OH$, y R^{21} es $-CH_3$.

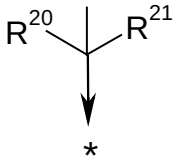
En otra forma de realización, R^2 es un radical de fórmula (IIIb):



(IIIb) ;

donde $\mathbf{z^1}$ = -CH-, $\mathbf{z^2}$= C, $\mathbf{z^3}$ y $\mathbf{z^4}$ son N y R^{17} es un grupo de fórmula general

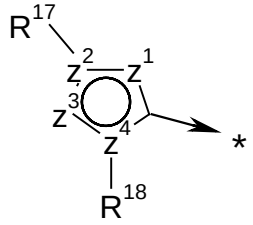
(IV)



(IV)

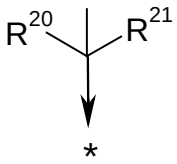
donde R^{20} es $-CH_3$ o $-CH_2OH$, y R^{21} es $-CH_3$ y donde $\mathbf{R^{18}}$ es fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo -CN, -OH, $-COOR^M$, C_1-C_6alquilo, $-N(R^L)(C_2$-C_6alquilen)-NR^HR^J, $-(C_1$-C_6alquilen)-NR^HR^J, $-O-(C_2$-C_6alquilen)-NR^HR^J, $-O-(C_2$-C_6alquilen)-OR^M, $-S-(C_2$-C_6alquilen)-OR^M, (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6 alquilo), y (C_5-C_7 heterocicloalquil)-(C_3-C_6 cicloalquilo), donde cualquiera de dichos C_1-C_6alquilo, -(C_1-C_6alquileno)-, -(C_2-C_6alquileno)-, (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6 alquilo) y (C_5-C_7 heterocicloalquil)-(C_3-C_6 cicloalquilo) puede estar opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, OR^L o halo.

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



(IIIb) ;

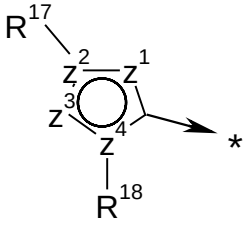
donde $\mathbf{z^1}$ = -CH-, $\mathbf{z^2}$= C, $\mathbf{z^3}$ y $\mathbf{z^4}$ son N y R^{17} es un grupo de fórmula general (IV)



(IV)

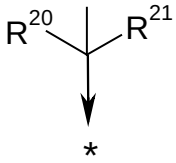
donde R^{20} es $-CH_3$ o $-CH_2OH$, y R^{21} es $-CH_3$ y $\mathbf{R^{18}}$ es fenilo, que está sustituido en posición para con un grupo C_1-C_6alquilo.

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



(IIIb) ;

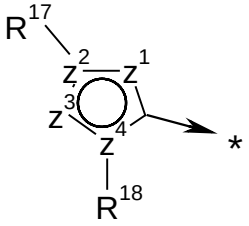
donde $\mathbf{z^1}$ = -CH-, $\mathbf{z^2}$= C, $\mathbf{z^3}$ y $\mathbf{z^4}$ son N y R^{17} es un grupo de fórmula general (IV)



(IV)

donde R^{20} es $-CH_3$ o $-CH_2OH$, y R^{21} es $-CH_3$ y $\mathbf{R^{18}}$ es fenilo, que está sustituido en posición meta con un grupo -O-(C_2-C_6alquilen)-NR^HR^J o -(C_1-C_6alquilen)-NR^HR^J.

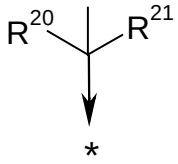
En otra forma de realización, R^2 es un radical de fórmula (IIIb):



(IIIb) ;

donde $\mathbf{z^1}$ = -CH-, $\mathbf{z^2}$= C, $\mathbf{z^3}$ y $\mathbf{z^4}$ son N y R^{17} es un grupo de fórmula general

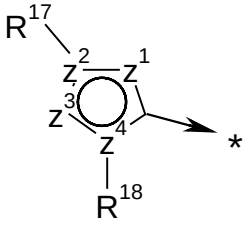
(IV)



(IV)

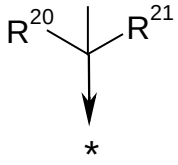
donde R^{20} es $-CH_3$ o $-CH_2OH$, y R^{21} es $-CH_3$ y $\mathbf{R^{18}}$ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros el cual está opcionalmente sustituido con C_1-C_6alquilo, $-N(R^L)(C_2$-C_6alquilen)-NR^HR^J, o $-(C_1$-C_6alquilen)-NR^HR^J, donde cualquiera de dichos C_1-C_6alquilo, $-(C_1$-C_6alquileno)-, $-(C_2$-C_6alquileno)-, (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6 alquilo) y (C_5-C_7 heterocicloalquil)-(C_3-C_6 cicloalquilo) puede estar opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, OR^L o halo. En una forma de realización, para dichos compuestos, $\mathbf{R^{18}}$ es un anillo imidazol que está opcionalmente sustituido con C_1-C_6alquilo, $-N(R^L)(C_2$-C_6alquilen)-NR^HR^J, o $-(C_1$-C_6alquilen)-NR^HR^J.

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



(IIIb) ;

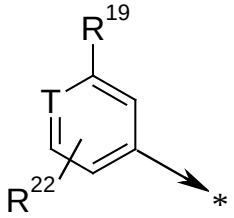
donde $\mathbf{z^1}$ = -CH-, $\mathbf{z^2}$= C, $\mathbf{z^3}$ y $\mathbf{z^4}$ son N y R^{17} es un grupo de fórmula general (IV)



(IV)

donde R^{20} es $-CH_3$ o $-CH_2OH$, y R^{21} es $-CH_3$ y $\mathbf{R^{18}}$ es un grupo $-(C_1\text{-}C_6$alquilo), opcionalmente sustituido con un grupo –OH o $-NR^HR^J$, o un grupo ($C_5\text{-}C_7$heterocicloalquil)-($C_1\text{-}C_6$alquilo) que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo $C_1\text{-}C_6$ alquilo.

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

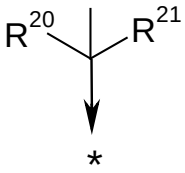


(IIIc)

;

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

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



(V)

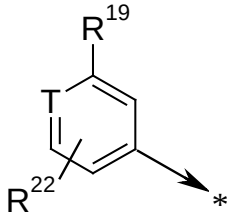
.

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

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

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

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

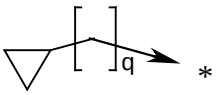


(IIIc)

;

donde R^{19} es -(C_3-C_6heterocicloalquilo), que está opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_2 alquilo, C_3-C_5 cicloalquilo, o halo; donde T es -CR^{23}=, R^{22} es H o F.

En aun otra forma de realización, R^2 es un radical de fórmula (IIId):

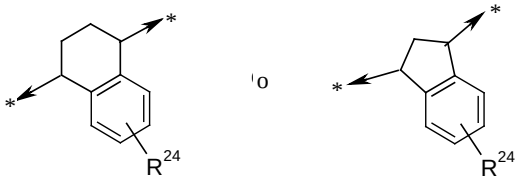


(IIId)

.

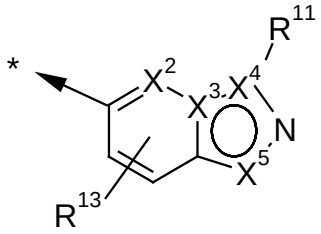
En una forma de realización, q es 0, 1 o 2; en otra forma de realización, q es 0 o 1. En una forma de realización adicional, q es cero.

En una forma de realización, se proveen compuestos de fórmula (IA) donde W es NH, Y es un grupo -$O(CR^3R^4)_n$- y n es 0, A es un grupo:



donde R^1 es un grupo de fórmula (IIca) como se ha definido que se conecta al

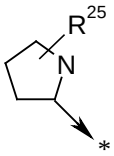
grupo Y a través del carbono adyacente a X^2



(IIca)

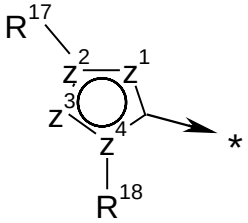
Y donde X^4 es un átomo de carbono, X^5 es un átomo de nitrógeno, X^3 es un átomo de nitrógeno y X^2 es un grupo -CH-, y R^{13} es hidrógeno;

donde $\mathbf{R^{11}}$ es un grupo:



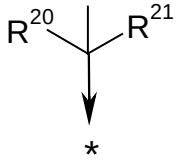
donde $\mathbf{R^{25}}$ opcionalmente está presente y representa uno, dos o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente de la lista que consiste en: C_1-C_6 alquilo, (C_1-C_3) haloalquilo, (C_1-C_4)hidroxialquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, hidroxilo y halo; y donde el asterisco representa el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

donde R^2 es un radical de fórmula (IIIb):



(IIIb) ;

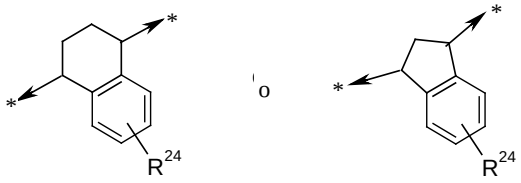
donde $\mathbf{z^1}$ = -CH-, $\mathbf{z^2}$= C, $\mathbf{z^3}$ y $\mathbf{z^4}$ son N y R^{17} es un grupo de fórmula general (IV)



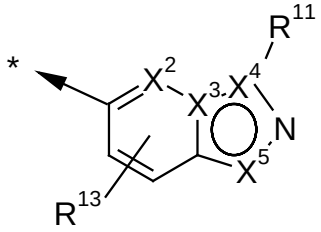
(IV)

donde R^{20} es $-CH_3$ o $-CH_2OH$, y R^{21} es $-CH_3$ y donde $\mathbf{R^{18}}$ es fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo -CN, -OH, $-COOR^M$, C_1-C_6alquilo, $-N(R^L)(C_2$-C_6alquilen)-NR^HR^J, $-(C_1$-C_6alquilen)-NR^HR^J, $-O-(C_2$-C_6alquilen)-NR^HR^J, $-O-(C_2$-C_6alquilen)-OR^M, $-S-(C_2$-C_6alquilen)-OR^M, (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6 alquilo), y (C_5-C_7 heterocicloalquil)-(C_3-C_6 cicloalquilo), donde cualquiera de dichos C_1-C_6alquilo, -(C_1-C_6alquileno)-, -(C_2-C_6alquileno)-, (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6 alquilo) y (C_5-C_7 heterocicloalquil)-(C_3-C_6 cicloalquilo) puede estar opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, OR^L o halo.

En una forma de realización, se proveen compuestos de fórmula (IB) donde W es NH, Y es un grupo $-O(CR^3R^4)_n-$ y n es 0, A es un grupo:



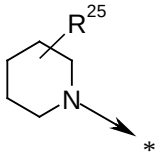
donde R^1 es un grupo de fórmula (IIca) como se ha definido que se conecta al grupo Y a través del carbono adyacente a X^2



(IIca)

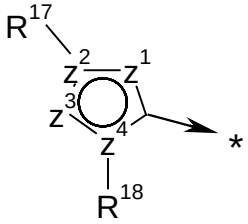
Y donde X^4 es un átomo de carbono, X^5 es un átomo de nitrógeno, X^3 es un átomo de nitrógeno y X^2 es un grupo -CH-, y R^{13} es hidrógeno;

donde **R[11]** es un grupo:



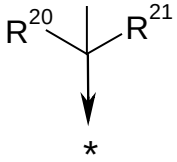
donde **R[25]** opcionalmente está presente y representa uno, dos o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente de la lista que consiste en: C_1-C_6 alquilo, (C_1-C_3) haloalquilo, (C_1-C_4)hidroxialquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, hidroxilo y halo; y donde el asterisco representa el punto de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

donde R^2 es un radical de fórmula (IIIb):



(IIIb)

donde **z[1]** = -CH-, **z[2]**= C, **z[3]** y **z[4]** son N y R^{17} es un grupo de fórmula general (IV)

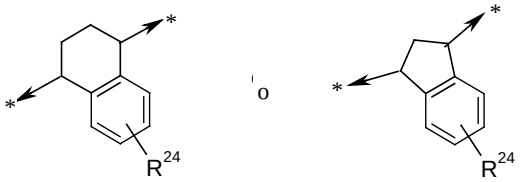


(IV)

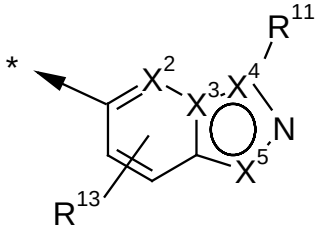
donde R^{20} es $-CH_3$ o $-CH_2OH$, y R^{21} es $-CH_3$ y donde **R[18]** es fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo -CN, -OH, $-COOR^M$, C_1-C_6alquilo, $-N(R^L)(C_2$-C_6alquilen)-NR^HR^J, $-(C_1$-C_6alquilen)-NR^HR^J, $-O-(C_2$-C_6alquilen)-NR^HR^J, $-O-(C_2$-C_6alquilen)-OR^M, $-S-(C_2$-C_6alquilen)-OR^M, (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6 alquilo), y (C_5-C_7 heterocicloalquil)-(C_3-C_6

cicloalquilo), donde cualquiera de dichos C_1-C_6alquilo, -(C_1-C_6alquileno)-, -(C_2-C_6alquileno)-, (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6 alquilo) y (C_5-C_7 heterocicloalquil)-(C_3-C_6 cicloalquilo) puede estar opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, OR^L o halo.

En una forma de realización, se proveen compuestos de fórmula (IC) donde W es NH, Y es un grupo -$O(CR^3R^4)_n$- y n es 0, A es un grupo:



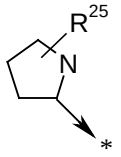
donde R^1 es un grupo de fórmula (IIca) como se ha definido que se conecta al grupo Y a través del carbono adyacente a X^2



(IIca)

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

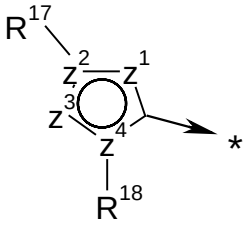
R^{11} es un grupo:



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

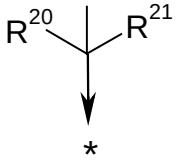
molécula a través de X^4;

R^2 es un radical de fórmula (IIIb):



(IIIb) ;

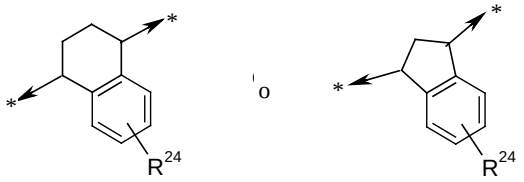
donde $\mathbf{z^1}$ = -CH-, $\mathbf{z^2}$= C, $\mathbf{z^3}$ y $\mathbf{z^4}$ son N y R^{17} es un grupo de fórmula general (IV)



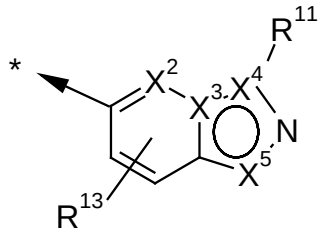
(IV)

donde R^{20} es $-CH_3$ o $-CH_2OH$, y R^{21} es $-CH_3$ y $\mathbf{R^{18}}$ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con C_1-C_6alquilo, $-N(R^L)(C_2$-C_6alquilen)-NR^HR^J, o $-(C_1$-C_6alquilen)-NR^HR^J, donde cualquiera de dichos C_1-C_6alquilo, $-(C_1$-C_6alquileno)-, $-(C_2$-C_6alquileno)-, (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6 alquilo) y (C_5-C_7 heterocicloalquil)-(C_3-C_6 cicloalquilo) puede estar opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, OR^L o halo.

En una forma de realización, se proveen compuestos de fórmula (ID) donde W es NH, Y es un grupo $-O(CR^3R^4)_n$- y n es 0, A es un grupo:



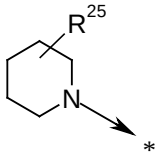
R1 es un grupo de fórmula (IIca) como se ha definido que se conecta al grupo Y a través del carbono adyacente a X_2



(IIca)

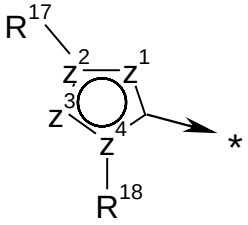
Y donde X^4 es un átomo de carbono, X^5 es un átomo de nitrógeno, X^3 es un átomo de nitrógeno y X^2 es un grupo -CH-, y R^{13} es hidrógeno;

donde $\mathbf{R^{11}}$ es un grupo:



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

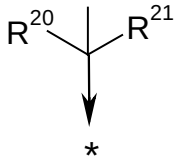
donde R^2 es un radical de fórmula (IIIb):



(IIIb) ;

donde $\mathbf{z^1}$ = -CH-, $\mathbf{z^2}$= C, $\mathbf{z^3}$ y $\mathbf{z^4}$ son N y R^{17} es un grupo de fórmula general

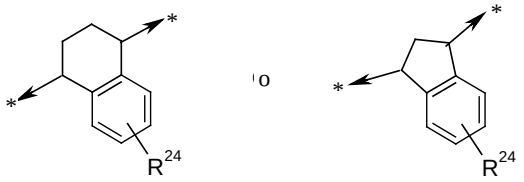
(IV)



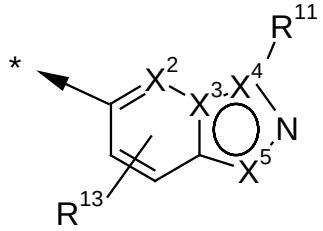
(IV)

donde R^{20} es $-CH_3$ o $-CH_2OH$, y R^{21} es $-CH_3$ y $\mathbf{R^{18}}$ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con C_1-C_6alquilo, $-N(R^L)(C_2$-C_6alquilen)-NR^HR^J, o $-(C_1$-C_6alquilen)-NR^HR^J, donde cualquiera de dichos C_1-C_6alquilo, $-(C_1$-C_6alquileno)-, $-(C_2$-C_6alquileno)-, (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6 alquilo) y (C_5-C_7 heterocicloalquil)-(C_3-C_6 cicloalquilo) puede estar opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, OR^L o halo.

En una forma de realización, se proveen compuestos de fórmula (IE) donde W es NH, Y es un grupo $-O(CR^3R^4)_n-$ y n es 0, A es un grupo:



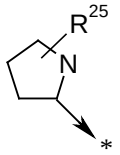
donde R1 es un grupo de fórmula (IIca) como se ha definido que se conecta al grupo Y a través del carbono adyacente a X_2



(IIca)

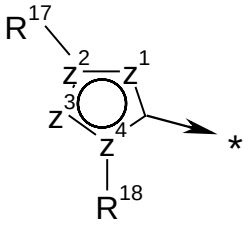
Y donde X^4 es un átomo de carbono, X^5 es un átomo de nitrógeno, X^3 es un átomo de nitrógeno y X^2 es un grupo -CH-, y R^{13} es hidrógeno;

donde $\mathbf{R^{11}}$ es un grupo:



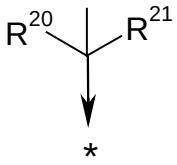
donde **R^{25}** opcionalmente está presente y representa uno, dos o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente de la lista que consiste en: C_1-C_6 alquilo, (C_1-C_3) haloalquilo, (C_1-C_4)hidroxialquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, hidroxilo y halo; y donde el asterisco representa el punto de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

donde R^2 es un radical de fórmula (IIIb):



(IIIb) ;

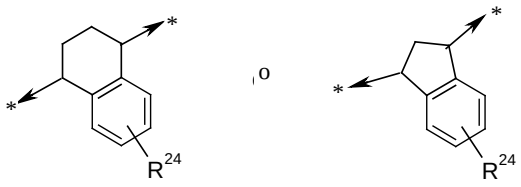
donde **z^1** = -CH-, **z^2**= C, **z^3** y **z^4** son N y R^{17} es un grupo de fórmula general (IV)



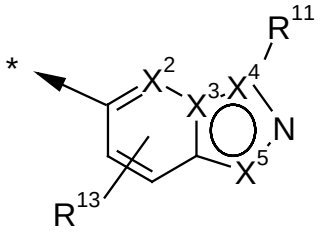
(IV)

donde R^{20} es $-CH_3$ o $-CH_2OH$, y R^{21} es $-CH_3$ y **R^{18}** es un grupo -(C_1-C_6alquilo), opcionalmente sustituido con un grupo –OH o $-NR^HR^J$, o un grupo (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6alquilo) que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_6 alquilo.

En una forma de realización, se proveen compuestos de fórmula (IF) donde W es NH, Y es un grupo $-O(CR^3R^4)_n-$ y n es 0, A es un grupo:



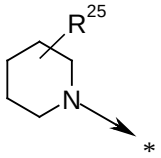
donde R^1 es un grupo de fórmula (IIca) como se ha definido que se conecta al grupo Y a través del carbono adyacente a X_2



(IIca)

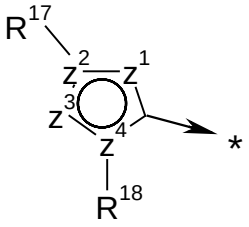
Y donde X^4 es un átomo de carbono, X^5 es un átomo de nitrógeno, X^3 es un átomo de nitrógeno y X^2 es un grupo -CH-, y R^{13} es hidrógeno;

donde **R^{11}** es un grupo:



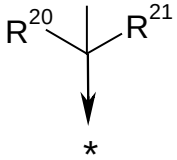
donde **R^{25}** opcionalmente está presente y representa uno, dos o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente de la lista que consiste en: C_1-C_6 alquilo, (C_1-C_3) haloalquilo, (C_1-C_4)hidroxialquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, hidroxilo y halo; y donde el asterisco representa el punto de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

donde R^2 es un radical de fórmula (IIIb):



(IIIb) ;

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



(IV)

donde R^{20} es $-CH_3$ o $-CH_2OH$, y R^{21} es $-CH_3$ y $\mathbf{R^{18}}$ es un grupo $-(C_1\text{-}C_6$alquilo), opcionalmente sustituido con un grupo –OH o $-NR^HR^J$, o un grupo ($C_5\text{-}C_7$heterocicloalquil)-($C_1\text{-}C_6$alquilo) que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo $C_1\text{-}C_6$ alquilo.

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

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

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

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

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-4-il)-

[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;

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

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

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

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-isopropilamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(6-ciano-piridin-3-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;

N-(4-{(1S,4S)-4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi}-piridin-2-il)-2-metoxi-acetamida;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-indazol-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

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

N-(4-{(1R,4S)-4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi}-piridin-2-il)-2-metoxi-acetamida;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

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

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

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[6-(morfoline-4-carbonil)-piridin-3-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

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

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

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

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

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

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

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-{3-[(2-hidroxi-etil)-

metil-amino]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-[5-tert-butil-2-(4-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,3S)-3-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-indan-1-il}-urea;

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

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

1-{5-tert-butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;

1-{5-tert-butil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-

tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;

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

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

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

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

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

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-morfolin-4-il-etil)-[1,2,

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

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

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

1-(5-tert-butil-2-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-2H-

pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;

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

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

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

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

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

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-(3-hidroximetil-4-metil-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

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

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

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-dimetilamino-

[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;

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

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

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-piperidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

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

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

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

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-hidroxietil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-[(1S,4R)-4-(3-Azepan-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-metil-piperazin-

1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}urea;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}urea;

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

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

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4S)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

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

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-{3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;

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

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-dimetilamino-1-metil-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-hidroximetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-

tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

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

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-metil-1-pirrolidin-1-il-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

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

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

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1,4-dimetil-piperazin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

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

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-metil-piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

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

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

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

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

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-

piperazin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea;

1-{5-tert-butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-urea;

1-{5-tert-butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-(cis-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-[5-tert-butil-2-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

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

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-dimetilamino-ciclopentil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

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

1-[(1S,4R)-4-(3-Amino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea;

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

1-{5-tert-butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-diisopropilamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;

N-(5-tert-butil-2-metoxi-3-{3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-metansulfonamida;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[8-metil-3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

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

1-(3-tert-butil-1'-metil-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;

1-[3-tert-butil-1'-(2-dimetilamino-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;

N-[5-tert-butil-2-metoxi-3-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-ureido)-fenil]-metansulfonamida;

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

1-(5-tert-butil-isoxazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-[3-tert-butil-1'-(2-morfolin-4-il-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;

1-[3-tert-butil-1'-(3-dimetilamino-propil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;

1-[3-tert-butil-1'-(3-morfolin-4-il-propil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;

1-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-3-(3-fluoro-5-morfolin-4-il-fenil)-urea;

1-[5-tert-butil-2-(2-morfolin-4-il-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-Ciclopropil-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

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

1-{5-tert-butil-2-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-4-il]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea;

1-[5-tert-butil-2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-piperidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-

naftalen-1-il}-urea;

1-[5-tert-butil-2-(2-morfolin-4-il-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-{(1S,4R)-4-[3-(8-Aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-3-{5-tert-butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-urea;

1-{5-tert-butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-[3-tert-butil-1'-(2-morfolin-4-il-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-[3-tert-butil-1'-(2-dimetilamino-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-urea;

1-[5-tert-butil-2-(2-dimetilamino-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-[5-tert-butil-2-(2-piperidin-1-il-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

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

1-[5-tert-butil-2-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-{5-tert-butil-2-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

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

1-(5-tert-butil-2-{3-[2-(etil-metil-amino)-etil]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-{5-tert-butil-2-[3-(2-dimetilamino-etil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

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

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

1-{5-tert-butil-2-[3-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-

{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-{3-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-etil]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-[5-tert-butil-2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-pirimidin-4-il}-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-{5-tert-butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-[5-tert-butil-2-(2-morfolin-4-il-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

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

1-[5-tert-butil-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-{5-tert-butil-2-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-

iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il }-urea;

1-(5-tert-butil-2-{3-[2-(etil-metil-amino)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-{(1S,4R)-4-[3-(4-Aza-espiro[2,5]oct-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-3-{5-tert-butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-urea;

1-[5-tert-butil-2-(3-morfolin-4-il-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-{3-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-{5-tert-butil-2-[3-((R)-2-dimetilamino-1-metil-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-{5-tert-butil-2-[3-((S)-2-dimetilamino-1-metil-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-[2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

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

1-{5-tert-butil-2-[3-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-{5-tert-butil-2-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-{5-tert-butil-2-[3-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-{5-tert-butil-2-{3-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-{3-[2-(4-metil-[1,4]-diazepan-1-il)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-{5-tert-butil-2-[3-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-(2-{3-[2-(8-Aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il)-etoxi]-fenil}-5-tert-butil-2H-

pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-{3-[2-(etil-metil-amino)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

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

1-(5-tert-butil-2-{3-[2-(4-metoxi-piperidin-1-il-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-{3-[2-(3-oxa-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-8-il)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-{5-tert-butil-2-[3-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-[5-tert-butil-2-(3-{[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil}-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-{5-tert-butil-2-[3-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-[5-tert-butil-2-(3-dimetilaminometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-

tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

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

1-{(1S,4R)-4-[3-(4-Aza-espiro[2,5]oct-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-3-{5-tert-butil-2-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-urea;

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

1-{5-tert-butil-2-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-{5-tert-butil-2-[3-((1S,4S)-5-metil-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]hept-2-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-[5-tert-butil-2-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-[5-tert-butil-2-(4-dimetilaminometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

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

1-{5-tert-butil-2-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-{5-tert-butil-2-[4-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

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

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

1-{5-tert-butil-2-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

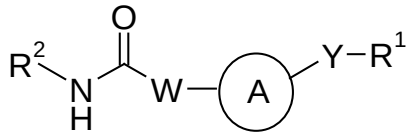
1-(5-tert-butil-2-{4-[(etil-metil-amino)-metil]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-[5-tert-butil-2-(4-{[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil}-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea;

1-{5-tert-butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il-3-{(1S,4S)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-urea;

y sus sales farmacèuticamente aceptables.

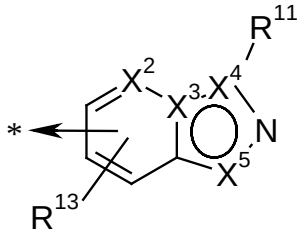
De acuerdo con otro aspecto de la invención se provee un compuesto de fórmula (J), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(J)

donde R^2, W, A y Y tienen el mismo significado que se ha provisto para los compuestos de fórmula (I); y donde

R^1 es un grupo (IIc) donde R^{13}, X^2, X^3, X^4 y X^5 tienen el mismo significado que se ha provisto para los compuestos de fórmula (I);



(IIc)

Y donde R^{11} es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, donde dichos fenilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros están sustituidos con un grupo -O-(C_2-C_6alquilen)-NR^RR^S, donde dicho C_2-C_6alquileno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_6alquilo, C_3-C_7cicloalquilo, hidroxilo o halo;

R^R y R^S son en cada caso en forma independiente C_1-C_6 alquilo o C_3-C_7 cicloalquilo, donde dichos C_1-C_6 alquilo y C_3-C_7 cicloalquilo están sustituidos con uno o más grupos OR^T, CN o halo; de manera alternativa, R^R y R^S, pueden formar junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un sistema de anillos monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros que está sustituido con uno o más grupos OR^T, CN, halo, C_1-C_6 alquilo o C_3-C_7 cicloalquilo, donde dichos C_1-C_6 alquilo y C_3-C_7 cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-

C_3 alquilo, C_3-C_7cicloalquilo, OR^D, CN o halo; y donde dicho anillo monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es oxígeno o nitrógeno, donde dicho átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo, donde cualquiera de dichos alquilo o cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, OR^D, CN, o halo; y

R^T es en cada caso en forma independiente hidrógeno, $-CH_3$ o $-C_2H_5$.

Cuando sea adecuado, todos los grupos o formas de realización preferidas que se describen a continuación para los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib) y (Ic) pueden combinarse entre sí y también se aplican a compuestos de fórmula (J) como se ha definido *mutatis mutandis*.

Utilidad

Como se mencionó anteriormente los compuestos de la invención son inhibidores de la p38 MAPK, y por lo tanto pueden tener utilidad para el tratamiento de enfermedades o condiciones que se benefician de la inhibición de la enzima p38. Dichas enfermedades y condiciones son conocidas de la literatura y varias de ellas se han mencionado anteriormente. Sin embargo, los compuestos generalmente son útiles como agentes antiinflamatorios, en particular para utilizar en el tratamiento de enfermedades respiratorias. En particular, los compuestos se pueden utilizar en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), bronquitis crónica, fibrosis pulmonar, neumonía, síndrome de angustia respiratoria aguda (ARDS), enfisema pulmonar, o enfisema inducido por el humo de tabaco, asma intrínseca (no alérgica) y asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma grave, asma resistente a esteroides, asma neutrofílica, asma bronquítica, asma inducida por ejercicio, asma ocupacional y asma inducida

subsiguiente a infección bacteriana, fibrosis quística, fibrosis pulmonar y bronquiectasia.

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

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

Además, la presente invención provee un método para la prevención y/o el tratamiento de cualquier enfermedad que se beneficie de la inhibición de la enzima p38, donde dicho método comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

Composiciones

Como se mencionó anteriormente, los compuestos con los cuales la invención está relacionada son inhibidores de quinasa p38, y son útiles en el tratamiento de varias enfermedades por ejemplo, enfermedades inflamatorias del tracto respiratorio. Los ejemplos de tales enfermedades se han mencionado anteriormente, e incluyen asma, rinitis, síndrome alérgico de las vías respiratorias, bronquitis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Se entenderá que el nivel de dosis específica para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, ruta de administración, frecuencia de excreción,

combinación de fármacos y la severidad de la enfermedad particular que se somete a tratamiento. Los niveles de dosis óptimos y la frecuencia de dosificación serán determinados por ensayo clínico, como se requiere en la técnica farmacéutica. En general, el intervalo de dosis diaria para administración oral se encontrará dentro del intervalo entre aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un ser humano, frecuentemente entre 0,01 mg y aproximadamente 50 mg por kg, por ejemplo entre 0,1 y 10 mg por kg, en dosis únicas o divididas. En general, el intervalo de dosis diaria para administración por inhalación se encontrará dentro del intervalo entre aproximadamente 0,1 μg y aproximadamente 1mg por kg de peso corporal de un ser humano, preferiblemente entre 0,1 μg y 50 μg por kg, en dosis únicas o divididas. Por otro lado, en algunos casos puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos límites. Para el propósito de la invención, se prefiere la administración por inhalación.

Los compuestos con los cuales la invención está relacionada se pueden preparar para administración por cualquier ruta consistente con sus propiedades farmacocinéticas. Las composiciones administrables por vía oral pueden estar en la forma de tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, grageas, preparaciones en gel o líquidas, tales como soluciones o suspensiones orales, tópicas o parenterales estériles. Las tabletas y cápsulas para administración oral pueden estar en forma de presentación de dosis unitaria, y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabes, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para la fabricación de tabletas, por ejemplo estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; desintegrantes por ejemplo almidón de papa o agentes humectantes adecuados tales

como laurilsulfato de sodio. Las tabletas pueden ser recubiertas de conformidad con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones líquidas orales pueden estar, por ejemplo, en la forma de suspensiones acuosas o aceitosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elíxires, o pueden ser presentadas como un producto seco para reconstituir con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparados líquidos pueden contener aditivos convencionales como agentes de suspensión, por ejemplo sorbitol, jarabe, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán, o acacia; vehículos no acuosos (los cuales pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres de aceites tales como los de glicerina, propilenglicol, o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico, y si se desea agentes colorantes o saborizantes convencionales.

Para la aplicación tópica a la piel, el fármaco se puede elaborar en forma de una crema, loción o ungüento. Las formulaciones en crema o ungüento que se pueden usar con el fármaco son formulaciones convencionales bien conocidas en la técnica, por ejemplo, como se describe en los libros de texto de farmacéutica estándar tales como la *British Pharmacopoeia*.

El ingrediente activo también se puede administrar parenteralmente en un medio estéril. Dependiendo del vehículo y la concentración que se utilice, el fármaco se puede suspender o disolver en el vehículo. De manera ventajosa, en el vehículo se pueden disolver adyuvantes tales como un anestésico local, conservante y agentes amortiguadores.

Sin embargo, para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria del tracto respiratorio, los compuestos de la invención también se pueden formular para

inhalación, por ejemplo como un atomizador nasal, o inhaladores en aerosol o polvo seco. Para la administración por inhalación, el compuesto activo está preferiblemente en la forma de micropartículas. Se lo puede preparar por una variedad de técnicas, que incluyen secado por atomización, secado por congelamiento y micronización. La generación del aerosol se puede llevar a cabo usando, por ejemplo, atomizadores de chorro accionados por presión, o atomizadores ultrasónicos, preferiblemente usando aerosoles de dosis medida accionados por propelente o administración libre de propelente de compuestos activos micronizados, por ejemplo, desde cápsulas de inhalación u otros sistemas de administración de “polvo seco”.

Como ejemplo, una composición de la invención se puede preparar como una suspensión para administrar con un nebulizador o como un aerosol en un propelente líquido, por ejemplo para uso en un inhalador de dosis medida presurizada (PMDI). Las personas expertas conocen los propelentes adecuados para usar en un PMDI, que incluyen: CFC-12, HFA-134a, HFA-227, HCFC-22 (CCl_2F_2) y HFA-152 (CH_4F_2 e isobutano).

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

Las micropartículas para administrar se pueden formular con excipientes que ayuden a su administración y liberación. Por ejemplo, en una formulación de polvo seco, las micropartículas se pueden formular con partículas portadoras grandes que ayuden al flujo del DPI en el pulmón. Se conocen partículas portadoras adecuadas, incluyendo a las partículas de lactosa; que pueden tener un diámetro aerodinámico mediano de masa mayor de 90 μm.

En el caso de una formulación a base de aerosol, un ejemplo es:

Compuesto de la invención 24 mg/lata

Lecitina, NF Liq. Conc. 1,2 mg/lata

Triclorofluorometano, NF 4,025 g/lata

Diclorodifluorometano, NF 12,15 g/lata.

Los compuestos activos se pueden dosificar como se describió, dependiendo del sistema inhalador que se utilice. Además de los compuestos activos, las formas de administración pueden contener adicionalmente excipientes, tales como, por ejemplo, propelentes (por ejemplo, Frigen en el caso de aerosoles de dosis medida), sustancias tensioactivas, emulsionantes, estabilizadores, conservantes, saborizantes, cargas (por ejemplo, lactosa en el caso de inhaladores en polvo) o, si es apropiado, compuestos aditivos adicionales.

Para los propósitos de la inhalación, hay disponible un gran número de sistemas, con los cuales se pueden generar y administrar aerosoles de tamaño de partícula óptimo, usando una técnica de inhalación que es apropiada para el paciente. Además del uso de adaptadores (separadores, expansores) y contenedores en forma de perlilla (por ejemplo Nebulator®, Volumatic®), y dispositivos automáticos que emiten un atomizado de tipo *puffer* (Autohaler®), para aerosoles de dosis medida, en particular en el caso de inhaladores en polvo, hay disponible un número de soluciones técnicas (por ejemplo, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® o los inhaladores por ejemplo como se describe en el documento EP-A-0505321). Adicionalmente, los compuestos de la invención se pueden suministrar en dispositivos de cámara múltiple permitiendo de este modo la administración de agentes de combinación.

Combinaciones

Otros compuestos se pueden combinar con compuestos relacionados con la invención, para la prevención y el tratamiento de enfermedades inflamatorias, en particular de enfermedades respiratorias. De este modo, la presente invención también está relacionada con composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos diferentes. Los agentes terapéuticos adecuados para una terapia de combinación con compuestos de la invención incluyen, pero de manera no taxativa, a: (1) corticoesteroides, tales como propionato de fluticasona, fuorato de fluticasona, fuorato de mometasona, dipropionato de beclometasona, ciclesonide, budesonide, GSK 685698, GSK 870086, QAE 397, QMF 149, TPI-1020; (2) agonistas β2-adrenoceptores tales como salbutamol, albuterol, terbutalina, fenoterol, y agonistas de β2-adrenoreceptores de acción prolongada tales como salmeterol, indacaterol, formoterol (incluyendo al fumarato de formoterol), arformoterol, carmoterol, GSK 642444, GSK 159797, GSK 159802, GSK 597501, GSK 678007, AZD3199; (3) productos de combinación de agonistas β2 de acción prolongada/corticoesteroides tales como salmeterol/propionato de fluticasona (Advair/Seretide), formoterol/budesonide (Symbicort), formoterol/propionato de fluticasona (Flutiform), formoterol/ciclesonide, formoterol/fuorato de mometasona, indacaterol/fuorato de mometasona, Indacaterol/QAE 397, GSK 159797/GSK 685698, GSK 159802/GSK 685698, GSK 642444/GSK 685698, GSK 159797/GSK 870086, GSK 159802/GSK 870086, GSK 642444/GSK 870086, arformoterol/ciclesonide;(4) agentes anticolinérgicos, por ejemplo agonistas del receptor muscarínico-3 (M3) tales como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, Aclidinio (LAS-34273), NVA-237, GSK 233705, Darotropio, GSK 573719, GSK 961081, QAT 370, QAX 028; (5) agonistas β2-

adrenoceptores/M3-anticolinérgicos de farmacología dual tales como GSK961081; (6) moduladores de leucotrieno, por ejemplo, antagonistas de leucotrieno tales como montelukast, zafirulast o pranlukast o inhibidores de la biosíntesis de leucotrieno tales como Zileuton o BAY-1005, o antagonistas de LTB4 tales como Amelubant, o inhibidores de FLAP tales como GSK 2190914, AM-103; (7) inhibidores de fosfodiesterasa-IV (PDE-IV) (oral o inhalado), tales como roflumilast, cilomilast, Oglemilast, ONO-6126, Tetomilast, Tofimilast, UK 500,001, GSK 256066; (8) antihistaminas, por ejemplo agonistas selectivos del receptor de histamina-1 (H1), tales como fexofenadina, citirizina, loratidina o astemizol o antagonistas del receptor dual H1/H3 tales como GSK 835726, GSK 1004723; (9) agentes antitusivos, tales como codeína o dextramorfano; (10) un mucolítico, por ejemplo N-acetil cisteína o fudosteína; (11) un modulador mucocinético/expectorante, por ejemplo ambroxol, soluciones hipertónicas (por ejemplo, salina o manitol) o tensioactivo; (12) un mucolítico péptido, por ejemplo desoxirribonucleasa I humana recombinante (dornase-alfa y rhDNase) o helicidina; (13) antibióticos, por ejemplo azitromicina, tobramicina y aztreonam; (14) inhibidores no selectivos de COX-1-COX-2, tales como ibuprofeno o ketoprofeno; (15) inhibidores de COX-2, tales como celecoxib y rofecoxib; (16) antagonistas de VLA-4, tales como aquellos descritos en los documentos WO97/03094 y WO97/02289; (17) inhibidores de TACE e inhibidores de TNF-α, por ejemplo anticuerpos monoclonales anti-TNF, tales como Remicade y CDP-870 y moléculas de inmunoglobulina del receptor de TNF, tales como Enbrel; (18) inhibidores de metaloproteasa de matriz, por ejemplo MMP-12; (19) inhibidores de elastasa de neutrófilo humano, como por ejemplo ONO-6818 o aquellos descritos en los documentos WO2005/026124, WO2003/053930 y WO06/082412; (20)

antagonistas A2b tales como aquellos descritos en el documento WO2002/42298; (21) moduladores de la función del receptor de quimioquina, por ejemplo antagonistas de CCR3 y CCR8; (22) compuestos que modulan la acción de otros receptores prostanoides, por ejemplo antagonista de tromboxano A2; antagonistas de DP1 tales como MK-0524, antagonistas de CRTH2 tales como ODC9101 y AZD1981 y antagonistas combinados de DP1/CRTH2 tales como AMG 009; (23) antagonistas PPAR que incluyen agonistas PPAR-alfa (tales como fenofibrato), agonistas PPAR delta, agonistas PPAR gamma tales como Pioglitazona, Rosiglitazona y Balaglitazona; (24) metilxantinas tales como teofilina o aminofilina y combinaciones de metilxantina/corticoesteroides tales como teofilina/budesonide, teofilina/propionato de fluticasona, teofilina/ciclesonide, teofilina/fuorato de mometasona y teofilina/dipropionato de beclometasona; (25) agonistas A2a tales como aquellos descritos en los documentos EP1052264 y EP1241176; (26) antagonistas de CXCR2 o IL-8 tales como SCH 527123 o GSK 656933; (27) moduladores de la señalización de IL-R tales como cineret y ACZ 885; (28) agonistas de MCP-1 tales como ABN-912.

La invención se refiere también a un conjunto de elementos que comprende a las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención solos o en combinación con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables o formando parte de mezclas con los mismos y un dispositivo que puede ser un inhalador de polvo seco de dosis única o multi-dosis, un inhalador de dosis medida o un nebulizador.

Métodos de síntesis

En un aspecto de la presente invención, se provee un proceso para la preparación de compuestos de la invención, de acuerdo con las rutas de síntesis

generales descritas en esta sección. En los siguientes esquemas de reacción, a no ser se indique otra cosa, los grupos mencionados tienen el mismo significado que el informado para los compuestos de Fórmula (I).

Una persona con experiencia puede introducir, donde sea apropiado, variaciones apropiadas de las condiciones que se describen específicamente en los experimentos para adaptar las rutas de síntesis para proveer otros compuestos de la invención adicionales. Dichas variaciones pueden incluir, pero de manera no taxativa, el uso de materias primas apropiadas para generar los diferentes compuestos, cambios en el solvente y las temperaturas de reacción, reemplazos de reactives por otros que desempeñen papeles químicos análogos, introducción o eliminación de etapas de protección/desprotección de grupos funcionales sensibles a las condiciones de reacción y los reactivos, así como la introducción o eliminación de pasos de síntesis específicos orientados a una funcionalización adicional del esqueleto químico principal.

No se debe considerar que los procesos que se pueden utilizar y que han sido descritos e informados en los Ejemplos y Esquemas, limitan el alcance de los métodos de síntesis disponibles para la preparación de los compuestos de la invención.

El proceso descrito es particularmente ventajoso porque el mismo es susceptible de ser modulado adecuadamente, mediante cualquier variante adecuada conocida por las personas con experiencia, de tal manera de obtener cualquiera de los compuestos de la invención que se desean. Dichas variantes están comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

De todo lo anterior, debería quedar claro para las personas con experiencia que cualquiera de los grupos descritos puede estar presente como tal o en cualquier forma

adecuadamente protegida.

En particular, es necesario proteger adecuadamente a los grupos funcionales presentes en el intermediario y en los compuestos y que pueden generar reacciones y productos secundarios no deseados, antes de realizar la alquilación, acilación, acoplamiento o sulfonilación. De manera similar, luego de completar dichas reacciones puede seguir la subsiguiente desprotección de dichos mismos grupos protegidos.

En la presente invención, a no ser que se indique otra cosa, la expresión “grupo protector” designa a un grupo protector adaptado para conservar la función del grupo al cual está unido. Típicamente, los grupos protectores se utilizan para proteger las funciones amino, hidroxilo, o carboxilo. Los grupos protectores apropiados para eso, pueden incluir, por ejemplo, bencilo, benciloxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, ésteres alquílicos o bencílicos u otros similares, que son bien conocidos para aquellos versados en la técnica [véase, para una referencia general, T. W. Green; Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley, N.Y. 1981)].

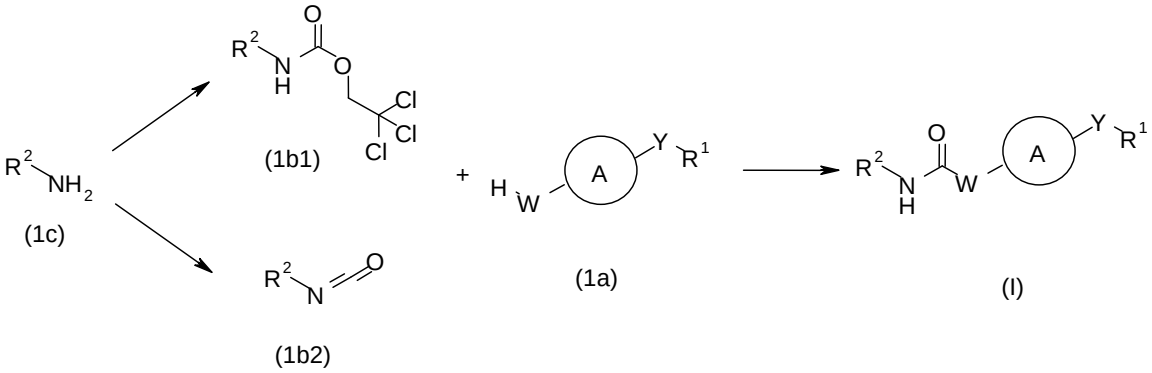
De manera similar, la protección selectiva y desprotección de cualquiera de dichos grupos, por ejemplo incluyendo a los grupos carbonilo, hidroxilo o amino, se puede realizar de acuerdo con métodos muy bien conocidos que se emplean comúnmente en la síntesis química orgánica.

Se puede llevar a cabo una salificación opcional de los compuestos de Fórmula (I) o los N-óxidos sobre el anillo piridina de los mismos convirtiendo adecuadamente a cualquiera de los grupos ácido o amino libres en las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables. También en este caso, las condiciones operativas que se emplean para la salificación opcional de los compuestos de la invención se encuentran dentro del conocimiento normal de las personas con experiencia.

De todo lo anterior, debería quedar claro que el anterior proceso, abarcando

a cualquiera de sus variantes para la preparación de los compuestos de la invención apropiados, se puede modificar convenientemente de manera tal de adaptar las condiciones de reacción a las necesidades específicas, por ejemplo mediante la selección de agentes de condensación, solventes y grupos protectores apropiados, según sea el caso.

Por ejemplo, los compuestos de la invención con la Fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con la ruta que se ilustra en el Esquema 1:



Esquema 1

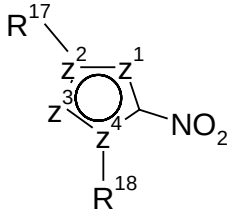
Compuestos con la Fórmula General (I) se pueden preparar a partir de compuestos con la Fórmula General (1a) por reacción con un compuesto de Fórmula General (1b1) o (1b2), en donde R^2 es como se definió para la fórmula general (I), en un solvente apropiado tal como dimetil sulfóxido, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida o acetonitrilo, en presencia de una base tal como diisopropiletilamina dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre la temperatura ambiente y 100ºC.

Los compuestos con la Fórmula General (1b1) y (1b2) o bien son conocidos de la literatura o se pueden preparar a partir de aminas de Fórmula General (1c) de acuerdo con procedimientos conocidos de la literatura (por ejemplo para referencia véanse WO2006009741, EP1609789).

Los Compuestos con la Fórmula General (1c) o bien son conocidos de la

literatura o alguien con experiencia en el arte los puede sintetizar adaptando métodos apropiados que figuran en la literatura (por ejemplo WO2010077836, WO2006009741, WO2008125014, J. Med Chem., 2007, 50, 4016, *Bulletin des Societes Chimiques Belges*, 1987, 96, 675-709, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2006, 4, 4158-4164).

Los compuestos con la Fórmula General (1ca), es decir los compuestos de Fórmula (1c) donde R^2 es un grupo de Fórmula (IIIb) y R^{17}, R^{18}, z^1, z^2, z^3 y z^4 son según se los definió anteriormente se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (1e),



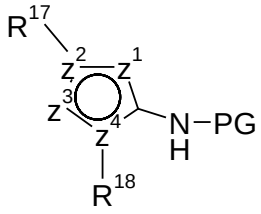
(1e)

usando un agente reductor apropiado tal como cloruro de estaño (II), hierro, o gas hidrógeno con un catalizador apropiado tal como paladio sobre carbón, en un solvente apropiado tal como metanol, etanol o ácido acético, dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre la temperatura ambiente y 100ºC.

Los compuestos con la Fórmula General (1e) son conocidas en la literatura o aquellos con experiencia en el arte los pueden preparar usando métodos que figuran en la literatura (por ejemplo WO 2008034008, WO 20110189167, WO 2010068258).

Como alternativa, los Compuestos con la Fórmula General (1ca) según se los definió anteriormente se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (1f), donde R^{17}, R^{18}, z^1, z^2, z^3 y z^4 son según se los definió anteriormente y donde PG es un grupo protector compatible apropiados conocido por aquellos con experiencia en el arte, como por ejemplo bencilo, carbamato de bencilo o

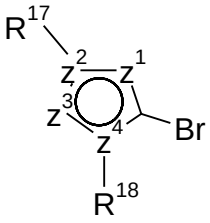
carbamato de *tert*-butilo,



(1f)

usando condiciones de desprotección apropiadas tales como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, o hidrógeno catalizado por ejemplo por paladio sobre carbón, en un solvente apropiado tal como diclorometano, metanol, etanol o ácido acético, dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre 0ºC y 100ºC.

Los compuestos con la Fórmula General (1f) se pueden preparar por reacción de compuestos de Fórmula (1g), donde R^{17}, R^{18}, z^1, z^2, z^3 y z^4 son según se los definió anteriormente



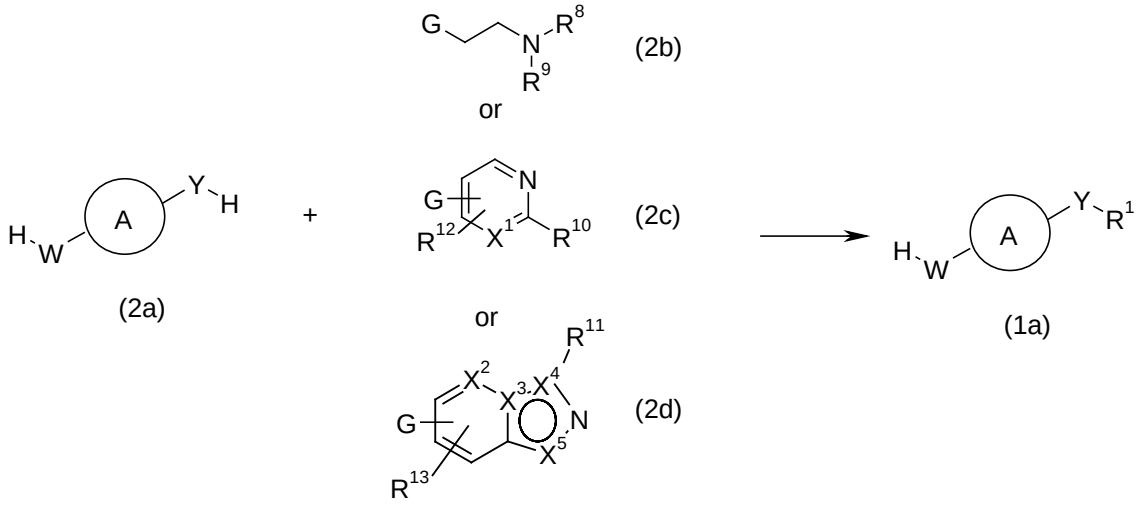
(1 g) H_2N-PG (1h)

con compuestos de Fórmula (1h) según se informó anteriormente, donde PG es un grupo protector apropiado conocido por aquellos con experiencia en el arte, como por ejemplo bencilo, carbamato de bencilo o carbamato de *tert*-butilo, usando condiciones apropiadas tales como la presencia de una base tal como carbonato de potasio o diisopropiletil amina o en las condiciones de Buchwald (con un catalizador tal como $Pd(OAc)_2$, un ligando tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y una base tal como *tert*-butóxido de sodio), en un solvente apropiado tal como tolueno o tetrahidrofurano, dentro de un rango de

temperaturas, preferiblemente entre la temperatura ambiente y 150ºC.

Los compuestos con la Fórmula General (1g) y (1h) son conocidos de la literatura o aquellos con experiencia en el arte los pueden preparar adaptando métodos apropiados que figuran en la literatura (por ejemplo WO2011042389, *Chemistry-A European Journal*, 2011, 17, 6606-6609, S6606/1-S6606/38).

Los compuestos con la Fórmula General (1a), se pueden preparar de acuerdo con la ruta que se ilustra en el Esquema 2.



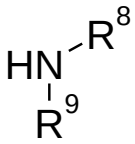
Esquema 2

Los compuestos con la Fórmula General (1a) se pueden preparar a partir de compuestos con la Fórmula General (2a) por reacción con un compuesto de Fórmula General (2b), (2c) o (2d), donde G es un grupo químico apropiado conocido por aquellos con experiencia en el arte, que se selecciona de manera tal que el mismo pueda facilitar una reacción de acoplamiento apropiada tal como un desplazamiento nucleofílico o un acoplamiento cruzado catalizado por metal. Por ejemplo en los casos cuando Y es -O-, -S- o -NR^7-, los ejemplos de G pueden incluir halógeno o un grupo saliente apropiado tal como mesilato o triflato ya sea unidos directamente o a través de un grupo -$(CR^3R^4)_n$-. Los ejemplos de las

condiciones de acoplamiento que se utilizan pueden incluir el uso de una base tal como hidruro de sodio o *tert*-butóxido de potasio y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinona en un solvente apropiado tal como *N*,*N*-dimetilformamida, tolueno, 1,4-dioxano o acetonitrilo dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre la temperatura ambiente y 150ºC. Por ejemplo en los casos cuando Y es -O- y G es -OH o -SH un método para llevar a cabo este acoplamiento puede incluir condiciones de Mitsunobu (azodicarboxilato de dietilo / trifenilfosfina) en un solvente apropiado tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre -10ºC y 100ºC. Por ejemplo en los casos cuando, por ejemplo, Y es -O-, -S- o -NR^7- y G es un grupo tal como halógeno, triflato o ácido/éster borónico un método para llevar a cabo este acoplamiento se puede realizar en condiciones de acoplamiento catalizado por metal (por ejemplo paladio o cobre) en presencia de un ligando apropiado tal como Xantphos o 1,10-fenantrolina en presencia de una base tal como carbonato de cesio en un solvente apropiado tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o *N*,*N*-dimetilformamida dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre -10ºC y 150ºC. Por ejemplo en los casos cuando, por ejemplo, Y es -O- y G es un grupo tal como -COOMe, -COOH, isocianato, -OCOCl o –$NHCOOCH_2CCl_3$, los ejemplos de condiciones para llevar a cabo este acoplamiento pueden incluir el uso de una base tal como hidruro de sodio o trietilamina o un reactivo de acoplamiento tal como HATU en un solvente apropiado tal como diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o *N*,*N*-dimetilformamida dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre -10ºC y 150ºC.

Los compuestos de Fórmula (2b) están disponibles comercialmente, son conocidos en la literatura o se los puede sintetizar a partir de compuestos de

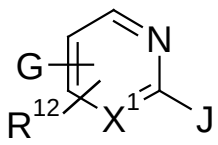
fórmula (2e), donde R^8 y R^9 son según se los definió para los compuestos de fórmula (I), adaptando métodos apropiados que figuran en la literatura (por ejemplo WO 2006133006) o usando métodos conocidos por aquellos con experiencia en el arte tales como hacer reaccionar (2e) con un agente alquilante apropiado tal como dibromoetano o bromoetanol en presencia de una base apropiada tal como hidruro de sodio o carbonato de potasio en un solvente apropiado tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o *N*,*N*-dimetilformamida dentro de un rango de temperaturas preferiblemente entre -10ºC y 150ºC, o hacer reaccionar (2e) con un aldehído apropiado en presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio en un solvente apropiado tal como dicloroetano o tetrahidrofurano dentro de un rango de temperaturas preferiblemente entre -10ºC y 100ºC.



(2e)

Los compuestos de fórmula (2e) se pueden obtener comercialmente, son conocidos de la literatura o aquellos con experiencia en el arte los pueden sintetizar usando métodos que figuran en la literatura.

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



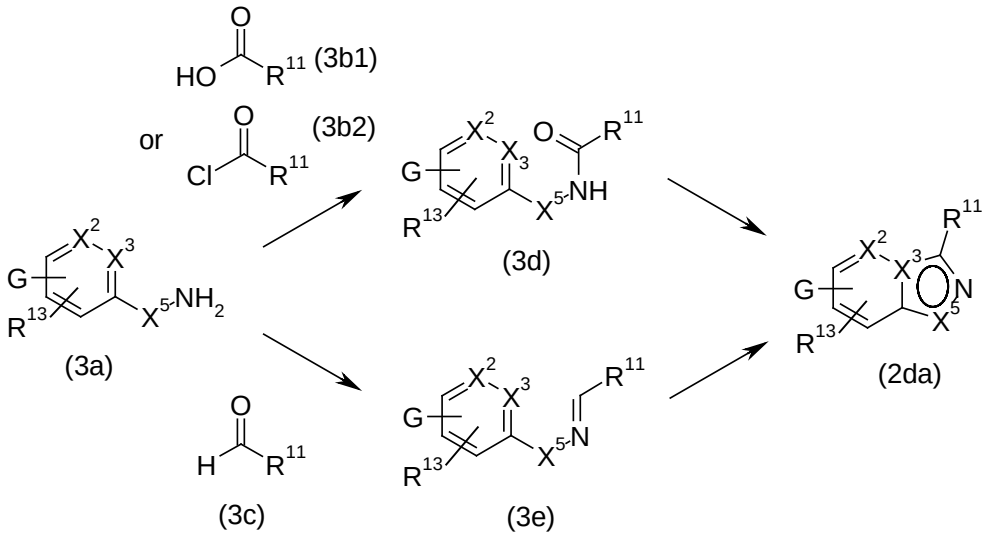
(2f)

donde X_1 y R^{12} se definen igual que para los compuestos de fórmula (I), G

es un grupo tal como un halógeno, -O-PG o - S-PG donde PG representa a un grupo protector tal como triisopropilsililo o *tert*-butildimetilsililo (los métodos para su introducción y eliminación son bien conocidos por aquellos con experiencia en el arte) y J puede representar grupos tales como un halógeno, $-NH_2$, -OH, -SH, -COOH, $-SO_2Cl$ que aquellos con experiencia en el arte pueden modificar usando métodos que figuran en la literatura para introducir un grupo R^{10} apropiado. Por ejemplo en casos tales como cuando J es halógeno, se puede utilizar un método tal como una sustitución nucleofílica con un alcohol, amina o tiol apropiados en presencia de una base apropiada tal como hidruro de sodio, trietilamina o carbonato de potasio en un solvente apropiado tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o *N*,*N*-dimetilformamida dentro de un rango de temperaturas preferiblemente entre -10ºC y 150ºC. Por ejemplo en casos tales como cuando J es $-NH_2$, -OH o –SH, se puede utilizar un método tal como la alquilación con un agente alquilante apropiado tal como un halogenuro de alquilo en presencia de una base apropiada tal como hidruro de sodio o carbonato de potasio en un solvente apropiado tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o *N*,*N*-dimetilformamida dentro de un rango de temperaturas preferiblemente entre -10ºC y 150ºC. Por ejemplo en casos tales como aquellos donde J es -COOH o $-SO_2Cl$ se puede utilizar un método tal como la reacción con una amina apropiada en presencia de una base apropiada tal como trietilamina o un reactivo de acoplamiento tal como HATU en un solvente apropiado tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o *N*,*N*-dimetilformamida dentro de un rango de temperaturas preferiblemente entre -10ºC y 150ºC.

Los compuestos de fórmula (2da), es decir los compuestos de fórmula (2a)

donde X^4 = C se pueden preparar de acuerdo con las rutas descritas en el siguiente Esquema 3:



Esquema 3

Los compuestos de fórmula general (2da) según se definió antes se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (3e) usando un oxidante apropiado tal como cloramina T, tetraacetato de plomo o diacetato de fenil yodo (III), en un solvente apropiado tal como diclorometano o etanol dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre la temperatura ambiente y 100ºC.

Los compuestos de fórmula general (3e) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (3a) por reacción con un aldehído de fórmula general (3c) según se informó anteriormente.

En un solvente apropiado tal como etanol o tetrahidrofurano dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre la temperatura ambiente y 80ºC.

Los compuestos de fórmula (3c) se pueden obtener comercialmente, son conocidos de la literatura o aquellos con experiencia en el arte los pueden preparar usando métodos que figuran en la literatura.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (2da) se pueden preparar a

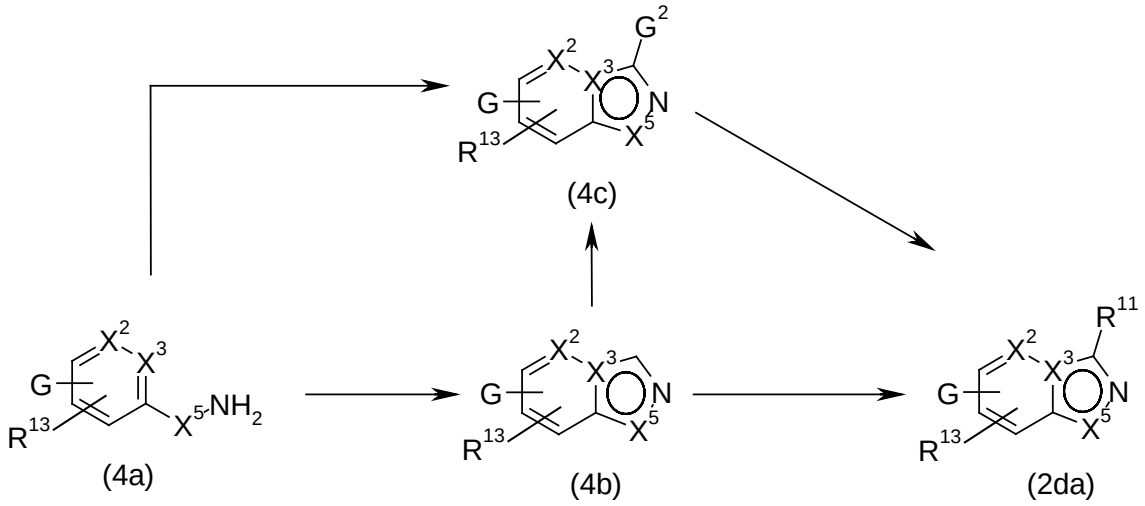
partir de compuestos de fórmula (3d) usando un agente de deshidratación apropiado tal como el reactivo de Burgess, trifenil fosfina y hexacloroetano, oxicloruro de fósforo, ácido acético o condiciones de Mitsunobu (azodicarboxilato de dietilo/trifenilfosfina/trimetilsililazida), en ausencia o presencia de un solvente apropiado tal como tetrahidrofurano, tolueno o NMP, dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre la temperatura ambiente y 150ºC.

Los compuestos de fórmula (3d) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (3a) por reacción con un compuesto de fórmula general (3b1) usando un agente acilante/de deshidratación apropiado tal como trifenilfosfina/tricloroacetonitrilo en presencia de una base tal como diisopropiletilamina, en un solvente apropiado tal como diclorometano o acetonitrilo, dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre la temperatura ambiente y 150ºC.

O por reacción con un compuesto de fórmula general (3b2) en presencia de una base tal como diisopropiletilamina, en un solvente apropiado tal como diclorometano o THF dentro de un rango de temperaturas preferiblemente entre -10ºC y el punto de ebullición del solvente.

Los compuestos con las fórmulas (3b1) y (3b2) se pueden obtener comercialmente, son conocidos de la literatura o aquellos con experiencia en el arte los pueden preparar utilizando métodos que figuran en la literatura.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (2da) según se definió antes se pueden preparar de acuerdo con la ruta que del Esquema 4:



Esquema 4

Los compuestos de fórmula general (2da) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (4c). Donde G^2 puede representar grupos tales como un halógeno, -CHO, -COOH, -COOEt y SO_2Cl.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula general (2da) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (4c), donde G^2 representa halógeno, usando métodos tales como un acoplamiento catalizado por metal (por ejemplo paladio) con un derivado $R^{11}G^5$ apropiado donde G^5 es un grupo tal como ácido borónico/éster boronato o estannano en un solvente apropiado tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano dentro de un rango de temperaturas preferiblemente entre la temperatura ambiente y 150ºC. Un método alternativo puede incluir el desplazamiento de dicho halógeno con un grupo $R^{11}H$ apropiado (tal como el que contiene un grupo -NH, -OH o -SH) en presencia de una base tal como hidruro de sodio, *tert*-butóxido de potasio o *N*,*N*-dietilisopropilamina en un solvente apropiado tal como *N*,*N*-Dimetilformamida, tolueno, 1,4-dioxano o acetonitrilo dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre la temperatura ambiente

y 150ºC.

El grupo G^2 se puede transformar también a partir de grupos tales como un halógeno en grupos tales como –CHO, -COOH, -COOEt y SO_2Cl utilizando métodos de inserción de un metal conocidos por aquellos con experiencia en el arte tales como catálisis con paladio, formación de compuestos de Grignard o intercambio de litio-halógeno.

Los compuestos de fórmula general (2da) donde R^{11} es un grupo tal como -CH_2-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(C_2-C_6alquileno)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(C_3-C_7cicloalquileno)-NR^AR^B, -C(O)N(R^C)-(C_2-C_6alquileno)-OR^D, -C(O)N(R^C)-(C_3-C_7cicloalquileno)-OR^D, -C(O)N(R^AR^B), -$S(O)_2$N(R^C)-(C_2-C_6alquileno)-NR^AR^B, -$S(O)_2$N(R^C)-(C_3-C_7cicloalquileno)-NR^AR^B, -$S(O)_2$N(R^C)-(C_2-C_6alquileno)-OR^D o -$S(O)_2$N(R^C)-(C_3-C_7cicloalquileno)-OR^D se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (4c), donde G^2 representa -CHO, -COOH, -COOEt y -SO_2Cl, por reacción con una amina apropiada tal como HNR^AR^B, etc., usando métodos tales como aminación reductiva (usando un reactivo tal como triacetoxiborohidruro de sodio) o formación de amida/sulfonamida en presencia de reactivos apropiados tales como HATU con una base tal como *N*,*N*-dietilisopropilamina o trimetilaluminio en un solvente apropiado tal como diclorometano, *N*,*N*-dimetilformamida, tolueno, 1,4-dioxano o acetonitrilo dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre la temperatura ambiente y 150ºC.

Los compuestos de fórmula general (4c) donde G^2 es un grupo tal como –COOEt, se pueden sintetizar a partir de compuestos de fórmula general (4a) por reacción con un compuesto tal como oxalato de dietilo en presencia de un ácido tal como ácido acético dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre la

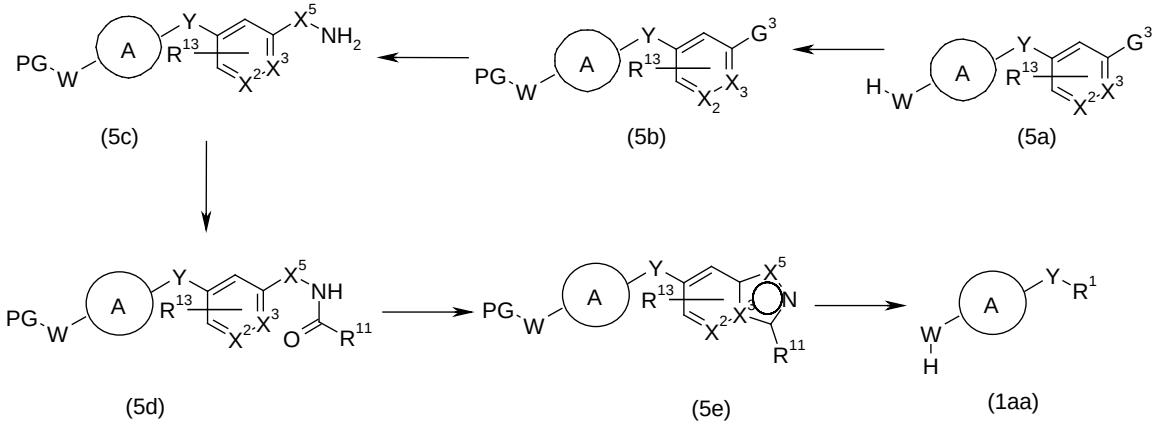
temperatura ambiente y 120ºC.

Los compuestos de fórmula general (4c) donde G^2 es un grupo tal como bromo o cloro, se pueden sintetizar a partir de compuestos de fórmula general (4b) por reacción con un compuesto tal como N-clorosuccinimida o N-bromosuccinimida en un solvente tal como el cloroformo dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre -10ºC y la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula general (4b) se pueden sintetizar a partir de compuestos de fórmula general (4a) por reacción con un compuesto tal como el acetato de dietoximetilo dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre la temperatura ambiente y 100ºC.

Los compuestos de fórmula general (2db), es decir los compuestos de fórmula (2d) donde X_4 es nitrógeno, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (4b) donde X^4 = NH, por reacción con un agente alquilante R^{11} apropiado en presencia de una base tal como carbonato de cesio en un solvente apropiado tal como *N*,*N*-dimetilformamida dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre la temperatura ambiente y 150ºC.

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



Esquema 5

Los compuestos de fórmula general (1aa) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (5e) donde PG es un grupo protector apropiado conocido en el arte tal como Boc, usando las condiciones desprotección apropiadas, tales como ácido trifluoroacético en un solvente tal como diclorometano dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre -10ºC y la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula general (5e) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (5d) usando un agente de deshidratación apropiado tal como el reactivo de Burgess, trifenil fosfina y hexacloroetano, oxicloruro de fósforo, ácido acético o condiciones de Mitsunobu (azodicarboxilato de dietilo/trifenilfosfina/trimetilsililazida), en ausencia o presencia de un solvente apropiado tal como tetrahidrofurano, tolueno o NMP, dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre la temperatura ambiente y 120ºC.

Los compuestos de fórmula general (5d) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (5c) por reacción con un compuesto de fórmula general (3b1) según se definió antes, usando un agente acilante/de deshidratación apropiado tal como trifenilfosfina/tricloroacetonitrilo en presencia de una base tal como diisopropiletilamina, en un solvente apropiado tal como diclorometano o acetonitrilo, dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre la temperatura ambiente y 150ºC.

O por reacción con un compuesto de fórmula general (3b2) según se definió antes en presencia de una base tal como diisopropiletilamina, en un solvente apropiado tal como diclorometano o THF dentro de un rango de temperaturas

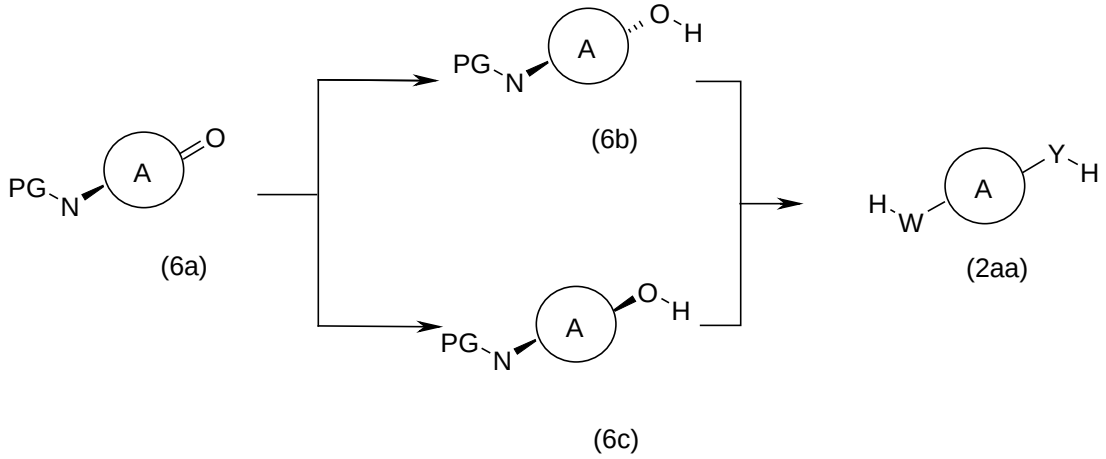
preferiblemente entre -10ºC y el punto de ebullición del solvente.

Los compuestos de fórmula general (5c) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (5b) donde G^3 es un grupo saliente apropiado tal como un halógeno, por reacción con un reactivo tal como monohidrato de hidrazina en un solvente apropiado tal como etanol dentro de un rango de temperaturas preferiblemente entre la temperatura ambiente y 100ºC.

Los compuestos de fórmula general (5b) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (5a) por reacción con un grupo protector apropiado reactivo conocido en el arte tal como el anhídrido de Boc en presencia de una base tal como trietilamina en un solvente apropiado tal como diclorometano o tetrahidrofurano dentro de un rango de temperaturas preferiblemente entre la temperatura ambiente y 100ºC.

Los compuestos de fórmula general (5a) se pueden sintetizar por los métodos descritos anteriormente para la síntesis de (1a).

Los compuestos de fórmula general (2aa), es decir los compuestos de fórmula (2a) donde Y = O, W = NH y PG es un grupo protector apropiado tal como trifluoroacetato se pueden preparar de acuerdo con la ruta que se ilustra en el Esquema 6:



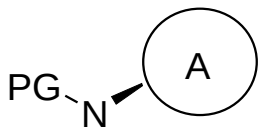
Esquema 6

Los compuestos de fórmula general (2aa) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (6b) y (6c) por eliminación del grupo protector PG usando métodos conocidos en el arte tales como hidróxido de sodio acuoso en un solvente tal como metanol dentro de un rango de temperaturas preferiblemente entre la temperatura ambiente y 100ºC.

Los compuestos de fórmula general (6b), donde PG es un grupo protector, preferiblemente trifluoroacetamida, y el grupo –OH se encuentra en la porción cicloalquileno del anillo A, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (6a) usando un método reductivo quiral, por ejemplo usando ácido fórmico y RuCl[S,S-TsDPEN(p-cimeno)] en presencia de una base tal como trietilamina en un solvente tal como *N*,*N*-dimetilformamida dentro de un rango de temperaturas preferiblemente entre la temperatura ambiente y 150ºC. Se reconocerá que los compuestos de fórmula (6a) pueden ser homoquirales tal como se los ilustra o pueden ser los enantiómeros opuestos o mezclas racémicas.

Aquellos con experiencia en el arte notarán que se puede preparar cualquier combinación de estereocentros de (2aa) usando ambos enantiómeros de (6a) y usando RuCl[R,R-TsDPEN(p-cimeno)] o RuCl[S,S-TsDPEN(p-cimeno)]. El compuesto (2a) se obtiene sin estereocentros definidos pero se puede obtener cualquier combinación tal como se ilustra en el Esquema 2.

Los compuestos de fórmula (6a) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (6d)

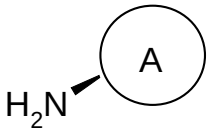


(6d)

usando un oxidante apropiado tal como permanganato de potasio y sulfato

de magnesio en un solvente apropiado tal como metanol/agua dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente. Se reconocerá que los compuestos de fórmula (6d) pueden ser homoquirales tal como se ilustra o pueden ser enantiómeros opuestos o mezclas racémicas.

Los compuestos de fórmula (6d) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (6e) donde PG es un grupo protector apropiado tal como trifluoroacetato o carbonato de *tert*-butilo:



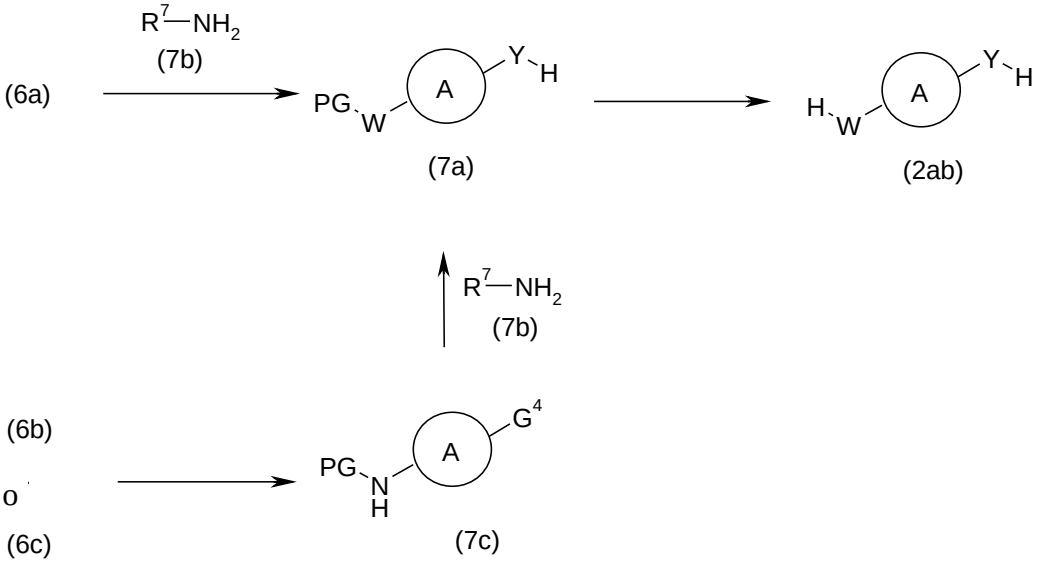
(6e)

usando trifluoroacetato de etilo o dicarbonato de di-*tert*-butil en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina en un solvente tal como metanol o diclorometano dentro de un rango de temperaturas preferiblemente entre 0ºC y el punto de ebullición del solvente. Se reconocerá que los compuestos de fórmula (6e) pueden ser homoquirales tal como se ilustra o pueden ser enantiómeros opuestos o mezclas racémicas.

Los compuestos de fórmula (6e) son conocidos de la literatura y aquellos con experiencia en el arte los pueden preparar adaptando métodos que figuran en la literatura (por ejemplo, para el S-(+)-1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno véase el Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: 1985, 2039-44, para la (S)-(+)-8-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolina véase el Journal of Organic Chemistry, 2007, 72, 669-671 y para el 1-aminoindano véase Tetrahedron Letters, 2011, 52, 1310-1312).

Los compuestos de fórmula general (2ab), es decir los compuestos de fórmula (2a) donde Y = NR^7 y W = NH, se pueden preparar de acuerdo con la ruta

que se ilustra en el Esquema 7:



Esquema 7

Los compuestos de fórmula general (2ab) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (7a) por eliminación del grupo protector PG usando métodos conocidos en el arte tales como hidróxido de sodio acuoso en un solvente tal como metanol o ácido trifluoroacético en diclorometano dentro de un rango de temperaturas preferiblemente entre la temperatura ambiente y 100ºC.

Los compuestos de fórmula (7a) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (6a) y aminas (7b) por reacción en condiciones de aminación reductiva, usando un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio y un solvente tal como 1,2-dicloroetano dentro de un rango de temperaturas preferiblemente entre la temperatura ambiente y 100ºC.

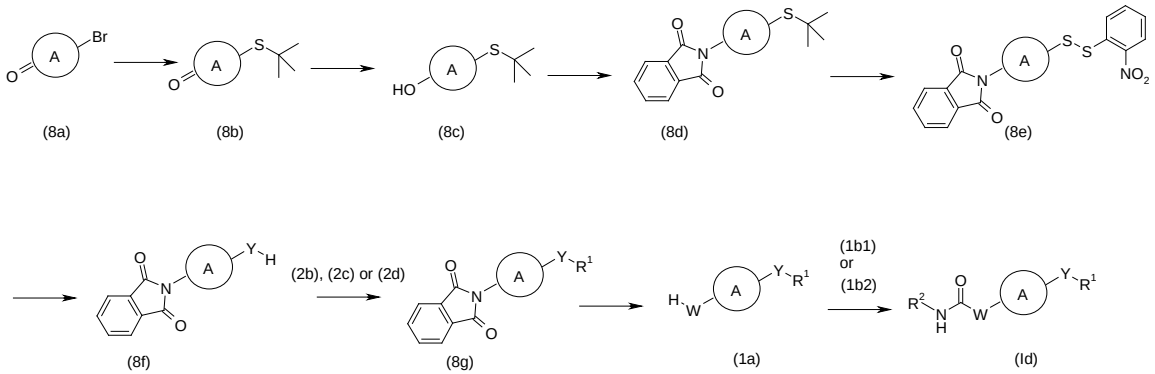
Los compuestos de fórmula (7b) son conocidos de la literatura y aquellos con experiencia en el arte los pueden preparar usando procedimientos de la literatura. Los compuestos de fórmula (6a) se pueden preparar según se describió anteriormente.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (7a) se pueden preparar a

partir de compuestos de fórmula general (7c) donde G^4 es un grupo químico apropiado conocido por aquellos con experiencia en el arte seleccionado de manera tal que pueda facilitar una reacción tal como una sustitución nucleofílica. Por ejemplo G es un grupo saliente apropiado tal como un halógeno o mesilato que puede reaccionar con una amina apropiada (7b) en presencia de una base apropiada tal como hidruro de sodio o *tert*-butóxido de potasio y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinona en un solvente apropiado tal como *N*,*N*-dimetilformamida, tolueno, 1,4-dioxano o acetonitrilo dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre la temperatura ambiente y 150ºC.

Los compuestos de fórmula (7c) se pueden preparar a partir de compuestos con las fórmulas (6b) o (6c) usando condiciones de halogenación tales como tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina en diclorometano o condiciones de activación tales como cloruro de metano sulfonilo en diclorometano en presencia de una base tal como diisopropilamina.

Como alternativa, los compuestos de fórmula general (Id), es decir los compuestos de fórmula (I) donde Y = S y W = NH, se pueden preparar de acuerdo con la ruta que se ilustra en el Esquema 8:



Esquema 8

Los compuestos con la Fórmula General (Id) se pueden preparar a partir de compuestos con la Fórmula General (1ab), es decir, compuestos de la fórmula (1a),

donde Y = S y W = NH: usando compuestos de Fórmula (1b1) o (1b2) en un solvente apropiado tal como dimetil sulfóxido, 1,4-dioxano, *N*,*N*-dimetilformamida o acetonitrilo, en presencia de una base tal como diisopropiletilamina dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre la temperatura ambiente y 100ºC.

Los compuestos de Fórmula (1ab) tal como se definió anteriormente se puede preparar a partir de compuestos de Fórmula (8g) usando condiciones de desprotección tales como hidrazina en metanol dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente.

Los compuestos de Fórmula (8g) donde Y = S, se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (8f) por reacción con compuestos con las Fórmulas (2b), (2c) o (2d). Los ejemplos de las condiciones de acoplamiento que se utilizan pueden incluir el uso de una base tal como hidruro de sodio o *tert*-butóxido de potasio y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinona en un solvente apropiado tal como *N*,*N*-dimetilformamida, tolueno, 1,4-dioxano o acetonitrilo dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre la temperatura ambiente y 150ºC. Otros métodos alternativos para llevar a cabo este acoplamiento pueden incluir condiciones de Mitsunobu (azodicarboxilato dietilo / trifenilfosfina) o condiciones de acoplamiento catalizadas por metal (por ejemplo paladio) en un solvente apropiado tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre -10ºC y 150ºC C y comenzando a partir del derivado de fórmula (2b), (2c), o (2d) apropiado.

Los compuestos de Fórmula (8f) se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (8e) usando ditiotreitol, fosfato monopotásico, carbonato de potasio en un solvente tal como metanol en presencia de ácido acético dentro de un rango de

temperaturas, preferiblemente entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente.

Los compuestos de Fórmula (8e) se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (8d) usando cloruro de 2-nitrobencenosulfenilo en ácido acético dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre la temperatura ambiente y 100ºC.

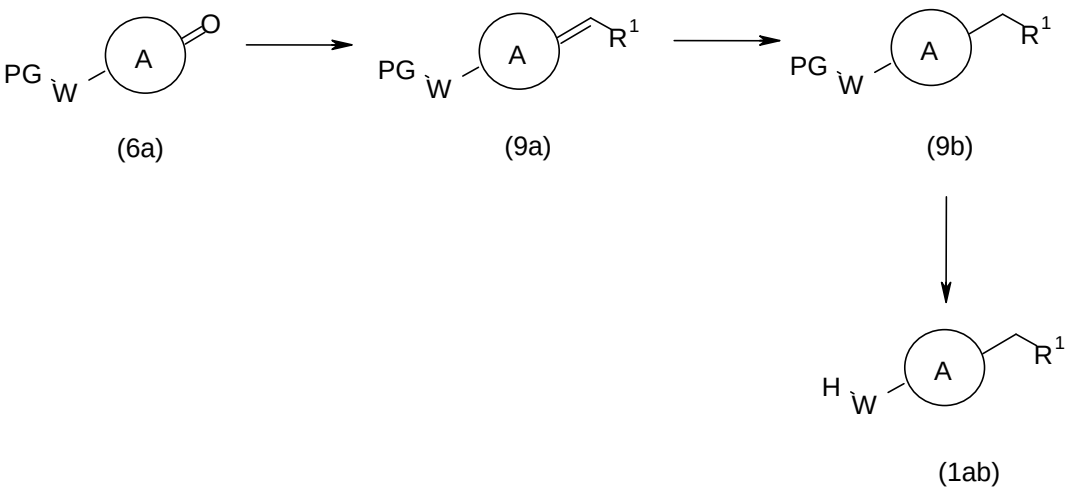
Los compuestos de Fórmula (8d) se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (8c) usando ftalimida, trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo en un solvente tal como tetrahidrofurano dentro de un rango de temperaturas preferiblemente entre 0ºC y el punto de ebullición del solvente.

Los compuestos de Fórmula (8c) se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (8b) usando un agente reductor tal como borohidruro de sodio en un solvente tal como metanol dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre 0ºC y el punto de ebullición del solvente.

Los compuestos de Fórmula (8b) se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (8a) usando *tert*-butanotiol en presencia de una base tal como diisopropiletil amina en un solvente tal como tetrahidrofurano dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre 0ºC y el punto de ebullición del solvente.

Los compuestos de Fórmula (8a) son conocidos de la literatura y aquellos con experiencia en el arte los pueden preparar usando métodos que figuran en la literatura (por ejemplo 3-bromo-indan-1-ona véase WO 2010108058).

Como alternativa, los Compuestos con la Fórmula General (1ab), es decir los compuestos de Fórmula (1a) donde Y = CH_2, W = NH y PG es un grupo protector adecuado, tal como trifluoracetato, se pueden preparar de acuerdo con la ruta que se ilustra en el Esquema 9:



Esquema 9

Los compuestos con la Fórmula General (1ab) se pueden preparar a partir de compuestos con la Fórmula General (9b) por eliminación del grupo protector PG usando métodos conocidos tales como hidróxido de sodio acuoso en un solvente tal como metanol dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre la temperatura ambiente y 100ºC.

Los compuestos de Fórmula (9b) se pueden preparar a partir de compuestos con la Fórmula General (9a) por reacción con un agente reductor apropiado, por ejemplo gas hidrógeno en presencia de un catalizador apropiado tal como paladio sobre carbón activado en un solvente apropiado tal como etanol dentro de un rango de temperaturas entre la temperatura ambiente y 70ºC y presiones entre la atmosférica y 4 Bar.

Los compuestos de Fórmula (9a) se pueden preparar a partir de compuestos con la Fórmula General (6a) por medio de una reacción tal como la reacción de Wittig (o una de las variantes estrechamente relacionadas tales como la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons) con un sustrato apropiado, tal como R^1-CH_2-$P(O)(OMe)_2$ en presencia de una base apropiada tal como hidruro de sodio en un solvente apropiado tal como tetrahidrofurano dentro de un rango de temperaturas,

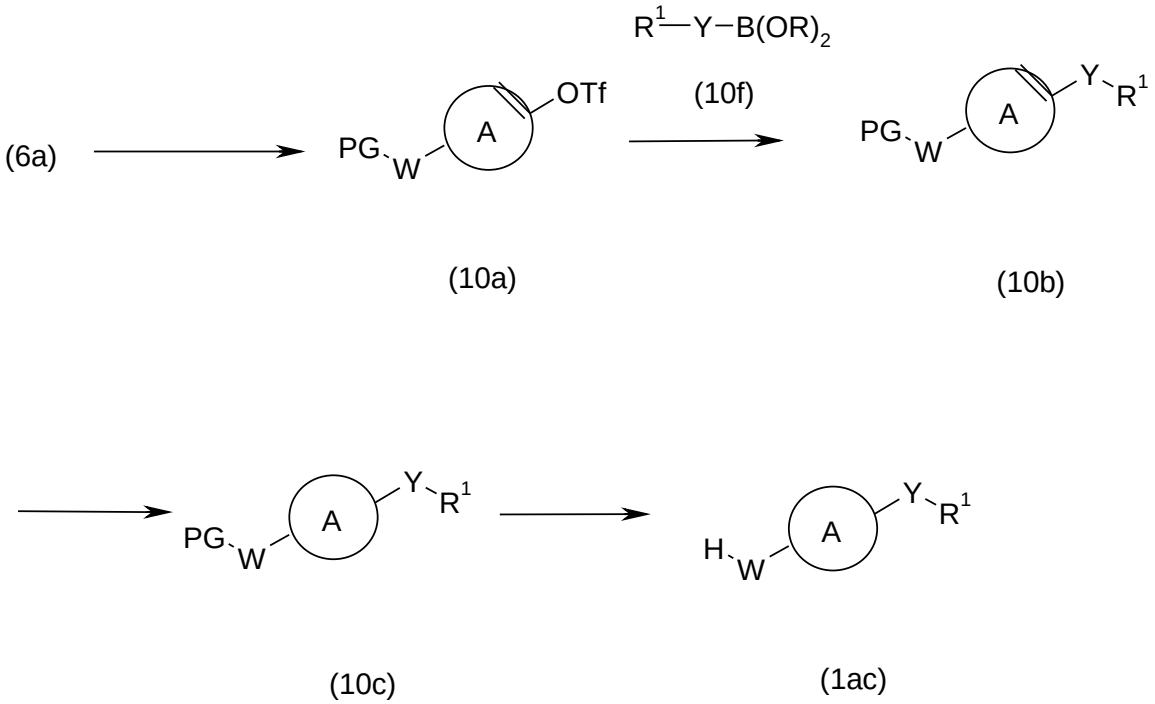
preferiblemente entre -10ºC y 100ºC.

Los compuestos tales como R^1-CH_2-P(O)$(OMe)_2$ se pueden sintetizar a partir de compuestos con la fórmula general R^1-CH_2-Hal donde Hal representa un halógeno tal como -Br o -Cl por reacción con un compuesto tal como fosfito de trimetilo dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre 0ºC y 100ºC.

Los compuestos tales como R^1-CH_2-Hal se pueden sintetizar a partir de compuestos de fórmula R^1-CH_3 por medio de una reacción tal como una halogenación por radicales libres usando un reactivo tal como N-bromosuccinimida en presencia de un catalizador tal como AIBN en un solvente apropiado tal como tetracloruro de carbono dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre 0ºC y 80ºC. Los compuestos tales como R^1-CH_2-Hal también se pueden sintetizar a partir de compuestos fórmula R^1-CH_2-OH por medio de condiciones de halogenación tales como tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina en diclorometano o en condiciones de activación tales como cloruro de metano sulfonilo en diclorometano en presencia de una base tal como diisopropilamina.

Los compuestos tales como R^1-CH_3 y R^1-CH_2-OH se pueden preparar por métodos delineados anteriormente para los compuestos (2b), (2c) y (2d).

Los compuestos de fórmula (1ac) de la invención, es decir los compuestos de fórmula (1a) donde Y = $(CR^5R^6)_n$ y W = NH, se pueden preparar de acuerdo con la ruta que se ilustra en el Esquema 10.



Esquema 10

Los compuestos de fórmula (1ac) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (10c) donde PG es un grupo protector apropiado conocido por aquellos con experiencia en el arte, como por ejemplo trifluoroacetamida, carbamato de *tert*-butilo y carbamato de bencilo usando condiciones de desprotección apropiadas tales como, hidróxido de sodio en metanol, ácido trifluoroacético en diclorometano o gas hidrógeno catalizado por ejemplo por paladio sobre carbón en etanol, dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre 0ºC y 100ºC.

Los compuestos de fórmula (10c) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (10b) donde PG es un grupo protector apropiado conocido por aquellos con experiencia en el arte, como por ejemplo trifluoroacetamida, carbamato de *tert*-butilo y carbamato de bencilo usando gas hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón, en un solvente apropiado tal como metanol o etanol, en presencia o ausencia de un ácido tal como HCl, dentro de un

rango de temperaturas, preferiblemente entre 0ºC y 100ºC.

Los compuestos de fórmula (10b) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (10a) y (10f) mediante una reacción tal como un acoplamiento cruzado usando un catalizador apropiado tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o acetato de paladio, y una base tal como diisopropiletilamina, *tert*-butóxido de sodio o carbonato de cesio en un solvente apropiado tal como NMP, tolueno o DMF, dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre 0ºC y 100ºC. Como alternativa (10b) se pueden preparar adaptando procedimientos de la literatura (por ejemplo aquellos que se informan en WO2009022633).

Los compuestos de fórmula (10f) son conocidos de la literatura o aquellos con experiencia en el arte los pueden preparar adaptando procedimientos de la literatura (por ejemplo WO2008063287).

Los compuestos de fórmula (10a) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (6a) usando a agente triflante tal como anhídrido tríflico, en presencia de una base apropiada tal como piridina o 2,6-bis(*tert*-butil)-4-metilpiridina, en un solvente tal como diclorometano o cloroformo dentro de un rango de temperaturas, preferiblemente entre 0ºC y el punto de ebullición del solvente. Como alternativa (10a) se puede preparar adaptando procedimientos de la literatura (por ejemplo aquellos descritos en WO2009022633).

Detalles generales de los experimentos

Abreviaturas que se utilizan en la sección de experimentos: AcOH = ácido acético; aq. = acuoso; DCM = diclorometano; DIAD = Azodicarboxilato de diisopropilo; DIPEA = diisopropiletilamina; DMAP = *N*,*N*- dimetilaminopiridina; DMF = *N*,*N*-dimetilformamida; DMSO = dimetil sulfóxido; EDC = Clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida; EtOAc = acetato de etilo; EtOH = etanol; Et_2O =

dietil éter; Et_3N = trietilamina; $EtNiPr_2$ = diisopropiletilamina; FCC = cromatografía rápida en columna; h = hora; HATU = hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio; HOBt = 1-hidroxi-benzotriazol; HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento; IMS = Alcohol Industrial Metilado; LCMS = cromatografía líquida + espectrometría de masas; NaOH = hidróxido de sodio; MeCN = acetonitrilo; MeOH = Metanol; min = minutos; NH_3 = amoníaco; RMN = resonancia magnética nuclear; RT = temperatura ambiente; Rt = tiempo de retención; sat. = saturado; SCX-2 = cromatografía de intercambio catiónico fuerte; TFA = ácido trifluoroacético; THF = Tetrahidrofurano; H_2O = agua; Xantphos = 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno; X-Select = columna de HPLC Waters X-select; IPA = propan-2-ol; LDA = diisopropilamida de litio; MDAP = cromatografía líquida preparativa automatizada dirigida a masas; Ph_3P = trifenilfosfina; TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio.

En los siguientes procedimientos, luego de cada materia prima, usualmente se provee una referencia a un número de Intermediario/Ejemplo. Este se provee solo para asistir a los químicos con experiencia. La materia prima puede no haber sido preparada necesariamente a partir del lote al que se hace referencia.

Cuando se hace referencia al uso de un procedimiento “similar” o “análogo”, como apreciarán aquellos con experiencia en el arte, un procedimiento con dichas características puede incluir variaciones menores, por ejemplo de las temperaturas de reacción, cantidades de reactivos/solventes, tiempos de reacción, condiciones del trabajo habitual o condiciones de la purificación cromatográfica.

La nomenclatura de las estructuras se asignó usando el programa Autonom 2000 Name de MDL Inc. Cuando la nomenclatura de las estructuras no pudo ser asignada usando Autonom, se utilizó la utilidad de software ACD/Name, parte de la versión 12.00 de ACD/Labs Versión del Producto 12.5 (Build 45133, 16 Dic.

2010). Las asignaciones estereoquímicas de los compuestos se basan en comparaciones con los datos informados en WO2008/043019 para los intermediarios clave. Todas las reacciones se realizaron en condiciones anhidras y bajo una atmósfera de nitrógeno o argón, a no ser que se especifique otra cosa. A no ser que se diga otra cosa, todas las transformaciones se llevaron a cabo a la temperatura ambiente.

Los espectros de RMN se obtuvieron en un espectrómetro Varian Unity Inova 400 con una sonda de detección de resonancia inversa triple de 5mm operando a 400 MHz o en un espectrómetro Bruker Advance DRX 400 con una sonda de detección de resonancia inversa triple TXI de 5 mm operando a 400 MHz o en un espectrómetro Bruker Avance DPX 300 con una sonda estándar de 5mm de doble frecuencia operando a 300 MHz. Los desplazamientos se dan en ppm con relación al tetrametilsilano (δ = 0 ppm). Todos los valores J se dan en Hz. Los espectros de RMN se asignaron usando DataChord Spectrum Analyst, Versión 4.0.b21 o SpinWorks versión 3.

Donde los productos se purificaron por cromatografía rápida en columna, ‘flash sílice’ se refiere al gel de sílice para cromatografía, de entre 0,035 y 0,070 mm (entre 220 y 440 mesh) (por ejemplo gel de sílice Fluka 60), y una elución de columna acelerada con una presión de nitrógeno aplicada de hasta 10 p.s.i o al uso del sistema de purificación CombiFlash® Companion o al uso del sistema de purificación Biotage SP1. Todos los solventes y reactivos comerciales se utilizaron tal como se recibieron.

Los compuestos purificados por HPLC preparativa se purificaron usando una columna C18 de fase inversa (columna Genesis de 100 × 22,5 mm de diámetro interior con un tamaño de partícula de 7 µm), o una columna Phenyl-Hexyl (columna Gemini de

250 x 21,2 mm de diámetro interior con un tamaño de partícula de 5 µm), detección UV entre 220 - 254 nm, flujo 5-20 ml/min), eluyendo con gradientes entre 100-0 y 0-100% de agua/acetonitrilo (que contiene 0,1% de TFA ó 0,1% de ácido fórmico) o agua/MeOH (que contiene 0,1% de TFA o 0,1% de ácido fórmico), o una columna C18 de fase inversa (19 × 250 mm, XBridge OBD, con un tamaño de partícula de 5 µm), eluyendo con gradientes entre 100-0 y 0-100 % de agua/acetonitrilo (que contiene 0,1 % de NH_4OH); o una columna ChiralPak IC (10 × 250 mm de diámetro interior, con un tamaño de partícula de 5 µm), a no ser se indique otra cosa. Las fracciones que contenían el producto requerido (identificado mediante un análisis por LCMS) se combinaron, el solvente orgánico se eliminó por evaporación, y el residuo acuoso restante se liofilizó, para dar el producto final. Los productos purificados por HPLC preparativa se aislaron como bases libres, o sales formiato o con TFA, a no ser que se especifique otra cosa.

Los sistemas de Cromatografía Líquida y Espectroscopía de Masas (LCMS) y HPLC que se utilizaron fueron:

Método 1

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

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

6,00	2,0	95	5

Detección - MS, ELS, UV (derivación de 200 µL a MS con detector HP1100 DAD en línea). Método de ionización de MS - Electrospray (ion positivo y negativo).

Método 2

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

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

Detección - MS, ELS, UV (derivación de 200 µL a MS con detector Waters 996 DAD en línea). Método de ionización de MS - Electrospray (ion positivo y negativo).

Método 3

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

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

0,50	2,0	95	5
4,50	2,0	5	95
5,50	2,0	5	95
6,00	2,0	95	5

Detección - MS, ELS, UV (derivación de 200 µL a MS con detector HP1100 DAD en línea). Método de ionización de MS - Electrospray (ion positivo y negativo).

Método 4

Plataforma con espectrómetro VG II con cuadrupolo con una columna C18 de fase inversa (30 × 4,6 mm Phenomenex Luna con tamaño de partícula de 3 µm, elución con A: agua + 0,1% de ácido fórmico; B: acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico. Gradiente:

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

Detección - MS, ELS, UV (200 µl/min derivación a la fuente de ESI con detector HP1050 DAD en línea). Método de ionización de MS - Electrospray (ion positivo y negativo).

Método 5

Espectrómetro de masas Waters micromass ZQ2000 con cuadrupolo con una Acquity BEH C18 1,7um 100 x 2,1mm, Acquity BEH Shield RP18 1,7um 100 x

2,1mm o Acquity HSST3 1,8um 100 x 2,1mm, mantenida a 40ºC. Elución con A: agua + 0,1% de ácido fórmico; B: acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico. Gradiente:

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

Detección - MS, UV PDA. Método de ionización de MS - Electrospray (ion positivo y negativo).

Método 6

Columna Phenomenex Gemini C18 de fase inversa (250 × 21,20 mm, con un tamaño de partícula de 5 µm), elución con A: agua + 0,1% de ácido fórmico; B: CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico. Gradiente - 90% A/10% B a 2% A/98% B durante 20 min - caudal 18 ml/min. Detección - Detector UV en línea establecido a una longitud de onda de 254 nm.

Método 7

Sistema de purificación Agilent 1260 infinity. Columna: XSELECT CSH Prep C18 OBD, tamaño de partícula 5µm, 30 × 150mm, RT. Elución con A: agua + 0,1% de ácido fórmico; B: CH_3CN + 0,1 % de ácido fórmico. Gradiente - 90% A/10% B a 2% A/95% B durante 22 min - caudal 60 ml/min. Detección - Agilent serie 6100 en línea LC/MS cuadrupolo único.

Método 8

Sistema de purificación Agilent 1260 Infinity. Columna: XBridge Prep C18 OBD, tamaño de partícula 5µm, 30 × 150mm, RT. Elución con A: agua + 0,1% de amoníaco; B: CH_3CN + 0,1% de amoníaco. Gradiente - 90% A/10% B a 2% A/95% B durante 22 min - caudal 60 ml/min. Detección - LC/MS en línea Agilent serie 6100 con un único cuadrupolo.

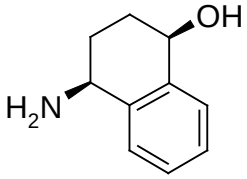
Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC): se debería reconocer que el pico endotérmico que se mide depende de varios factores que incluyen el aparato que se utilice, la velocidad del calentamiento, el estándar de calibración, la humedad y la pureza de la muestra que se utilice.

Puntos de fusión que se informan en los experimentos se estiman en base al principio de los picos endotérmicos registrados durante el análisis de DSC.

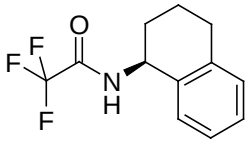
La persona con experiencia debe entender que, donde se utiliza la expresión "sal formiato parcial", es con la intención de identificar derivados donde solo parte del compuesto básico se ha convertido en una sal formiato y que por lo tanto contiene menos de un equivalente del contraión formiato. La proporción exacta de sal/base libre se provee en el análisis por NMS asociado.

Intermediario A

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

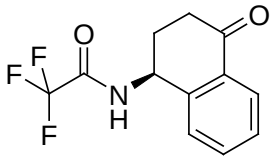


a. 2,2,2-Trifluoro-*N*-(*S*)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il-acetamida (Intermediario Aa)



Se agregó trifluoroacetato de etilo (24,2 mL, 204 mmol) por goteo a una solución de (*S*)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amina (Alfa Aesar; 25,0 g, 170 mmol) y trietilamina (35,5 mL, 255 mmol) en MeOH (250 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla se concentró a aproximadamente 1/3 de su volumen y luego se particionó entre DCM (200 mL) y agua (200 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (41,1 g, 169 mmol, 99%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,80-1,95 (3H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,75-2,90 (2H, m), 5,18-5,25 (1H, q, J 5,0 Hz), 6,38-6,48 (1H, br s), 7,12-7,16 (1H, m), 7,20-7,26 (3H, m).

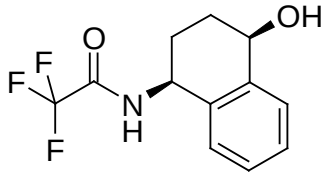
b. 2,2,2-Trifluoro-*N*-((*S*)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-acetamida (Intermediario Ab)



Se agregó sulfato de magnesio monohidrato (46,6 g, 338 mmol) en agua (500 mL) a una solución helada del Intermediario Aa (41,1 g, 169 mmol) en acetona (1,0 L). Se agregó permanganato de potasio (80,1 g, 507 mmol) en porciones (10,0 g porciones) durante un periodo de 45 min. La mezcla luego se agitó durante 18 h. Se agregó tiosulfato de sodio pentahidrato (126 g, 510 mmol) en agua (400 mL) y la reacción se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró a

~300 mL, luego se agregaron agua (1,0 L), Celite (60 g) y EtOAc (1,0 L) en forma consecutiva. La mezcla se agitó exhaustivamente, y luego se filtró a través de una almohadilla de Celite. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (36,6 g, 142 mmol, 84%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2,20-2,30 (1H, dddd, J 13,3, 10,0, 8,8, 4,5 Hz), 2,43-2,52 (1H, dddd, J 13,3, 7,2, 4,6, 4,6 Hz), 2,67-2,77 (1H, ddd, J 17,4, 10,1, 4,6 Hz), 2,78-2,88 (1H, ddd, J 17,4, 7,1, 4,6 Hz), 5,39-5,47 (1H, td, 8,5, 4,5 Hz), 7,32-7,37 (1H, d, J 7,7 Hz), 7,44-7,49 (1H, t, J 7,6 Hz), 7,59-7,64 (1H, td, J 7,6, 1,4 Hz), 8,03-8,07 (1H, dd, J 7,7, 1,4 Hz).

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



Se agregó DMF desgasificado (purgado con argón, 100 mL) al Intermediario Ab (8,00 g, 31,3 mmol) y [*N*-[(1R,2R)-2-(amino-κ*N*)-1,2-difeniletil]-4-metilbencensulfonamidato-κ*N*]cloro[(1,2,3,4,5,6-η)-1-metil-4-(1-metiletil)bencen]-rutenio (Strem Chemicals Inc.; 594 mg, 0,93 mmol). Se agregó trietilamina (8,66 mL, 62,6 mmol) lentamente a ácido fórmico helado (2,34 mL, 62,6 mmol) y se agitó durante 20 min, esto luego se agregó a la solución en DMF. La reacción se calentó a 60°C durante 18 h. Luego de enfriar, la mezcla se particionó entre DCM (200 mL) y agua (600 mL). La fase acuosa se extrajo DCM (3 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. La purificación mediante FCC, usando 0-100% EtOAc en ciclohexano, dio

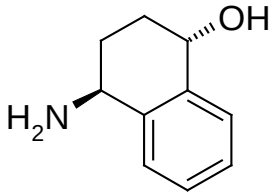
el compuesto del título (7,10 g, 27,4 mmol, 88%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,88-1,92 (1H, d, J 4,8 Hz), 1,98-2,18 (4H, m), 4,80-4,88 (1H, m), 5,165-5,24 (1H, m), 6,70-6,80 (1H, br s), 7,25-7,30 (1H, m), 7,30-7,40 (2H, m), 7,45-7,50 (1H, m).

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

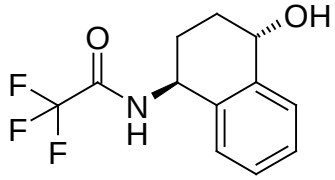
Se agregó hidróxido de sodio (2,10 g, 53,0 mmol) a una solución helada del Intermediario Ac (3,43 g, 13,2 mmol) en MeOH/agua (2:1, 50 mL) y se agitó durante 3,5 h. La mezcla se cargó en un cartucho SCX-2, eluyendo con MeOH y luego NH_3 en MeOH 2M, para dar el compuesto del título (2,30 g, 13,2 mmol, 99%). ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,66-1,90 (4H, m), 3,71-3,77 (1H, t, J 5,4 Hz), 4,46-4,54 (1H, t, J 5,4 Hz), 7,14-7,22 (2H, m), 7,32-7,38 (1H, m), 7,40-7,46 (1H, m).

<u>Intermediario B</u>

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



a. 2,2,2-Trifluoro-N-((1S,4S)-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-acetamida (Intermediario Ba)



Se burbujeó argón a través de una solución del Intermediario Ab (8,00 g, 31,1 mmol) y [*N*-[(1S,2S)-2-(amino-κ*N*)-1,2-difeniletil]-4-metilbencensulfonamidato-κ*N*]cloro[(1,2,3,4,5,6-η)-1-metil-4-(1-metiletil)bencen]-rutenio (Strem Chemicals Inc.; 0,06 g, 0,93 mmol) en DMF seco (100 mL) durante

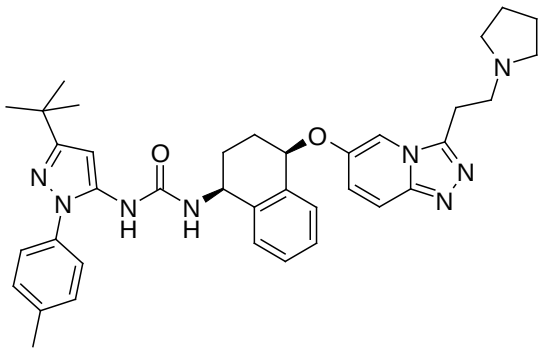
10 min. Se agregó una mezcla de ácido fórmico (2,4 mL, 62,2 mmol) y Et_3N (8,60 mL, 62,2 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 24 h. Luego de enfriar, la mezcla se concentró a ~25 mL. Se agregó agua (70 mL) y el precipitado resultante se filtró, y se lavó con DCM (3 × 30 mL) y éter dietílico (30 mL) para dar un sólido (4,75 g). El material filtrado se decantó para dar un sólido oscuro. La purificación consecutiva por FCC, usando 0-30% EtOAc en ciclohexano, dio un sólido. Éste se combinó con el primer sólido obtenido para dar el compuesto del título como un sólido color beige (5,93 g, 74%). ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,60-1,83 (2H, m), 2,06-2,17 (2H, m), 4,60 (1H, m), 5,08 (1H, m), 5,28 (1H, d), 7,07 (1H, m), 7,25 (1H, ddd), 7,28 (1H, ddd), 7,50 (1H, dd), 9,78 (1H, d).

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

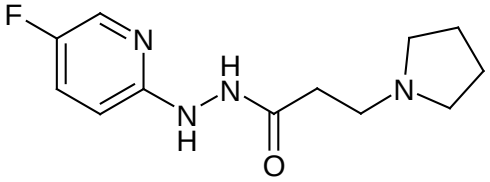
A una solución color gris del Intermediario Ba (5,55 g, 21,4 mmol) en MeOH (50 mL), se agregó NaOH (1,28 g, 32,1 mmol) en agua (15 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se agregó NaOH (1,28 g, 32,1 mmol) y la solución marrón se agitó durante 5 h. La solución se cargó en un cartucho SCX-2, eluyendo con MeOH y luego NH_3 en MeOH 2M, para dar un sólido color gris. El sólido se suspendió en DCM (50 mL), se sonicó, se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título como un sólido color gris pálido (2,93 g, 84%). ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,41-1,64 (2H, m), 2,02-2,13 (2H, m), 3,82 (1H, dd), 4,55 (1H, dd), 5,08 (1H, br s), 7,13-7,22 (2H, m), 7,35-7,49 (2H, m).

Ejemplo 1

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

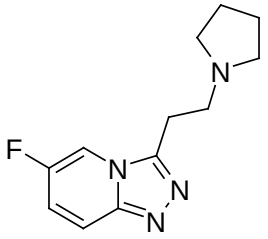


a. N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida de ácido 3-pirrolidin-1-il-propiónico (Intermediario 1a)



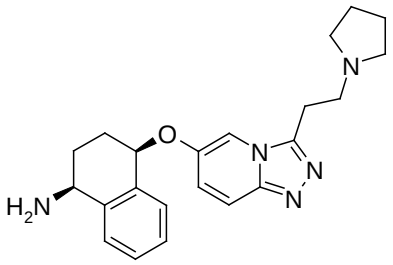
Se disolvió 5-fluoro-2-hidrazinopiridina (285 mg, 2,24 mmol) y clorhidrato de ácido 3-(pirrolidin-1-il)propanoico (400 mg, 2,24 mmol) en DMF (15 mL). Se agregaron EDC (516 mg, 2,69 mmol), HOBt (30,0 mg, 0,22 mmol) y trietilamina (374 µL, 2,69 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h. La mezcla se cargó en un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH y luego con NH_3 en MeOH 2M. Las fracciones básicas se evaporaron al vacío y luego se purificó por FCC usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM para dar el compuesto del título contaminado con diversas impurezas (400 mg). El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

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



El Intermediario 1a (400 mg) se disolvió en THF (20 mL) y se enfrió en un baño de hielo/agua. Se agregó trifenilfosfina (643 mg, 2,45 mmol) seguida por trietilamina (682 µL, 4,90 mmol) y hexacloroetano (581 mg, 2,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h y luego se cargó en un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH y luego se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. El residuo resultante se purificó mediante FCC usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM para dar el compuesto del título (292 mg, 1,16 mmol, 52%). ¹H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,80-1,87 (4H, m), 2,60-2,68 (4H, m), 3,00-3,10 (2H, t, J 7,3), 3,24-3,34 (2H, t, J 7,3), 7,13-7,21 (1H, ddd, J 9,9, 7,6, 2,3), 7,70-7,77 (1H, dd, J 9,8, 4,5), 8,00-8,04 (1H, m).

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



El Intermediario A (189 mg, 1,16 mmol) se agregó a una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 139 mg, 3,48 mmol) en DMF (5 mL). La reacción se agitó durante 20 min, luego se agregó el Intermediario 1b (292 mg, 1,16 mmol) en DMF (5 mL) y la reacción se calentó a 60°C durante 2 h. La mezcla se enfrió y se detuvo mediante la adición por goteo de MeOH. La solución se cargó en un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. El residuo se purificó mediante FCC usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM para dar el compuesto del título (270 mg, 0,74 mmol, 64%).¹H RMN (400 MHz, d_4-MeOD): 1,80-1,86 (4H, m), 1,92-2,02 (1H, m), 2,05-2,18 (2H, m),

2,30-2,40 (1H, m), 2,62-2,70 (4H, m), 2,99-3,05 (2H, t, J 7,8), 3,28-3,36 (2H, t, J 7,8), 3,98-4,04 (1H, dd, J 8,6, 5,2), 5,46-5,50 (1H, t, J 4,3), 7,22-7,40 (4H, m), 7,54-7,58 (1H, d, J 7,8), 7,63-7,68 (1H, dd, J 9,8, 0,7), 7,97 (1H, s), 8,09-8,11 (1H, d, J 1,6).

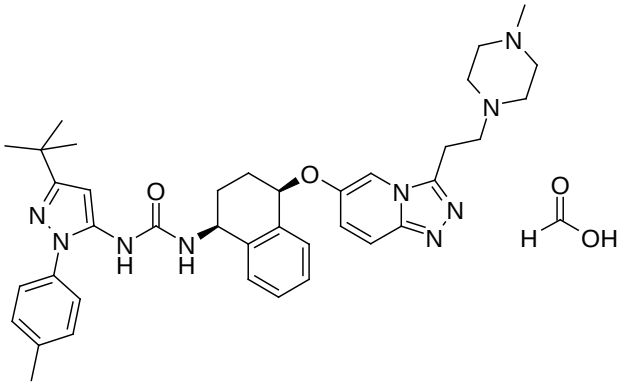
d. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Ejemplo 1)

El Intermediario 1c (270 mg, 0,74 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (6 mL) y se agregaron 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 329 mg, 0,81 mmol) y DIPEA (257 µL, 1,48 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante 18 h. Luego de enfriar, la mezcla se particionó entre EtOAc (50 mL) y agua (50 mL), y luego se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, luego se purificó adicionalmente mediante HPLC (columna C18 X-select, 10-98% MeCN en H_2O, 0,1% de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (78,0 mg, 0,12 mmol, 17%). LCMS (Método 5): Rt 3,67 min, m/z 633 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,90-2,06 (6H, m), 2,07-2,18 (1H, m), 2,22-2,30 (1H, m), 2,39 (3H, s), 3,08-3,16 (4H, m), 3,42-3,50 (4H, m), 4,87-4,92 (1H, dd, J 9,0, 5,6), 5,43-5,47 (1H, t, J 4,2), 6,33 (1H, s), 7,20-7,36 (10H, m), 7,62-7,66 (1H, d, J 9,7), 8,07-8,09 (1H, d, J 1,6), 8,45 (0,6H, s).

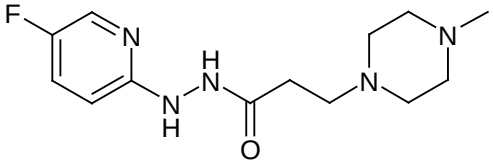
Ejemplo 2

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi}-1,2,3,4-tetrahidro-

naftalen-1-il)-urea, sal formiato

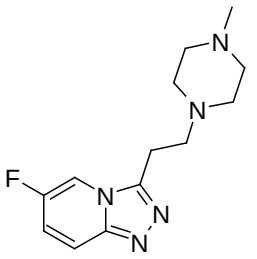


a. N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida de ácido 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propiónico (Intermediario 2a)



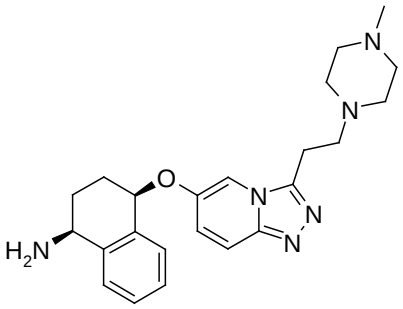
Se disolvieron 5-fluoro-2-hidrazinopiridina (295 mg, 2,32 mmol) y ácido 3-(4-metil-1-piperazinil)propiónico (400 mg, 2,32 mmol) en DCM (15 mL). Se agregaron EDC (536 mg, 2,79 mmol) y HOBt (31,0 mg, 0,23 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h. La mezcla se cargó en un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La purificación adicional por FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título (458 mg, 1,63 mmol, 73%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2,32 (3H, s), 2,48-2,54 (2H, t, J 6,0), 2,54-2,70 (8H, br s), 2,69-2,75 (2H, t, J 6,0), 6,60-6,65 (1H, dd, J 8,9, 3,3), 6,75-6,78 (1H, d, J 4,4), 7,25-7,34 (1H, m), 8,02-8,05 (1H, d, J 3,0), 10,50 (1H, s).

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



El Intermediario 2a (458 mg, 1,63 mmol) se disolvió en THF (15 mL) y se enfrió en un baño de hielo/agua. Se agregó trifenilfosfina (854 mg, 3,26 mmol) seguida por trietilamina (907 µL, 6,52 mmol) y hexacloroetano (773 mg, 3,26 mmol). La reacción se agitó durante 18 h y luego se cargó en un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La purificación adicional por FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título (310 mg, 1,18 mmol, 72%). LCMS (Método 4): Rt 0,28 min, m/z 264 [MH^+].

c. (1S,4R)-4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 2c)



El Intermediario A (180 mg, 1,11 mmol) se agregó a una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 133 mg, 3,33 mmol) en DMF (5 mL). La reacción se agitó durante 20 min, luego se agregó el Intermediario 2b (310 mg, 1,11 mmol) en DMF (5 mL) y la mezcla resultante se calentó a 60°C durante 3 h. Luego de enfriar, la reacción se detuvo mediante la adición por goteo de MeOH. La solución se cargó en un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH y el producto

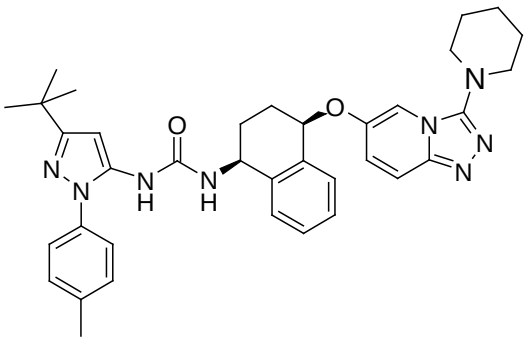
se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. El residuo se purificó mediante FCC, usando 2-20% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título (200 mg, 0,47 mmol, 43%). LCMS (Método 4): Rt 0,28 min, m/z 407 [MH^+].

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

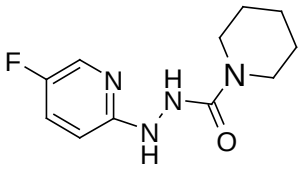
El Intermediario 2c (85,0 mg, 0,21 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (2 mL) y se agregaron 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 96,0 mg, 0,24 mmol) y DIPEA (75,0 µL, 0,43 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante 18 h. Luego de enfriar, la mezcla se particionó entre EtOAc (50 mL) y agua (50 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, luego se purificó adicionalmente mediante HPLC (columna C18 X-select, 10-40% MeCN en H_2O, 0,1% de ácido fórmico) para dar el compuesto del título mayoritariamente como sal de ácido fórmico (43,0 mg, 0,065 mmol, 31%). LCMS (Método 5) Rt 3,54 min, m/z 662 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,90-2,05 (2H, m), 2,06-2,15 (1H, m), 2,20-2,30 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,55-2,75 (8H, br s), 2,90-2,95 (2H, t, J 7,4), 3,29-3,32 (2H, t, J 7,4), 4,86-4,92 (1H, dd, J 8,8, 5,6), 5,43-5,47 (1H, t, J 4,2), 6,33 (1H, s), 7,21-7,35 (11H, m), 7,60-7,64 (1H, d, J 9,9), 8,07-8,09 (1H, d, J 1,9), 8,40-8,50 (0,4H, br s, formiato).

Ejemplo 3

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

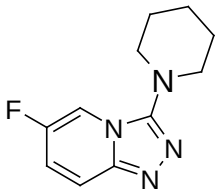


a. *N'*-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida de ácido piperidin-1-carboxílico (Intermediario 3a)



Se agregó cloruro de 1-piperidincarbonilo (348 mg, 0,30 mL, 2,36 mmol) por goteo a una solución de 5-fluoro-2-hidrazinil-piridina (a modo de referencia véase WO2010022076; 0,30 g, 2,36 mmol) y DIPEA (1,2 mL, 7,08 mmol) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y la mezcla se agitó durante 2 h. La solución se lavó con agua (2 x 15 mL) y se secó (Na_2SO_4). El solvente se evaporó y el residuo se trituró (éter dietílico) y se filtró para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (475 mg, 84%). LCMS (Método 1): Rt 1,82 min, m/z 239 [MH^+].

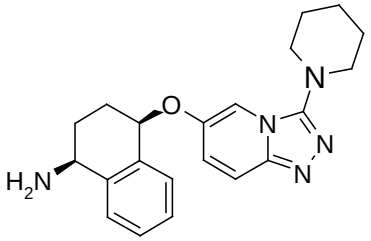
b. 6-fluoro-3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermediario 3b)



Se agregó hexacloroetano (826 mg, 3,92 mmol) en porciones a una solución del Intermediario 3a (466 mg, 1,95 mmol), trifenilfosfina (1,03g, 3,92 mmol) y

trietilamina (1,1 mL, 7,83 mmol) en THF seco (30 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 h. El precipitado resultante se retiró por filtración y el material filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante SCX-2, eluyendo con MeOH seguido por NH_3 en MeOH 2M, para dar el compuesto del título como una goma color anaranjado pálido (206 mg, 48%). LCMS (Método 1): Rt 2,44 min, m/z 221 [MH^+].

c. (1S,4R)-4-(3-Piperidin1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-cis-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 3c)



El Intermediario A (100 mg, 0,61 mmol) se agregó en porciones a una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 73 mg, 1,84 mmol) en DMF seco (2 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 15 min. El Intermediario 3b (135 mg, 0,61 mmol) luego se agregó en una porción y la mezcla se calentó a 60°C durante 3 h. Luego de enfriar, se agregó NH_4Cl saturado (aprox. 0,2 mL). La mezcla luego se particionó entre agua (15 mL) y acetato de etilo (3 x 15 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 15 mL) y se secó (Na_2SO_4). El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante SCX-2, eluyendo con MeOH seguido por NH_3 en MeOH, para dar el compuesto del título como una goma color marrón (133 mg, 60%). LCMS (Método 1): Rt 1,95 min, m/z 364 [MH^+].

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

(Ejemplo 3)

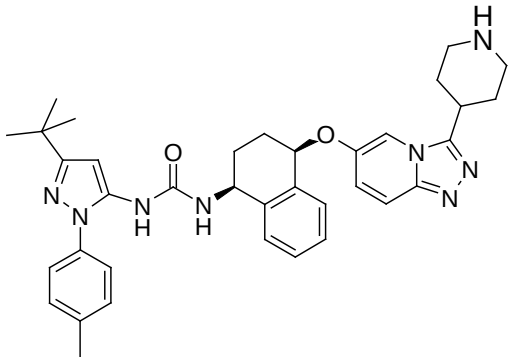
El compuesto del título se preparó comenzando con el Intermediario 3c y 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido [5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009) usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1 paso d. LCMS (Método 5): Rt 4,79 min, m/z 916 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,32 (9H, s), 1,60-1,77 (6H, m), 1,86-1,95 (1H, m), 2,01-2,11 (2H, m), 2,20-2,27 (1H, m), 2,36 (3H, t), 3,15 (4H, m), 5,08 (1H, m), 5,18 (1H, m), 5,41 (1H, d, J 9,20), 6,28 (1H, s), 6,48 (1H br s), 6,96 (1H, dd, J 2,12, 9,75), 7,21 (2H, d, J 8,13), 7,24-7,33 (6H, m), 7,38-7,41 (2H, m), 7,45-7,48 (1H, d, J 9,65).

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

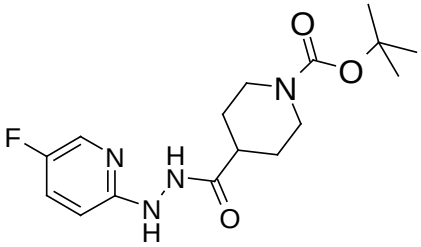
Se disolvió 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (3,974g, Ejemplo 3) en alcohol tert-butílico caliente (~130ml) y luego se secó por liofilización durante la noche. El material sólido luego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

Ejemplo 4

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

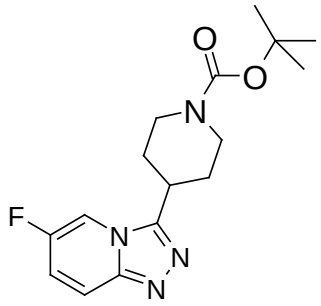


a. tert-butiléster de ácido 4-[N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazinocarbonil]-piperidin-1-carboxílico (Intermediario 4a)



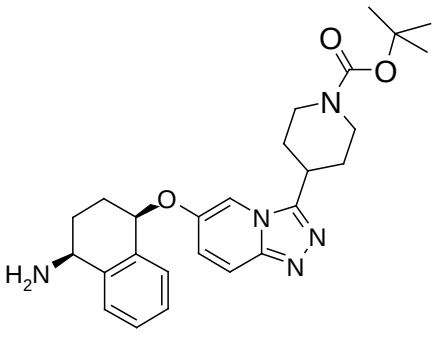
Se agregó EDC (543 mg, 2,83 mmol) en porciones a una solución agitada de 5-fluoro-2-hidrazinil-piridina (como procedimiento de referencia, véase WO2010022076; 0,30 g, 2,36 mmol), mono-tert-butiléster de ácido piperidin-1,4-dicarboxílico (Aldrich, 649 mg, 2,83 mmol) y HOBt (32 mg, 0,24 mmol) en DCM seco (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La solución se lavó con agua (2 x 20 mL), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se trituró (éter dietílico) para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (713 mg, 82%). LCMS (Método 1): Rt 2,76 min, m/z 339 [MH^+].

b. tert-butiléster de ácido 4-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Intermediario 4b)



Se agregó hexacloroetano (990 mg, 4,18 mmol) en porciones a una solución del Intermediario 4a (707 mg, 2,09 mmol), trifenilfosfina (1,103g, 4,18 mmol) y trietilamina (1,2 mL, 8,36 mmol) en THF seco (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h. El precipitado resultante se retiró por filtración y el material filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante SCX-2, eluyendo con MeOH seguido por NH_3 en MeOH 2M, para dar un sólido color anaranjado pálido. Éste se trituró (éter dietílico) para dar el compuesto del título como un sólido color crema (540 mg, 80%). LCMS (Método 1): Rt 2,79 min, m/z 321 y 221(-Boc) [MH^+].

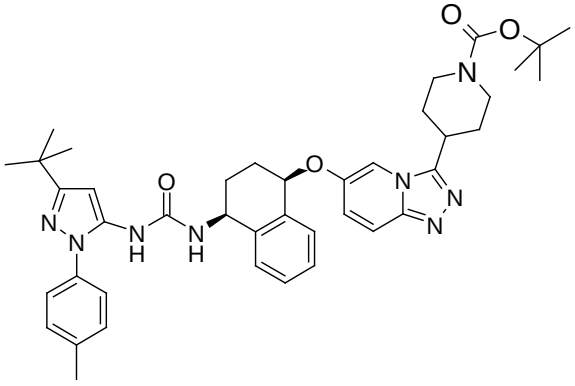
c. tert-butiléster de ácido 4-[6-((1S,4R)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]-piperidin-1-carboxílico (Intermediario 4c)



El Intermediario A (100 mg, 0,61 mmol) se agregó en porciones a una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 73 mg, 1,84 mmol) en DMF seco (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla luego se agitó durante 15

min. El Intermediario 4b (193 mg, 0,61 mmol) se agregó en una porción y la mezcla se calentó a 60°C durante 3 h. Luego de enfriar, se agregó NH_4Cl saturado (aprox. 0,2 mL). La mezcla se particionó entre agua (15 mL) y acetato de etilo (3 x 15 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 15 mL), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se purificó mediante SCX-2, eluyendo con MeOH seguido por NH_3 en MeOH 2M, para dar el compuesto del título como una espuma color marrón (261 mg, 92%). LCMS (Método 1): Rt 2,19 min, m/z 464 [MH^+].

d. tert-butiléster de ácido 4-(6-[{(1S,4R)-4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi}-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Intermediario 4d)



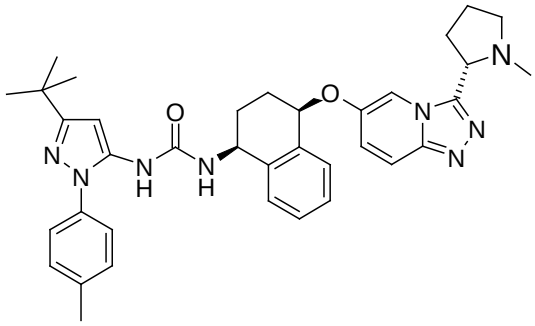
El compuesto del título se preparó comenzando con el Intermediario 4c y 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido [5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009) usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1 paso d. LCMS (Método 1): Rt 3,89 min, m/z 719 [MH^+].

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

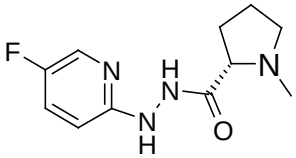
Se agregó HCl (4M en dioxano, 1mL) por goteo a una solución del Intermediario 4d (272 mg, 0,37 mmol) en MeOH (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se colocó en un cartucho SCX-2, eluyendo con MeOH seguido por NH_3 en MeOH 2M, para dar una espuma color marrón. La purificación adicional mediante HPLC (50-95% MeCN en H_2O) dio el compuesto del título como un polvo blancuzco (37 mg). LCMS (Método 5): Rt 3,65 min, m/z 519 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,33 (9H, s), 1,87-1,97 (5H, m), 2,05-2,13 (2H, m), 2,22-2,29 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,71-2,81 (1H, m), 3,10 (1H, m), 3,19 (2H, m), 5,08 (1H, m), 5,22 (1H, m,), 5,44 (1H, m), 6,29 (1H, s), 7,06 (1H, dd, J 2,13, 9,80), 7,23-7,32 (7H, m), 7,39-7,45 (3H, m), 7,63 (1H, d, J 9,75).

Ejemplo 5

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

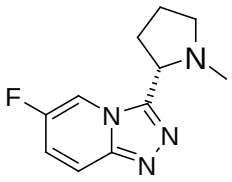


a. [N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida de ácido (S)-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico (Intermediario 5a)



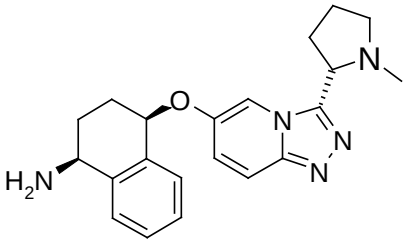
Se agregó EDC (271 mg, 1,41 mmol) en porciones a una solución de 5-fluoro-2-hidrazinil-piridina (como procedimiento de referencia, véase WO2010022076; 0,15 g, 1,18 mmol), N-metil-L-prolina monohidrato (0,20 g, 1,36 mmol) y HOBt (16 mg, 0,12 mmol) en DCM seco (5 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La solución se diluyó con DCM (15 mL), se lavó con agua (150 mL), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar el compuesto del título como una goma color amarillo pálido (189 mg, 67%). LCMS (Método 1): Rt 0,31 min, m/z 239 [MH^+].

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



Se agregó hexacloroetano (375 mg, 1,59 mmol) en porciones a una solución del Intermediario 5a (189 mg, 0,79 mmol), trifenilfosfina (416 mg, 1,59 mmol) y trietilamina (0,44 mL, 3,17 mmol) en THF seco (10 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. El precipitado resultante se retiró por filtración y el material filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante SCX-2, eluyendo con MeOH seguido por NH_3 en MeOH 2M para dar el compuesto del título como una espuma color marrón (136 mg, 78%). LCMS (Método 1): Rt 0,45 min, m/z 221 [MH^+].

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



El Intermediario A (128 mg, 0,77 mmol) se agregó en porciones a una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 92 mg, 2,30 mmol) en DMF seco (3 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. El Intermediario 5b (169 mg, 0,77 mmol) luego se agregó en una porción y la mezcla se calentó a 60°C durante 4 h. Luego de enfriar, se agregó NH_4Cl saturado (aprox. 0,2 mL). La mezcla se particionó entre agua (10 mL) y acetato de etilo (3 x 10 mL). La fase acuosa se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante SCX-2, eluyendo con MeOH seguido por NH_3 en MeOH 2M, para dar el compuesto del título como una espuma color marrón (103 mg, 36%). LCMS (Método 1): Rt 1,34 min, m/z 364 [MH^+].

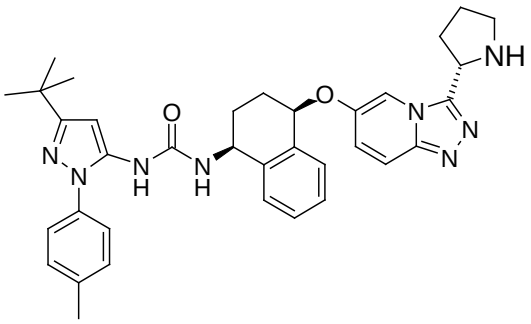
d. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 5)

El compuesto del título se preparó con el Intermediario 5c y 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido [5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009) usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1 paso d. LCMS (Método 5): Rt 3,76 min, m/z 319 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,33 (9H, s), 1,88-2,12 (6H, m), 2,21 (3H, s), 2,21-2,30 (2H, m), 2,33-2,39 (1H, m), 2,37 (3H, s), 3,19-3,24 (1H, m), 3,98-4,02 (1H, m), 5,05-5,12 (1H, m), 5,17 (1H, t, J 4,0), 5,25 (1H, d, J 8,7), 6,25-6,27 (2H, m), 7,03 (1H, dd, J 2,0, 9,8), 7,22-7,34 (6H, m), 7,40 (2H, d, J 8,5), 7,61 (1H, d, J 9,8),

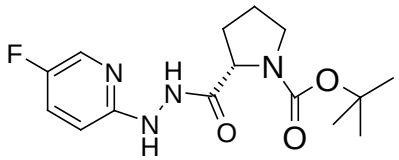
8,27 (1H, m).

Ejemplo 6

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

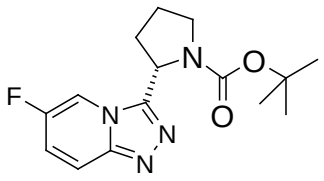


a. tert-butiléster de ácido (S)-2-[N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazinocarbonil]-pirrolidin-1-carboxílico (Intermediario 6a)



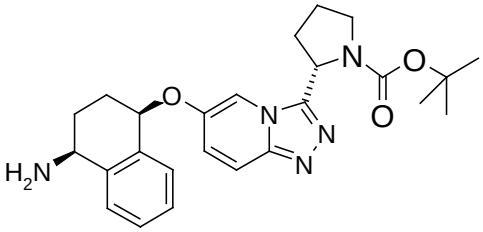
Se agregó EDC (543 mg, 2,83 mmol) en porciones a una solución agitada de 5-fluoro-2-hidrazinil-piridina (como procedimiento de referencia, véase WO2010022076; 0,30 g, 2,36 mmol), N-tert-butilcarbonil-L-prolina (609 mg, 2,83 mmol) y HOBt (32 mg, 0,24 mmol) en DCM seco (15 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La solución se lavó con agua (2 x 20 mL) y se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar el compuesto del título como una espuma color amarillo pálido (767 mg, 100%). LCMS (Método 1): Rt 2,69 min, m/z 325 [MH^+].

b. tert-butiléster de ácido (S)-2-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-pirrolidin-1-carboxílico (Intermediario 6b)



Se agregó hexacloroetano (1,34 g, 5,65 mmol) en porciones a una solución del Intermediario 6a (917 mg, 2,83 mmol), trifenilfosfina (1,48 g, 5,65 mmol) y trietilamina (1,6 mL, 11,3 mmol) en THF seco (15 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. El precipitado resultante se retiró por filtración y el material filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante SCX-2, eluyendo con MeOH seguido por NH_3 en MeOH 2M, para dar el compuesto del título como una espuma color crema (669 mg, 77%). LCMS (Método 4): Rt 2,48 min, m/z 307 [MH^+].

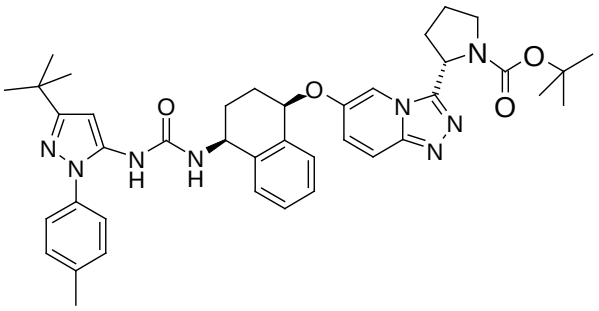
c. tert-butiléster de ácido (S)-2--[6-((1S,4R)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]-pirrolidin-1-carboxílico (Intermediario 6c)



El Intermediario A (150 mg, 0,92 mmol) se agregó en porciones a una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 110 mg, 2,76 mmol) en DMF seco (2 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. El Intermediario 6b (281 mg, 0,92 mmol) luego se agregó en una porción y la mezcla se calentó a 60°C durante 3 h. Luego de enfriar, se agregó NH_4Cl saturado (aprox. 0,2 mL). La mezcla se particionó entre agua (15 mL) y acetato de etilo (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar el compuesto del título como una goma color

marrón (74 mg, 18%). LCMS (Método 1): Rt 2,08 min, m/z 450 [MH^+].

d. tert-butiléster de ácido (S)-2-(6-[{(1S,4R)-4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi}-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-pirrolidin-1-carboxílico (Intermediario 6d)



El compuesto del título se preparó comenzando con el Intermediario 6c y 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido [5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009) usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1 paso d. LCMS (Método 1): Rt 3,88 min, m/z 705 [MH^+].

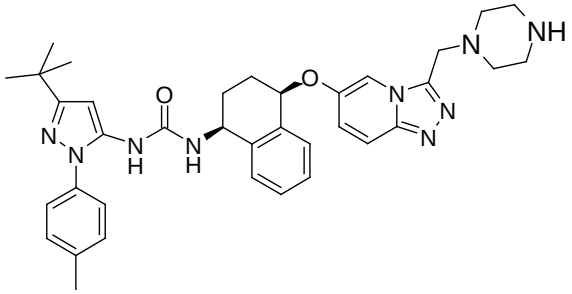
e. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-((S)-3-pirrolidin-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 6)

Se agregó HCl (4M en dioxano; 1 mL) a una solución del Intermediario 6d (225 mg, 0,32mmol) en MeOH (0,5 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 8 h. La solución se cargó en un cartucho SCX-2 (10g), eluyendo con MeOH seguido por NH_3 en MeOH 2M, para dar una espuma color marrón. La purificación adicional mediante HPLC (50-85% MeCN en H_2O (0,1% de NH_3)) dio el compuesto del título como un polvo blancuzco después del secado por congelamiento (7 mg, 4%). LCMS (Método 5): Rt 3,73 min, m/z 605 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,29 (9H, s), 1,84-2,07 (5H, m), 2,18-2,31 (3H, m), 2,35

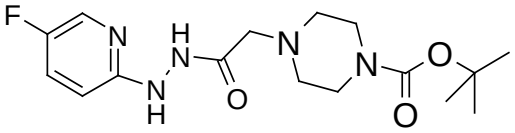
(3H, s), 2,96-3,07 (2H, m), 4,64 (1H, t, J 7,5), 5,01-5,08 (1H, m), 5,19 (1H, t, J 4,0), 5,27 (1H, d, J 8,8), 6,24 (2H, s), 7,02 (1H, dd, J 2,2, 10,0), 7,19-7,28 (6H, m), 7,37 (2H, d, J 8,4), 7,58 (1H, d, J 10,0), 7,98 (1H, m).

Ejemplo 7

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



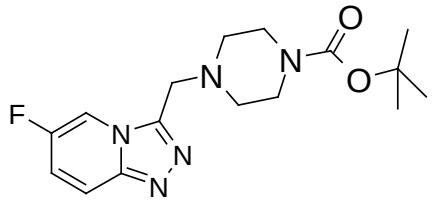
a. tert-butiléster de ácido 4-[N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazinocarbonilmetil]-piperazin-1-carboxílico (Intermediario 7a)



Se agregó EDC (543 mg, 2,83 mmol) en porciones a una solución de ácido 2-(4-Boc-1-piperazinil)acético (576 mg, 2,36 mmol), 5-fluoro-2-hidrazinil-piridina (como procedimiento de referencia, véase WO2010022076; 0,30 g, 2,36 mmol) y HOBt (32 mg, 0,24 mmol) en DCM seco (15 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La solución se diluyó con DCM (20 mL), se lavó con agua (2 x 20 mL) y se secó (Na_2SO_4). El solvente se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (667 mg, 80%). LCMS (Método 1): Rt 1,99 min, m/z 354 [MH^+].

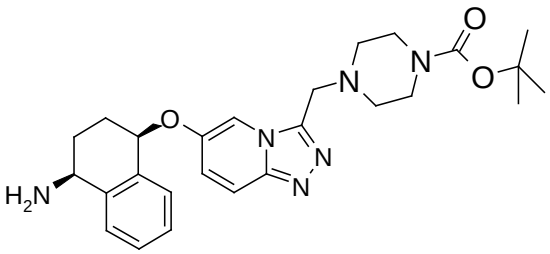
b. tert-butiléster de ácido 4-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-

ilmetil)-piperazin-1-carboxílico (Intermediario 7b)



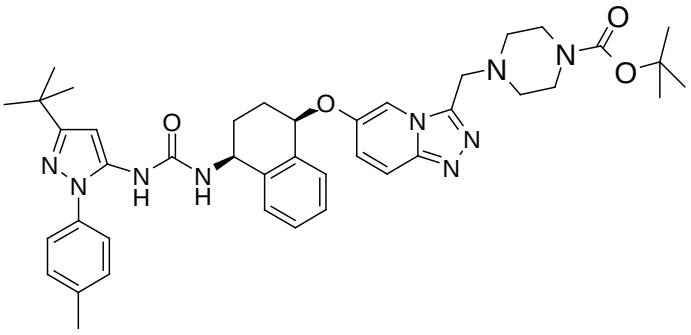
Se agregó hexacloroetano (893 mg, 3,77 mmol) en porciones a una solución del Intermediario 7a (667 mg, 1,89 mmol), trifenilfosfina (990 mg, 3,77 mmol) y trietilamina (1,05 mL, 7,55 mmol) en THF seco (20 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. El precipitado resultante se retiró por filtración y el material filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante SCX-2, eluyendo con MeOH seguido por NH_3 en MeOH 2M, para dar un sólido blanco opaco. Éste se trituró (éter dietílico) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro LCMS (Método 1): Rt 2,33 min, m/z 336 [MH^+].

c. tert-butiléster de ácido 4-[6-((1S,4R)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico (Intermediario 7c)



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

d. tert-butiléster de ácido 4-(6-{(1S,4R)-4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi}-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico (Intermediario 7d)



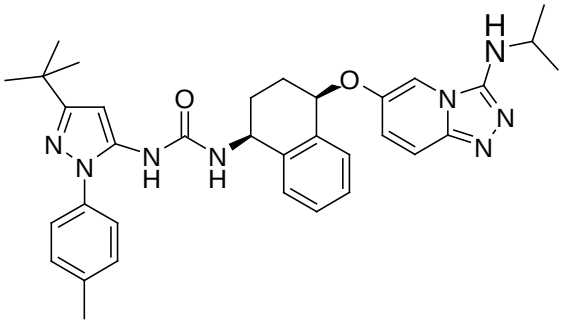
El compuesto del título se preparó comenzando con el Intermediario 7c y 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido [5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009) usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1 paso d. LCMS (Método 1): Rt 3,59 min, m/z 734 [MH^+].

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

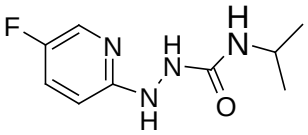
Se agregó HCl (4M en dioxano; 1 mL) a una solución del Intermediario 7d (92 mg, 0,12mmol) en MeOH (1 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 4,5 h. La solución se cargó en un cartucho SCX-2, eluyendo con MeOH seguido por NH_3 en MeOH 2M, para dar una espuma color amarillo pálido. La purificación adicional mediante HPLC (40-80% MeCN en H_2O (0,1% de NH_3)) dio el compuesto del título como un polvo blancuzco después del secado por congelamiento (28 mg, 35%)**.** LCMS (Método 5): Rt 3,59 min, m/z 634 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,33 (9H, s), 1,89-1,98 (1H, m), 2,06-2,14 (2H, m), 2,25-2,32 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,38-2,48 (4H, m), 2,80-2,83 (4H, m), 4,03 (2H, s), 5,06-5,12 (1H, m), 5,20-5,24 (2H, m), 6,28 (1H, s), 6,34 (1H, br s), 7,08 (1H, dd, J 9,8, 2,0), 7,23-7,36 (6H, m), 7,40 (2H, d, J 7,7), 7,63 (1H, d, J 9,5), 8,14 (1H, m).

Ejemplo 8

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

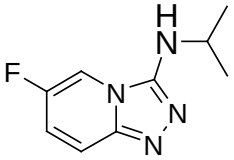


a. 2-(5-fluoropiridin-2-il)-N-(propan-2-il)hidrazinecarboxamida (Intermediario 8a)



Se agregó isocianato de isopropilo (0,25 mL, 2,60 mmol) por goteo, a lo largo de 2 min, a una solución de 5-fluoro-2-hidrazinil-piridina (como procedimiento de referencia, véase WO2010022076; 0,30 g, 2,36 mmol) en DCM seco (10 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. El solvente se evaporó y el residuo se trituró (éter dietílico) y se filtró para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (464 mg, 93%). LCMS (Método 1): Rt 1,92 min, m/z 213 [MH^+].

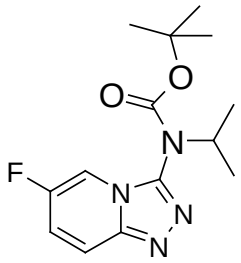
b. (6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-isopropil-amina. (Intermediario 8b)



Se agregó hexacloroetano (1,77 g, 7,75 mmol) en porciones a una solución

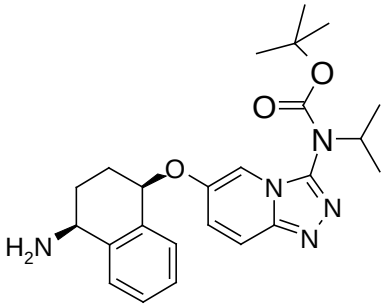
del Intermediario 8a 822 mg, 3,87 mmol), trifenilfosfina (2,03 g, 7,75 mmol) y trietilamina (2,2 mL, 15,49 mmol) en THF seco (15 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. El precipitado resultante se retiró por filtración y el material filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante SCX-2, eluyendo con MeOH seguido por NH_3 en MeOH 2M, para dar el compuesto del título como una espuma color crema (618 mg, 82%). LCMS (Método 1): Rt 1,55 min, m/z 195 [MH^+].

c. tert-butiléster de ácido (6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-isopropil-carbámico (Intermediario 8c)



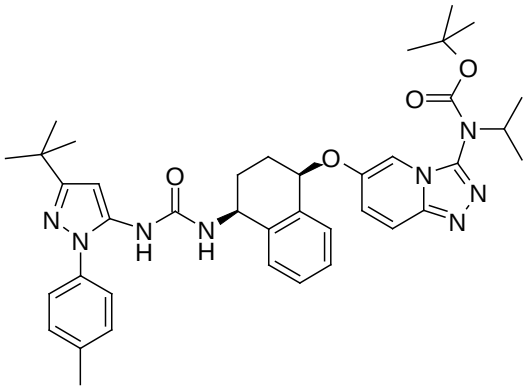
Se agregó dicarbonato de di-tert-butilo (472 mg, 2,16 mmol) en DCM seco (1 mL) a una solución del Intermediario 8b (168 mg, 0,86 mmol) en DCM (2 mL). Luego se agregó 4-(1-pirrolidinil)piridina (aprox. 5 mg) a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante SCX-2, eluyendo con MeOH y luego NH_3 en MeOH 2M, dando una espuma oscura. La purificación adicional por FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título (112 mg). LCMS (Método 4): Rt 2,90 min, m/z 295 [MH^+] / 589 [$2MH^+$]

d. tert-butiléster de ácido [6-((1S,4R)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]-isopropil-carbámico (Intermediario 8d)



Se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 45 mg, 1,14 mmol) en porciones a una solución del Intermediario A (62 mg, 0,38 mmol) en DMF seco (1 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. El Intermediario 8c (112 mg, 0,38 mmol) se agregó y la mezcla se calentó a 60°C durante 4 h. Luego de enfriar, la mezcla se particionó entre agua (10 mL) y EtOAc (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 15 mL), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se purificó mediante SCX-2, eluyendo con MeOH y luego NH_3 en MeOH 2M, dando una goma oscura. La purificación adicional por FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título (75 mg, 45%). LCMS (Método 1): Rt 2,20 min, m/z 438 [MH^+].

e. tert-butiléster de ácido (6-{(1S,4R)-4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi}-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-isopropil-carbámico (Intermediario 8e)



El compuesto del título se preparó comenzando con el Intermediario 8d y

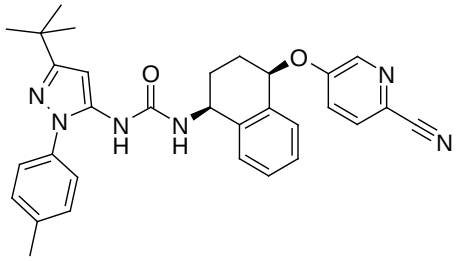
2,2,2-tricloro-etiléster de ácido [5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009) usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1 paso d. LCMS (Método 4): Rt 3,98 min, m/z 693 [MH^+].

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

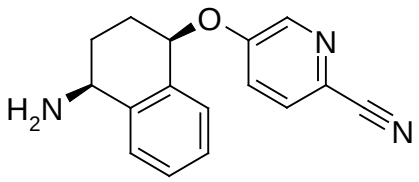
Se agregó HCl (4,0 M en dioxano; 1 mL) a una solución del Intermediario 8e (110 mg, 0,16 mmol) en MeOH (1 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La solución se cargó en un cartucho SCX-2, eluyendo con MeOH y luego NH_3 en MeOH 2M, para dar una goma oscura. La purificación adicional mediante HPLC (eluyendo con 50-90% MeCN en H_2O (0,1% de NH_3)) dio el compuesto del título como un polvo incoloro después del secado por congelamiento (10 mg, 11%). LCMS (Método 5): Rt 4,15 min, m/z 593 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,21-1,27 (15H, m), 1,87 (1H, m), 2,00 (2H, m), 2,10 (1H, m), 2,31 (3H, s), 3,85 (1H, br s), 3,94 (1H, m), 5,02 (1H, m), 5,11 (1H, t, J 4,13), 5,59 (1H, d), 6,24 (1H, s), 6,54 (1H, s), 6,84 (1H, dd, J 9,93, 2,05), 7,14 (3H, d, J 8,13), 7,20-7,26 (3H, m), 7,30-7,34 (3H, m).

Ejemplo 9

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(6-ciano-piridin-3-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea



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



El Intermediario A (300 mg, 1,84 mmol) se agregó a una suspensión helada en agitación de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 221 mg, 5,52 mmol) en DMF (15 mL) y se agitó durante 15 min. Se agregó 2-ciano-5-fluoropiridina (224 mg, 1,84 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 90 min, la reacción se detuvo mediante la adición por goteo de agua y la mezcla se particionó entre EtOAc (75 mL) y agua (150 mL). La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-5% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título (255 mg, 0,96 mmol, 52%). LCMS (Método 4): Rt 0,28, 1,73, m/z 266,1 [MH^+].

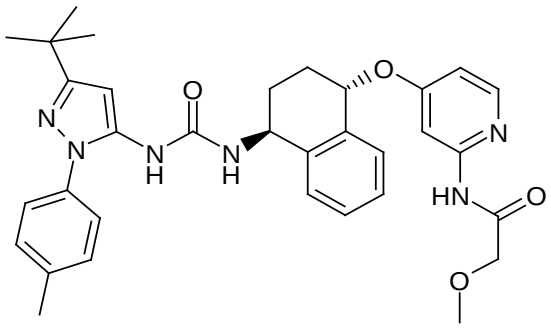
b. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(6-ciano-piridin-3-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea. (Ejemplo 9)

El compuesto del título se preparó comenzando con el Intermediario 9a y 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido [5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009) usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1 paso d. LCMS (Método 5): Rt 5,25 min, m/z 521 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,29 (9H, s), 1,76-1,88 (1H, m), 2,00-2,20 (3H, m), 2,36 (3H, s), 4,94-4,98 (1H, d, J 8,8), 5,00-5,08 (1H, m), 5,38-5,42 (1H, t, J 3,6), 6,03 (1H, s), 6,22 (1H, s), 7,16-7,20 (1H, m), 7,21-7,26 (3H, m), 7,26-7,32 (3H, m), 7,34-7,38 (2H, d, J 8,3), 7,63-7,66 (1H, d, J 8,8), 8,36-8,38

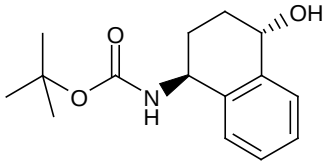
(1H, d, J 2,7).

Ejemplo 10

N-(4-{(1S,4S)-4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi}-piridin-2-il)-2-metoxi-acetamida

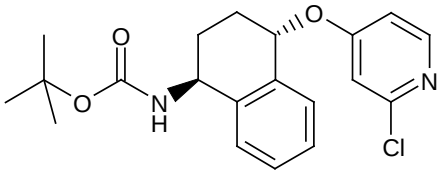


a. tert-butiléster de ácido ((1S,4S)-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-carbámico (Intermediario 10a)



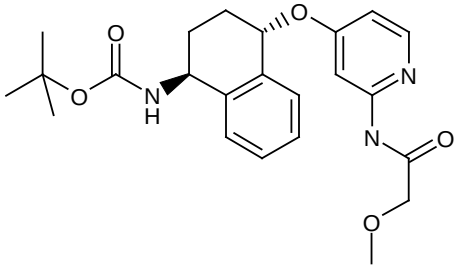
El Intermediario B (1,62 g, 9,94 mmol) se suspendió en acetonitrilo (35 mL) y luego se agregó dicarbonato de di-tert-butilo (2,40 g, 11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se observó material insoluble aún presente, por lo que la mezcla se filtró a través de Celite, lavando con DCM. El filtrado se evaporó para dar un sólido blanco opaco y luego se purificó por FCC, eluyendo con 0-80% acetato de etilo en ciclohexano, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2,38 g, 91%). ^{1}H RMN (300 MHz, d_6-DMSO): 1,42 (9H, s), 1,54-1,70 (2H, m), 1,92-2,18 (2H, m), 4,46-4,73 (2H, m), 5,17 (1H, d, J 6,3), 7,10-7,25 (4H, m), 7,39-7,46 (1H, m).

b. tert-butiléster de ácido [(1S,4S)-4-(2-cloro-piridin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-carbámico (Intermediario 10b)



Se suspendió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0,32 g, 8,00 mmol) en DMF seco (15 mL) bajo argón. A esto se agregó el Intermediario 10a (1,05 g, 4,00 mmol) seguido por 2-cloro-4-nitropiridina (0,64 g, 4,02 mmol). La mezcla oscura se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró, se concentró al vacío. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-70% acetato de etilo en ciclohexano, dio el compuesto del título como una espuma blanca (1,43 g, 95%). LCMS (Método 3): Rt 4,22 min, m/z 373,1 [MH^-].

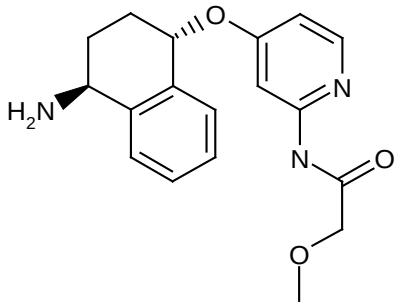
c. tert-butiléster de ácido {(1S,4S)-4-[2-(2-Metoxi-acetilamino)-piridin-4-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-carbámico (Intermediario 10c)



El Intermediario 10b (562 mg, 1,50 mmol), 2-metoxiacetamida (334 mg, 3,75 mmol), Xantphos (173 mg, 0,30 mmol) y carbonato de potasio (518 mg, 3,75 mmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (20 mL), se calentó, se desgasificó, y se colocó bajo argón. A esta mezcla se agregó acetato de paladio (34,0 mg, 0,15 mmol). La mezcla se desgasificó y luego se calentó a reflujo durante 17 h. Luego de enfriar, la mezcla se filtró a través de Celite, lavando con DCM, y se evaporó para dar una goma amarilla. La purificación mediante FCC, eluyendo con 0-100%

acetato de etilo en ciclohexano, dio el compuesto del título como una espuma blanca (281 mg, 44%). LCMS (Método 3): Rt 3,27 min, m/z 450,2 [MNa^+].

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



A una solución del Intermediario 10c (272 mg, 0,64 mmol) en DCM (6 mL) se agregó TFA (2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó en un cartucho Isolute SCX-2, eluyendo con MeOH y luego NH_3 en MeOH 0,4-1M, para dar el compuesto del título como una goma incolora (208 mg, 100%). LCMS (Método 3): Rt 0,44 min, m/z 350,2 [MNa^+].

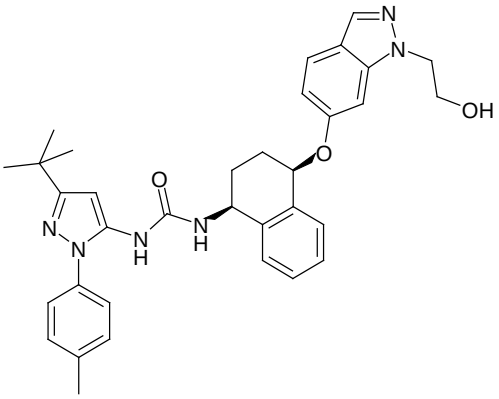
e. N-(4-{(1S,4S)-4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi}-piridin-2-il)-2-metoxi-acetamida (Ejemplo 10)

A una solución del Intermediario 10d (204 mg, 0,62 mmol) y DIPEA (0,127 mL, 0,80 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL), se agregó 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 315 mg, 0,78 mmol). La mezcla se calentó a 80°C bajo argón durante 17 h, y luego se evaporó hasta secar. El residuo se purificó mediante FCC, eluyendo con 0-100% acetato de etilo en ciclohexano, para dar un producto levemente impuro (0,262 g). La purificación adicional mediante HPLC (Método 6)

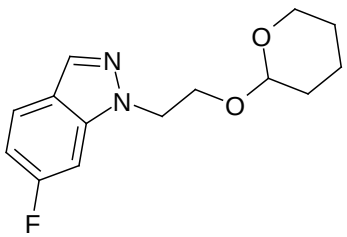
dio el compuesto del título como un sólido blanco (102 mg, 28%). LCMS (Método 5): Rt 4,51 min, m/z 583 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,26 (9H, s), 1,69-1,81 (1H, m), 1,90-2,24 (3H, m), 2,36 (3H, s), 3,36 (3H, s), 4,05 (2H, s), 4,86-4,94 (1H, m), 5,62-5,67 (1H, m), 6,32 (1H, s), 6,91 (1H, dd, J 2,5, 5,9), 7,03 (1H, d, J 8,4), 7,26-7,37 (8H, m), 7,60 (1H, br d, J 2,0), 8,01 (1H, s), 8,16 (1H, d, J 5,7), 9,90 (1H, s).

Ejemplo 11

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-indazol-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea



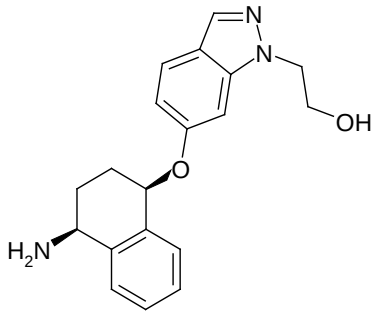
a. 6-fluoro-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-indazol (Intermediario 11a)



Una mezcla de 6-fluoro-1H-indazol (2,0 g, 14,7 mmol), y 2-(2-bromo-etoxi)-tetrahidro-pirano (3,38 g, 16,2 mmol) en DMF (25 mL) se trató con carbonato de cesio (6,1 g, 18,7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El volumen del solvente se redujo al vacío, y el residuo se particionó entre

EtOAc (100 mL) y agua (100 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-50% ciclohexano en EtOAc, para dar el producto del título y un aceite amarillo. LCMS (Método 1): Rt 3,42 min, m/z 181 [MH^+] (M-THP). ^1H RMN (300 MHz; $CDCl_3$) 1,52-1,56 (6 H, m), 3,39-3,49 (1 H, m), 3,57-3,68 (1 H, m), 3,89-3,91 (1 H, m), 4,19-4,21 (1 H, m), 4,56-4,57 (3 H, m), 6,88 (1 H, td, J 9,15 y 2,26), 7,30 (1 H, m), 7,62 (1 H, m), 8,04 (1 H, s).

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



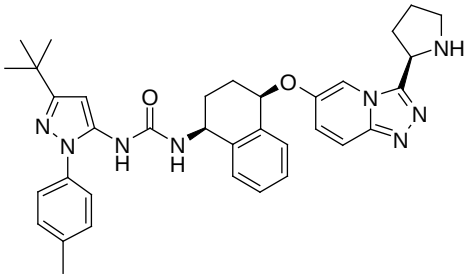
El Intermediario A (212 mg, 1,3 mmol) se agregó en porciones a una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 120 mg, 3,0 mmol) en DMF (3 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 20 min. Luego se agregó una solución del Intermediario 11a (264,3 mg, 1,0 mmol) en DMF (1 mL) por goteo y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2,5 h. Luego de enfriar, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y se vertió sobre agua helada. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cargó en un cartucho SCX-2, eluyendo con MeOH y luego NH_3 en MeOH 2M. La purificación adicional por FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM para dar el compuesto del

título como un aceite color marrón. LCMS (Método 1): Rt 1,80 min, m/z 323 [MH^+].

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

El compuesto del título se preparó comenzando con el Intermediario 11b y 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 315 mg, 0,78 mmol) usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1 paso d. LCMS (Método 5): Rt 4,99 min, m/z 578 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,22 (9 H, s), 1,81-1,92 (2 H, m), 2,02-2,06 (2 H, m), 2,31 (3 H, s), 3,74-3,75 (2 H, m), 4,34 (2 H, t, J 5,75), 4,78 (2 H, m), 5,53 (1 H, t, J 4,8), 6,28 (1 H, s), 6,74 (1 H, dd, J 8,75 y 2,03), 7,08 (1 H, d, J 8,53), 7,27-7,28 (9 H, m), 7,57 (1 H, d, J 8,75), 7,89 (1 H, s), 7,96 (1 H, s).

Ejemplo 12

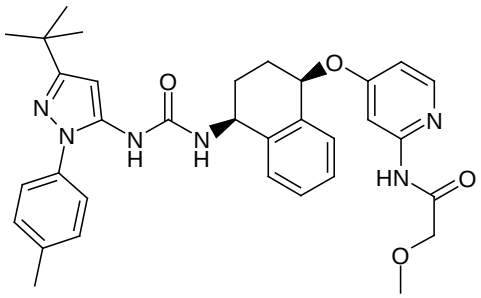


1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-((R)-3-pirrolidin-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

El compuesto del título se preparó comenzando con N-tert-butilcarbonil-D-prolina usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 6. LCMS (Método 5): Rt 3,69 min, m/z 605 [MH^+]; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,33 (9H, s), 1,86-2,39 (8H, m), 2,36 (3H, s), 2,96-3,08 (2H, m), 4,51 (1H, t, J 7,4 Hz), 5,04-5,10 (1H, m), 5,24 (1H, t, J 4,0 Hz), 5,52 (1H, d, J 8,1 Hz), 6,30 (1H, s), 6,57 (1H,

br s), 7,03 (1H, dd, J 2,2, 10,0 Hz), 7,20 (2H, d, J 7,9 Hz), 7,23-7,34 (4H, m), 7,38 (2H, d, J 7,4 Hz), 7,56 (1H, d, J 9,8 Hz), 7,92 (1H, m).

Ejemplo 13

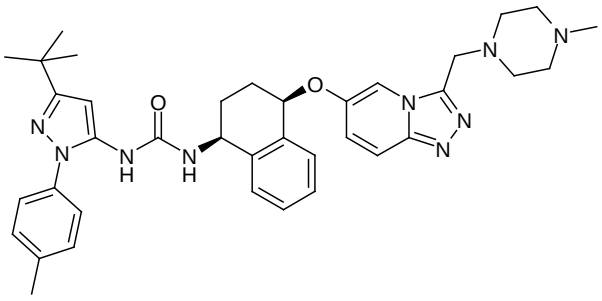


N-(4-{(1R,4S)-4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi}-piridin-2-il)-2-metoxi-acetamida

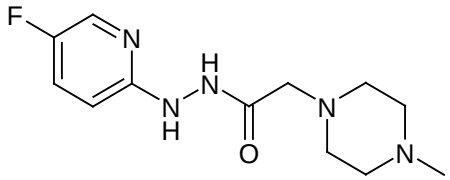
El compuesto del título se preparó comenzando con el Intermediario A usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 10. LCMS (Método 5): Rt 4,54 min, m/z 583 [MH^+]; ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,21 (9H, s), 1,66-2,11 (4H, m), 2,31 (3H, s), 3,31 (3H, s), 4,0 (2H, s), 4,72-4,81 (1H, m), 5,49-5,58 (1H, m), 6,26 (1H, s), 6,86 (1H, dd, J 5,8, 2,2 Hz), 7,07 (1H, d, J 8,5 Hz), 7,19-7,33 (8H, m), 7,68 (1H, d, J 2,2 Hz), 7,96 (1H, s), 8,12 (1H, d, J 5,8 Hz), 9,86 (1H, br s).

Ejemplo 14

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

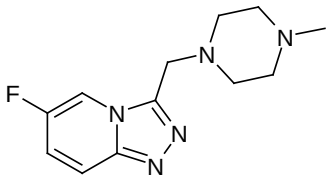


a. N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida de ácido (4-metil-piperazin-1-il)-acético (Intermediario 14a)



Se disolvieron 5-fluoro-2-hidrazinil-piridina (como procedimiento de referencia, véase WO2010022076; 500 mg, 3,94 mmol) y ácido 4-metil-1-piperazin-1-ilacético (684 mg, 4,33 mmol) en DMF (10,0 mL). Se agregaron EDC (831 mg, 4,33 mmol) y HOBt (53,0 mg, 0,39 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h. La mezcla se cargó en un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH y luego se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. El residuo resultante se purificó mediante FCC, usando 4-20% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título (570 mg, 54%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2,32 (3H, s), 2,47-2,56 (4H, br s), 2,62-2,71 (4H, br s), 3,18 (2H, s), 6,56-6,61 (1H, br s), 6,60-6,66 (1H, dd, J 8,9, 3,4 Hz), 7,26-7,32 (1H, m), 8,02-8,05 (1H, d, J 2,9 Hz), 8,93 (1H, br s).

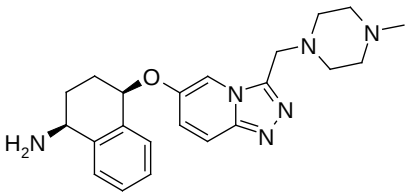
b. 6-fluoro-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermediario 14b)



El Intermediario 14a (570 mg, 2,13 mmol) se disolvió en THF (20,0 mL) y se enfrió en un baño de hielo/agua. Se agregó trifenilfosfina (1,12 g, 4,27 mmol) seguida por trietilamina (1,19 mL, 8,54 mmol) y hexacloroetano (1,01 g, 4,27 mmol). La reacción se agitó durante 18 h. La mezcla se cargó en un cartucho SCX-2, lavando con MeOH y eluyendo con NH_3 en MeOH 2M. El residuo se purificó

mediante FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título (470 mg, 1,89 mmol, 89%). LCMS (Método 1): Rt 0,36 min, m/z 250 [MH^+].

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



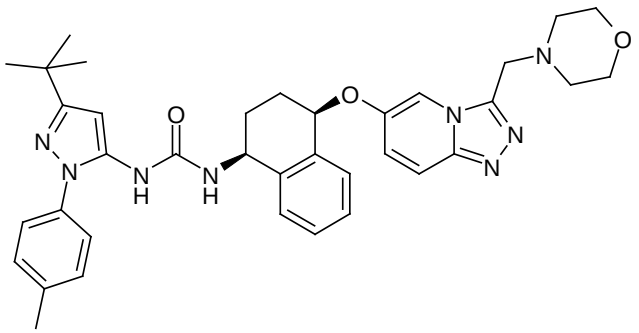
El Intermediario A (200 mg, 1,22 mmol) se agregó a una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 146 mg, 3,66 mmol) en DMF (6,0 mL) y se agitó durante 20 min. El Intermediario 14b (305 mg, 1,22 mmol) se agregó y la reacción se calentó a 60°C durante 90 min. La mezcla se enfrió y se detuvo mediante la adición por goteo de MeOH. La solución se diluyó con MeOH y se cargó en un cartucho SCX-2, lavando con MeOH y eluyendo con NH_3 en MeOH 2M. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM para dar el compuesto del título (240 mg, 0,61 mmol, 50%). LCMS (Método 4): Rt 0,29 min, m/z 393 [MH^+].

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

El Intermediario 14c (120 mg, 0,31 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (2,0 mL) y se agregaron 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido [5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 124 mg, 0,31 mmol) y diisopropiletilamina (106 µL, 0,61 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante 20 h. Luego de enfriar, la mezcla se particionó entre EtOAc (50 mL)

y agua (50 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, luego se purificó adicionalmente mediante HPLC (columna C18 X-select, 20-70% MeCN en H_2O, 0,1% de ácido fórmico) para dar el compuesto del título como la sal de ácido fórmico (103 mg, 0,16 mmol, 52%). LCMS (Método 5): Rt 3,63 min, m/z = 648 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,90-1,99 (1H, m), 1,99-2,07 (1H, m), 2,10-2,19 (1H, m), 2,21-2,30 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,52-2,67 (8H, br s), 4,05-4,09 (1H, d, J 14,3 Hz), 4,11-4,15 (1H, d, J 14,3 Hz), 4,88-4,93 (1H, dd, J 8,9, 5,6 Hz), 5,41-5,44 (1H, t, J 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,22-7,36 (11H, m), 7,63-7,67 (1H, d, J 10,0 Hz), 8,21-8,22 (1H, d, J 1,9 Hz), 8,44-8,45 (0,25H, s).

Ejemplo 15

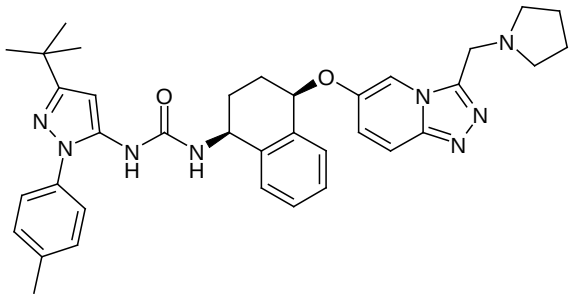


1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-morfolin-4-ilmetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea, sal formiato

El compuesto del título se preparó comenzando con ácido 1-morfolinoacético usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 14. LCMS (Método 5): Rt 4,02 min, m/z = 635 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,90-1,97 (1H, m), 1,97-2,07 (1H, m), 2,10-2,19 (1H, m),

2,23-2,31 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,42-2,53 (4H, m), 3,60-3,64 (4H, m), 4,01-4,05 (1H, d, J 14,3 Hz), 4,08-4,12 (1H, d, J 14,3 Hz), 4,88-4,93 (1H, dd, J 9,0, 5,6 Hz), 5,42-5,45 (1H, t, J 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,22-7,36 (11H, m), 7,63-7,66 (1H, d, J 10,0 Hz), 8,24-8,26 (1H, d, J 2,0 Hz), 8,48-8,52 (0,25H, s).

Ejemplo 16

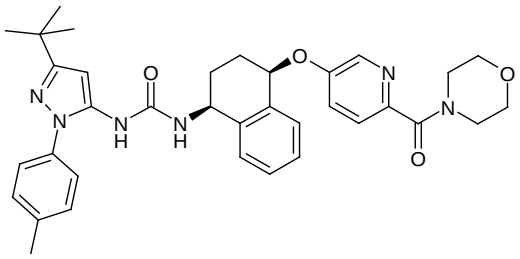


1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-pirrolidin-1-ilmetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

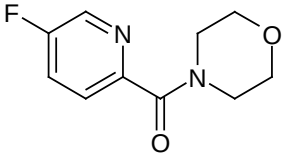
El compuesto del título se preparó comenzando con clorhidrato de ácido 1-pirrolidin-1-il-acético (como procedimiento de referencia, véase US5756533) usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 14. LCMS (Método 5): Rt 3,72 min, m/z = 619 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,80-1,85 (4H, m), 1,90-2,05 (2H, m), 2,07-2,15 (1H, m), 2,21-2,30 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,65-2,70 (4H, m), 4,21-4,26 (1H, d, J 14,3 Hz), 4,26-4,31 (1H, d, J 14,3 Hz), 4,87-4,92 (1H, dd, J 8,9, 5,6 Hz), 5,40-5,43 (1H, t, J 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,21-7,36 (11H, m), 7,63-7,67 (1H, d, J 9,9 Hz), 8,23-8,24 (1H, d, J 1,9 Hz), 8,29-8,31 (0,3H, br s).

Ejemplo 17

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[6-(morfolin-4-carbonil)-piridin-3-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea

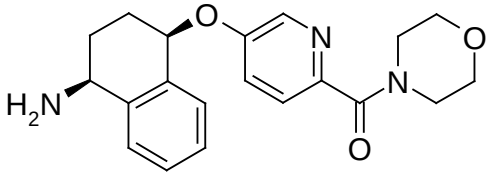


a. (5-fluoro-piridin-2-il)-morfolin-4-il-metanona (Intermediario 17a)



Se disolvió 2-ciano-5-fluoropiridina (1,00 g, 8,19 mmol) en ácido clorhídrico (acuoso 37%, 1,0 mL) y se calentó a 60°C durante 18 h y luego se evaporó al vacío. El residuo se suspendió en DMF (40,0 mL) y se agregaron EDC (1,89 g, 9,83 mmol), HOBt (111 mg, 0,82 mmol), morfolina (787 µL, 9,00 mmol) y trietilamina (1,25 mL, 9,00 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h. La reacción se particionó entre agua (200 mL) y EtOAc (100 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-8% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título (350 mg), contaminado con una única impureza (~10% según integración RMN). El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (Método 1): Rt 1,88 min, m/z 211 [MH^+].

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



El Intermediario A (150 mg, 0,92 mmol) se agregó a una suspensión de

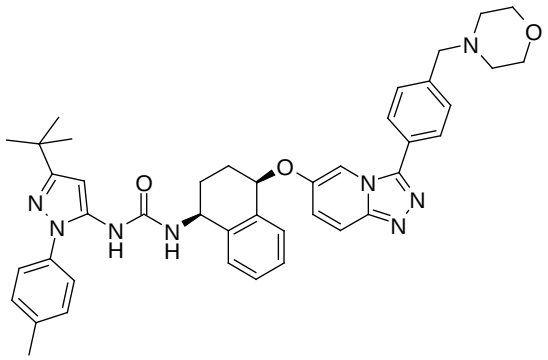
hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 147 mg, 3,66 mmol) en DMF (3,0 mL). La reacción se agitó durante 20 min, luego se agregó el Intermediario 17a (280 mg) en DMF (3,0 mL) y la reacción se calentó a 60°C durante 90 min. La mezcla se enfrió y se detuvo mediante la adición por goteo de MeOH. La solución se diluyó con MeOH y se cargó en un cartucho SCX-2, que se lavó en forma consecutiva con MeOH y NH_3 en MeOH 2M. Las fracciones básicas se evaporaron al vacío y luego se purificó por FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título (234 mg, 0,66 mmol, 72%). LCMS (Método 4): Rt 1,60 min, m/z 354 [MH^+].

c. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[6-(morfolin-4-carbonil)-piridin-3-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Ejemplo 17)

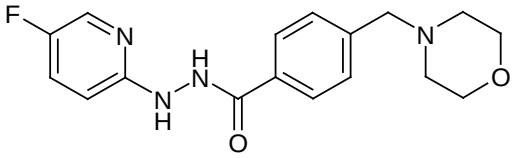
El Intermediario 17b (234 mg, 0,66 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (7,0 mL) y se agregaron 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido [5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 268 mg, 0,66 mmol) y diisopropiletilamina (229 µL, 1,32 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 20 h, luego se enfrió, se particionó entre EtOAc (50 mL) y agua (50 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título (120 mg, 0,20 mmol, 30%). LCMS (Método 5): Rt 4,76 min, m/z = 609 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,85-2,05 (2H, m), 2,05-2,18 (2H, m), 2,38 (3H, s), 3,57-3,76 (8H, br m), 4,86-4,92 (1H, dd, J 8,6, 5,5 Hz), 5,54-5,57 (1H, t, J 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,20-7,34 (9H, m), 7,58-7,65 (2H, m), 8,24-8,26 (1H, dd, J 2,4, 0,8 Hz).

Ejemplo 18

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

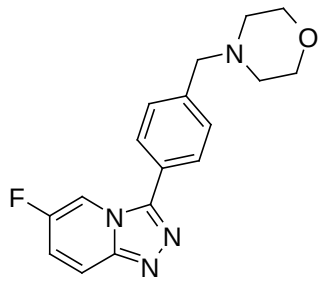


a. N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida de ácido 4-morfolin-4-ilmetil-benzoico (Intermediario 18a)



Se agregó HOBt (53 mg, 0,39 mmol) a (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (como procedimiento de referencia, véase WO2010022076; 500 mg, 3,94 mmol), ácido 4-morfolin-4-ilmetil-benzoico (1,04 g, 4,72 mmol) y EDC (907 mg, 4,72 mmol) en DCM (5,0 mL) y la reacción se agitó durante 4 h. La reacción se particionó entre DCM (75 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (75 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío y luego se purificó por FCC usando [0,5-7,5% NH_3 en MeOH 2M] en DCM para dar el compuesto del título (980 mg, 2,97 mmol, 75%). LCMS (Método 4): Rt 0,27, m/z 331 [MH^+].

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

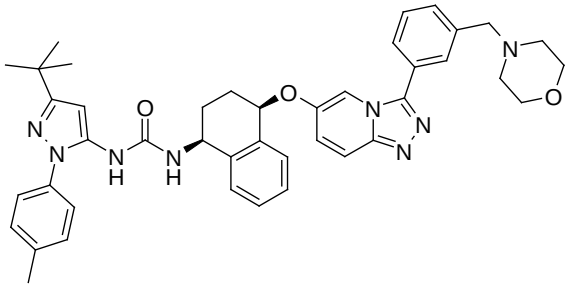


A una solución helada del Intermediario 18a (980 mg, 2,97 mmol) en THF (15 mL) se agregó trifenilfosfina (1,56 g, 5,94 mmol), trietilamina (1,65 mL, 11,9 mmol) y hexacloroetano (1,40 g, 5,94 mmol). La reacción se agitó durante 90 min y luego se particionó entre EtOAc (75 mL) y agua (75 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío y luego se purificó por SCX-2, lavando con MeOH y eluyendo con NH_3 en MeOH 2M para dar el compuesto del título (640 mg, 2,05 mmol, 69%). LCMS (Método 2): Rt 0,28, 1,32, m/z 313 [MH^+].

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

El compuesto del título se preparó comenzando con el Intermediario 18b usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 14. LCMS (Método 5): Rt 3,79 min, m/z = 711 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,29 (9H, s), 1,80-1,90 (1H, m), 1,96-2,08 (2H, m), 2,16-2,24 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,44-2,49 (4H, t, J 4,2 Hz), 3,56 (2H, s), 3,68-3,71 (4H, t, J 4,6 Hz), 5,00-5,06 (1H, td, J 8,8, 5,2 Hz), 5,11-5,17 (2H, m), 6,22 (2H, s), 7,06-7,10 (1H, dd, J 9,9, 2,1 Hz), 7,17-7,22 (3H, m), 7,24-7,30 (3H, m), 7,33-7,36 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,49-7,53 (2H, d, J 8,1 Hz), 8,68-7,71 (2H, d, J 8,2 Hz), 7,71 (1H, s), 7,81-7,82 (1H, d, J 1,6 Hz).

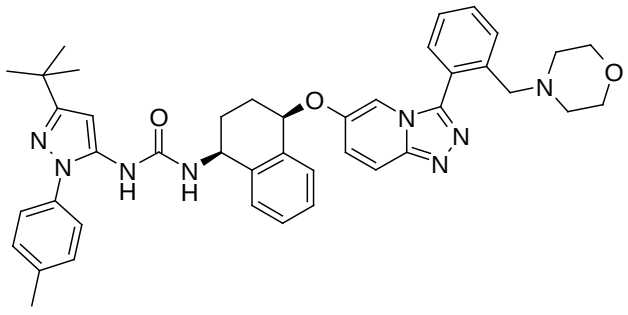
Ejemplo 19



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

El compuesto del título se preparó comenzando con ácido 3-morfolin-4-ilmetil-benzoico usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 18. LCMS (Método 5): Rt 3,81 min, m/z 711,3 [MH^+]; ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOD): 1,29 (9H, s), 1,89-2,10 (3H, m), 2,20-2,28 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,45-2,50 (4H, t, J 4,3 Hz), 3,61 (2H, s), 3,61-3,65 (4H, t, J 4,6 Hz), 4,84-4,88 (1H, dd, J 8,9, 5,7 Hz), 5,36-5,39 (1H, t, J 4,1 Hz), 6,31 (1H, s), 7,18-7,38 (9H, m), 7,53-7,59 (2H, m), 7,70-7,74 (1H, dt, J 6,4, 2,3 Hz), 7,72-7,75 (1H, d, J 9,9 Hz), 7,80 (1H, s), 8,02-8,04 (1H, d, J 1,7 Hz).

Ejemplo 20

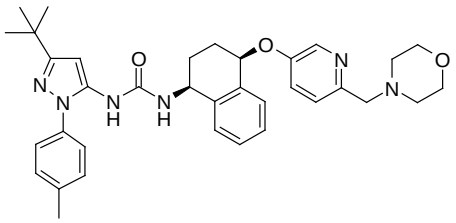


1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-(2-morfolin-4-ilmetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-

1-il}-urea

El compuesto del título se preparó comenzando con ácido 2-morfolin-4-ilmetil-benzoico usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 18. LCMS (Método 5): Rt 4,00 min, m/z 711,4 [MH^+]; ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,82-2,02 (3H, m), 2,04-2,18 (5H, m), 2,38 (3H, s), 3,08-3,16 (4H, br s), 3,50-3,54 (1H, d, J 13,5 Hz), 3,54-3,58 (1H, d, J 13,5 Hz), 4,81-4,86 (1H, dd, J 8,8, 5,6 Hz), 5,29-5,33 (1H, t, J 4,0 Hz), 6,31 (1H, s), 7,17-7,35 (9H, m), 7,35-7,39 (1H, dd, J 9,9, 2,0 Hz), 7,49-7,59 (6H, m), 7,74-7,78 (1H, d, J 9,9 Hz).

Ejemplo 21



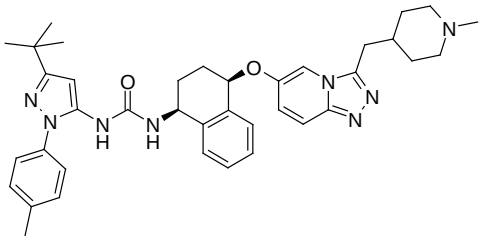
1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1*S*,4*R*)-4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

Se agregó complejo borano dimetilsulfuro (2M en THF, 99 μL, 0,20 mmol) a una solución del Ejemplo 17 (60,0 mg, 0,099 mmol) en THF (3,00 mL). La reacción se agitó durante 20 min y luego se calentó a 60°C durante la noche. La reacción se enfrió y se agregó más complejo borano dimetilsulfuro (2M en THF, 99 μL, 0,20 mmol). Luego de agitar durante 20 min a temperatura ambiente la reacción se calentó a 60°C durante la noche. La reacción se enfrió y se agregó más complejo borano dimetilsulfuro (2M en THF, 99 μL, 0,20 mmol). Luego de agitar durante 20 min a temperatura ambiente la reacción se calentó a 60°C durante la noche. La reacción se enfrió y se detuvo mediante la adición por goteo de MeOH, luego se evaporó al vacío. El residuo luego se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 ×). Las fases

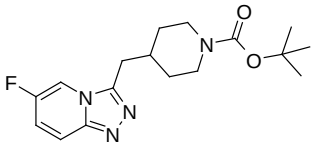
orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC (columna C18 X-select, 10-60% MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H) para dar el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (11 mg, 19%). LCMS (Método 5): Rt 3,78 min, m/z 595,2 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,86-2,15 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,46 (4H, t, J 9,3), 3,57 (2H, s), 3,66 (4H, t, J 9,4), 4,89 (1H, dd, J 8,7, 5,7), 5,44 (1H, t, J 8,7), 6,33 (1H, s), 7,19-7,34 (8H, m), 7,44 (1H, d, J 8,5), 7,51 (1H, dd, J 8,7, 2,9), 8,15 (1H, d, J 2,8).

Ejemplo 22

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea



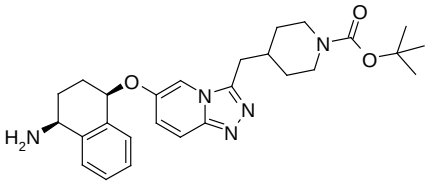
a. tert-butiléster de ácido 4-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ilmetil)-piperidin-1-carboxílico (Intermediario 22a)



Una solución color marrón oscuro de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (549 mg, 4,32 mmol) y *N*-Boc-4-piperidinacetaldehído (Aldrich, 982 mg, 4,32 mmol) en EtOH (10 mL) se agitó a reflujo durante 30 min, luego se enfrió a 0°C, se diluyó con DCM (25 mL) y luego se agregó (diacetoxiiodo)benceno (1,67 g, 5,18 mmol) en porciones a lo largo de 1 min. La solución violeta se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se agregó NaOH acuoso (1M, 20 mL) y la mezcla se agitó. La fase acuosa se

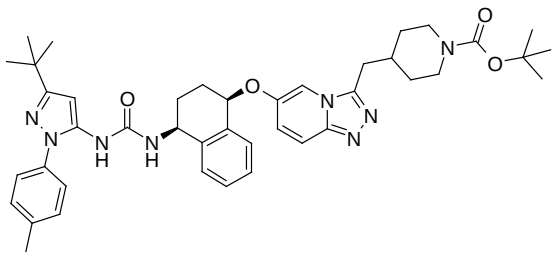
extrajo con DCM (2 × 20 mL), luego los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para dar un sólido anaranjado. La purificación por FCC, usando 3% MeOH en DCM, dio el compuesto del título como un sólido color anaranjado pálido (1,53 g, 90%). LCMS (Método 3): Rt 3,15, m/z 235 [M-$CO_2C_4H_9$+H^+].

b. tert-butiléster de ácido 4-[6-((1R,4S)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ilmetil]-piperidin-1-carboxílico (Intermediario 22b)



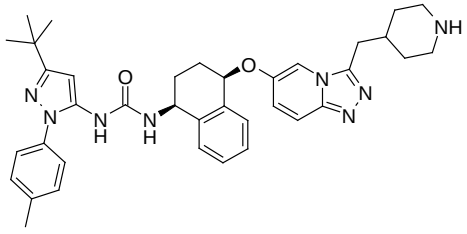
A una solución del Intermediario A (392 mg, 2,40 mmol) en DMF seco (5 mL) se agregó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 240 mg, 6,00 mmol) y la suspensión marrón resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min (precaución: evolución de gas). El Intermediario 22a (669 mg, 2,00 mmol) se agregó y la solución color marrón oscuro se agitó a 60°C durante 2 h. La solución enfriada se concentró al vacío, se redisolvió en MeOH (5 mL), se aplicó a un cartucho SCX-2 (20 g) y se lavó con MeOH (100 mL). El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M (75 mL). La concentración al vacío dio un residuo color marrón oscuro. La purificación por FCC, usando 4-9% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título como un aceite color marrón (421 mg, 44%). LCMS (Método 3): Rt 2,45 min, m/z 478 [MH^+].

c. tert-butiléster de ácido 4-(6-{(1R,4S)-4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi}-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ilmetil)-piperidin-1-carboxílico (Intermediario 22c)



Una solución color marrón oscuro de 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 162 mg, 0,401 mmol), el Intermediario 22b (174 mg, 0,364 mmol) y DIPEA (0,079 mL, 0,455 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a 100°C durante 3 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío, se suspendió en agua (10 mL) y se extrajo con DCM (2 × 10 mL). Los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para dar una goma color marrón. La purificación por FCC, usando 2-6% MeOH en DCM, dio el compuesto del título como un sólido blanco opaco (155 mg, 58%). LCMS (Método 3): Rt 4,16 min, m/z 733 [MH^+].

d. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-4-ilmetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Intermediario 22d)



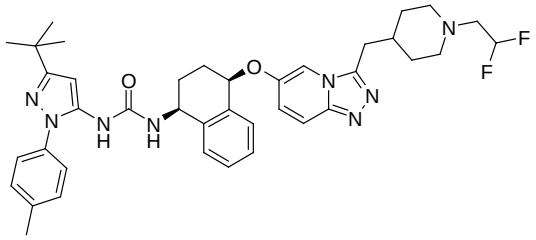
Una solución anaranjada del Intermediario 22c (155 mg, 0,211 mmol) y TFA (0,157 mL, 2,11 mmol) en DCM (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución se concentró al vacío, se redisolvió en MeOH (1 mL), se aplicó a un cartucho SCX-2 (2 g) y se lavó con MeOH (15 mL). El producto se eluyó con NH_3 en MeOH

2M (15 mL). La concentración al vacío dio el compuesto del título como un sólido color marrón pálido (116 mg, 87%). LCMS (Método 3): Rt 2,90 min, m/z 633 [MH^+].

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

A una suspensión del Intermediario 22d (58 mg, 0,0917 mmol) y formaldehído (37% en peso en agua, 0,074 mL, 0,917 mmol) en DCM-MeOH (4:1, 2,5 mL), se agregaron AcOH (0,0105 mL, 0,183 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (38,8 mg, 0,183 mmol) en forma consecutiva, luego la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La solución se concentró al vacío hasta ~0,5 mL del volumen, se diluyó con MeOH (0,5 mL), luego se aplicó a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH (15 mL). El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M (15 mL). La concentración al vacío dio un sólido color marrón pálido. La purificación por HPLC (XBridge C18, 40-98% MeCN en H_2O, 0,1% NH_4OH) dio el compuesto del título como un sólido blanco después del secado por congelamiento (15,0 mg, 25%). LCMS (Método 5): Rt 3,66 min, m/z 647 [MH^+]. ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,22 (9H, s), 1,26 (2H, m), 1,58 (2H, d, J 12,6), 1,75 (2H, t, J 11,4), 1,78-1,92 (3H, m), 2,03 (2H, m), 2,07 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,68 (2H, d, J 10,7), 2,97 (2H, d, J 7,0), 4,78 (1H, m), 5,48 (1H, t, J 4,5), 6,27 (1H, s), 7,07 (1H, d, J 8,5), 7,11 (1H, dd, J 9,5, 2,0), 7,23-7,35 (8H, m), 7,63 (1H, d, J 9,8), 8,03 (1H, s), 8,17 (1H, s).

Ejemplo 23

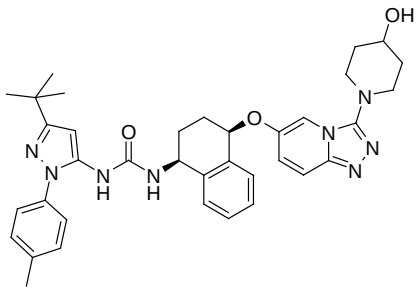


1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-{3-[1-(2,2-difluoro-etil)-piperidin-4-ilmetil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea

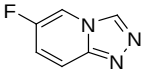
A una solución anaranjada del Intermediario 22d (58 mg, 0,0917 mmol) y DIPEA (0,0319 mL, 0,183 mmol) en DCM-MeOH (4:1, 2,5 mL), se agregó trifluorometansulfonato de 2,2-difluoroetilo (Fluorochem, 29,4 mg, 0,138 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregaron DIPEA (0,0319 mL, 0,183 mmol) y trifluorometansulfonato de 2,2-difluoroetilo (29,4 mg, 0,138 mmol) en forma consecutiva, y la solución color verde pálido se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó agua (2 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (2 × 3 mL). Los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para dar un sólido color marrón verdoso pálido. La purificación por HPLC (XBridge C18, 50-98% MeCN en H_2O, 0,1% NH_4OH) dio el compuesto del título como un sólido blanco después del secado por congelamiento (11,5 mg, 18%). LCMS (Método 5): Rt 3,75 min, m/z 697 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,22 (9H, s), 1,24-1,33 (2H, m), 1,59 (2H, d, J 13,0), 1,75-1,92 (3H, m), 2,01-2,10 (4H, m), 2,31 (3H, s), 2,62 (2H, td, J 15,8, 4,8), 2,82 (2H, d, J 11,4), 2,98 (2H, d, J 7,2), 4,78 (1H, m), 5,48 (1H, t, J 4,7), 6,04 (1H, tt, J 55,7, 4,4), 6,27 (1H, s), 7,07 (1H, d, J 8,9), 7,11 (1H, dd, J 10,0, 2,2), 7,21-7,35 (8H, m), 7,63 (1H, d, J 9,8), 8,03 (1H, s), 8,17 (1H, d, J 2,0).

Ejemplo 24

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

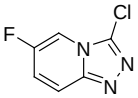


a. 6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermediario 24a)



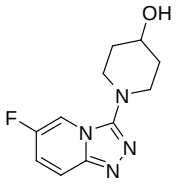
Se agitó (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (500 mg, 3,93 mmol) en acetato de dietoximetilo (5 mL) a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado resultante se diluyó con ciclohexano (5 ml) y se filtró para dar el compuesto del título (379 mg, 70%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,25 (1H, m), 7,84 (1H, m), 8,09 (1H, t), 8,84 (1H, s).

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



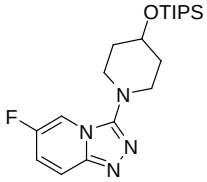
Una solución del Intermediario 24a (789 mg, 5,98 mmol) y N-clorosuccinimida (878 mg, 6,57 mmol) en cloroformo (15 mL) se calentó a 65°C durante la noche. La mezcla enfriada se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 × 15 mL) y se secó (Na_2SO_4). El solvente se evaporó, luego el residuo se suspendió en éter dietílico (10 mL) y se filtró para dar el compuesto del título (730 mg, 76%). LCMS (Método 1): Rt 1,83 min, m/z 172 [MH^+].

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



Una solución marrón del Intermediario 24b (855 mg, 4,98 mmol) y 4-hidroxipiperidina (2,02 g, 19,9 mmol) en DMA (15 mL) se irradió a 175°C en el microondas durante 3 h. La solución enfriada se concentró al vacío, luego el residuo se diluyó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL). La mezcla se lavó con éter dietílico (2 × 50 mL), luego se extrajo con EtOAc (2 × 50 mL). Las fases de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite amarillo. La fase acuosa luego se extrajo con DCM (3 × 50 mL). Las fases en DCM combinadas se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para dar un aceite color marrón. Los dos aceites se combinaron. La purificación por FCC, usando 4-5% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título como un sólido cristalino amarillo (514 mg, 44%). LCMS (Método 3): Rt 1,96 min, m/z 237 [MH^+].

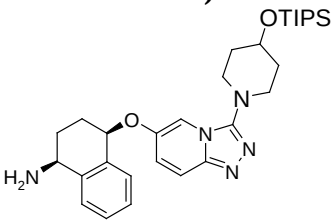
d. 6-fluoro-3-(4-triisopropilsilaniloxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermediario 24d)



Se agregó trifluorometansulfonato de triisopropilsililo (395 mg, 1,29 mmol) por goteo a una solución del Intermediario 24c (254 mg, 1,07 mmol) y Et_3N (0,20 mL, 1,40 mmol) en DMF (3 mL) a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se agitó durante 1 h y luego se agregaron Et_3N (0,10 ml, 0,70 mmol) y trifluorometansulfonato de triisopropilsililo (200 mg, 0,65 mmol) en forma consecutiva, y la mezcla se agitó durante 1 h. El solvente se evaporó, el residuo se aplicó a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio

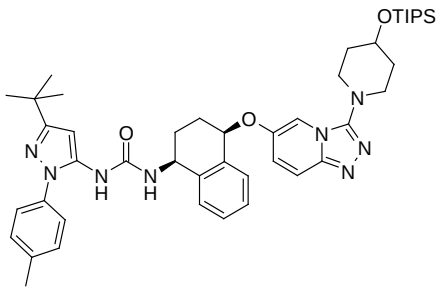
el compuesto del título (339 mg, 80%). LCMS (Método 1): Rt 4,74 min, m/z 393 [MH^+].

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



El Intermediario A (81 mg, 0,497 mmol) se agregó por goteo a una suspensión de NaH (dispersión al 60% en aceite, 59 mg, 1,49 mmol) en DMF (3 mL) a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se agitó durante 15 min y luego el Intermediario 24d (150 mg, 0,382 mmol) se agregó y la mezcla se agitó a 60°C bajo N_2 durante 3 h. Se agregó solución acuosa saturada de NH_4Cl (0,2 mL) a la mezcla enfriada que luego se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 15 mL). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 mL) y se secó (Na_2SO_4). El solvente se evaporó, el residuo se aplicó a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio el compuesto del título (180 mg, 90%). LCMS (Método 1): Rt 3,05 min, m/z 536 [MH^+].

f. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-(4-triisopropilsilaniloxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea. (Intermediario 24f)



Una mezcla de 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 140 mg, 0,346 mmol), el Intermediario 24e (185 mg, 0,346 mmol) y DIPEA (0,18 mL, 1,03 mmol) en DMF (3 mL) se calentó a 60°C durante 4 h bajo N_2. La mezcla enfriada se aplicó a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio una goma color marrón. La purificación por FCC, usando 0,6-6% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título (124 mg, 45%). LCMS (Método 4): Rt 5,15 min, m/z 791 [MH^+].

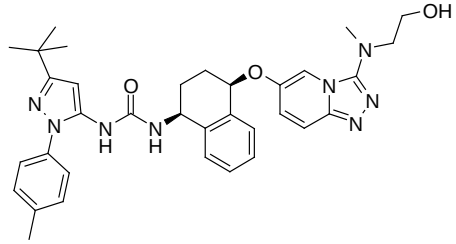
g. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 24)

Se agregó TBAF (1M en THF, 0,235 mL, 0,235 mmol) por goteo a una solución del Intermediario 24f (124 mg, 0,157 mmol) en THF seco (3 mL) a -30°C durante 4 h bajo N_2. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, luego se agitó durante 5 h. La solución se aplicó a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio una espuma color marrón. La purificación por HPLC (Gemini C18; 40-90% MeCN en H_2O, 0,1% NH_4OH) dio el compuesto del título como un polvo blanco (77 mg, 77%). LCMS (Método 5): Rt 4,18 min, m/z 635 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,33 (9H, s), 1,71-1,80 (2H, m), 1,87-1,96 (1H, m), 2,01-2,12 (4H, m), 2,25 (1H, m), 2,36 (3H, s), 3,04-3,11 (2H, m), 3,37-3,44 (2H, m), 3,93 (1H, m), 5,09 (1H, td, J 8,9, 5,3), 5,19 (1H, t, J 4,0), 5,44 (1H,

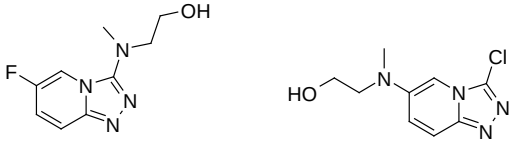
d, J 8,8), 6,28 (1H, s), 6,46 (1H, br s), 6,99 (1H, dd, J 9,9, 2,1), 7,21 (2H, d, J 8,1), 7,25-7,33 (5H, m), 7,39 (2H, d, J 8,1), 7,49 (1H, d, J 9,9).

Ejemplo 25

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

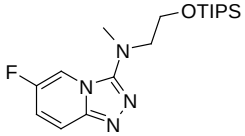


a. 2-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-metil-amino]etanol y 2-[(3-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-metil-amino]etanol (Intermediario 25a)



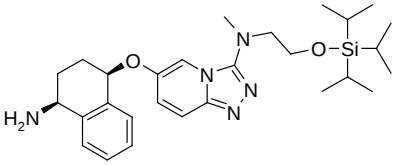
Una solución del Intermediario 24b (300 mg, 1,75 mmol) y 2-metilaminoetanol (660 mg, 8,77 mmol) en NPF (2 ml) se calentó a 165°C durante 2 h en el microondas. La mezcla enfriada se aplicó a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio una goma color marrón. La purificación por FCC, usando 3-6% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio una mezcla de los compuestos del título (240 mg, 65%). LCMS (Método 4): Rt 1,05 min, m/z 211 [MH^+] y Rt 1,76 min, m/z 227 [MH^+].

b. (6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-metil-(2-triisopropilsilaniloxi-etil)-amina. (Intermediario 25b)



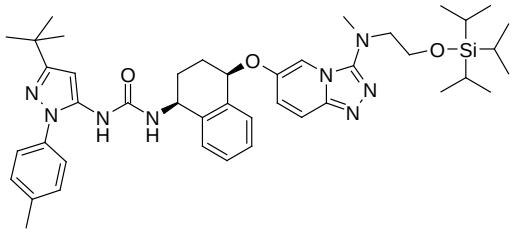
Se agregó trifluorometansulfonato de triisopropilsililo (454 mg, 1,48 mmol) por goteo a una solución del Intermediario 25a (240 mg, 1,14 mmol) y Et_3N (0,24 mL, 1,71 mmol) en DMF (2 mL) a temperatura ambiente bajo N_2 y la mezcla se agitó durante 3 h. El solvente se evaporó, el residuo se aplicó a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio una goma color marrón. La purificación por FCC, usando 0-3% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título (160 mg, 38%). LCMS (Método 4): Rt 4,25 min, m/z 367 [MH^+].

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



El Intermediario A (93 mg, 0,568 mmol) se agregó por goteo a una suspensión de NaH (dispersión al 60% en aceite, 68 mg, 1,71 mmol) en DMF (3 mL) a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se agitó durante 15 min y luego el Intermediario 25b (160 mg, 0,437 mmol) se agregó y la mezcla se agitó a 60°C bajo N_2 durante 3 h. Se agregó solución acuosa saturada de NH_4Cl (0,2 mL) a la mezcla enfriada que luego se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 15 mL). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 mL) y se secó (Na_2SO_4). El solvente se evaporó, el residuo se aplicó a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio una espuma color marrón. La purificación por FCC, usando 0-6% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título (64 mg, 29%). LCMS (Método 1): Rt 2,71 min, m/z 510 [MH^+].

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



Una mezcla de 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 71 mg, 0,175 mmol), el Intermediario 25c (64 mg, 0,125 mmol) y DIPEA (0,093 mL, 0,524 mmol) en DMF (2 mL) se calentó a 60°C durante 4 h bajo N_2. La mezcla enfriada se aplicó a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio una goma color marrón. La purificación por FCC, usando 3-6% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título (65 mg, 68%). LCMS (Método 1): Rt 4,78 min, m/z 765 [MH^+].

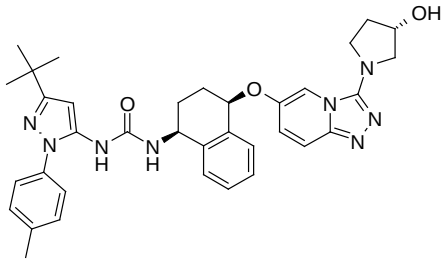
e. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-{3-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 25)

Se agregó TBAF (1M en THF; 0,127 mL, 0,235 mmol) por goteo a una solución del Intermediario 25d (65 mg, 0,085 mmol) en THF seco (0,3 mL) a -30°C bajo N_2. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, luego se agitó durante 1 h. La solución se aplicó a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un aceite color amarillo pálido. La purificación adicional por HPLC. (Gemini C18; 40-100% MeCN en H_2O, 0,1% NH_4OH) dio el compuesto del título como un polvo blanco (32 mg, 62%). LCMS (Método 5): Rt 4,11 min, m/z 609 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,32 (9H, s),

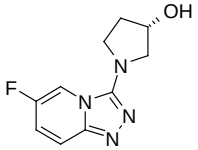
1,90-1,99 (1H, m), 2,02-2,12 (2H, m), 2,23-2,30 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,11 (1H, ddd, J 14,3, 6,9, 3,5), 3,18 (1H, ddd, J 14,3, 5,6, 3,2), 3,68-3,79 (2H, m), 5,06 (1H, td, J 8,6, 5,5), 5,20 (1H, t, J 4,2), 5,50 (1H, d, J 8,7), 6,31 (1H, s), 6,42 (1H, s), 6,98 (1H, dd, J 9,9, 2,0), 7,18-7,30 (6H, m), 7,39 (2H, d, J 8,2), 7,49 (1H, d, J 9,9), 7,58 (1H, d, J 2,0).

Ejemplo 26

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

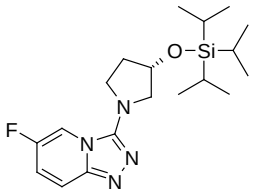


a. (S)-1-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-pirrolidin-3-ol (Intermediario 26a)



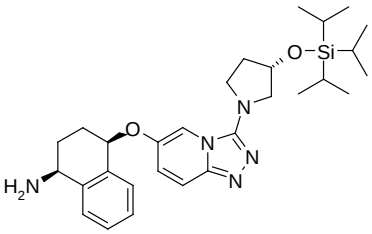
Una mezcla del Intermediario 24b (300 mg, 1,74 mmol) y (S)-3-hidroxipirrolidina (600 mg, 9,96 mmol) en NPF (6 mL) se calentó en el microondas a 160°C durante 2 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (70 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 0-8% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título (150 mg, 38%). LCMS (Método 1): Rt 1,45 min, m/z 223 [MH^+].

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



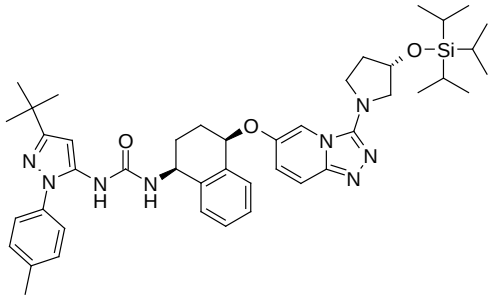
Se agregó trifluorometansulfonato de triisopropilsililo (250 mg, 0,81 mmol) a una solución del Intermediario 26a (150 mg, 0,67 mmol) y Et_3N (101 mg, 1,00 mmol) en DMF (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (5 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio el compuesto del título (220 mg, 86%). LCMS (Método 4): Rt 4,15 min, m/z 379 [MH^+].

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



A una solución del Intermediario A (104 mg, 0,640 mmol) en DMF (2 mL) se agregó NaH (60% en aceite, 70 mg, 1,74 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, antes de agregar el Intermediario 26b (220 mg, 0,582 mmol). Esta mezcla se agitó térmicamente a 60°C durante 4 h, luego a 60°C en el microondas durante 3 h. La mezcla de reacción enfriada se aplicó a un cartucho SCX-2 (10 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM dio el compuesto del título como una goma amarilla (70 mg, 23%). LCMS (Método 1): Rt 2,89, m/z 522 [MH^+].

d. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-triisopropilsilaniloxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Intermediario 26d)



Una solución del Intermediario 26c (70 mg, 0,134 mmol), 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 81 mg, 0,201 mmol) y DIPEA (70 mg, 0,54 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a 60°C durante 30 min. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (5 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título como una espuma blancuzca (19 mg, 23%). LCMS (Método 1): Rt 4,70, m/z 777 [MH^+].

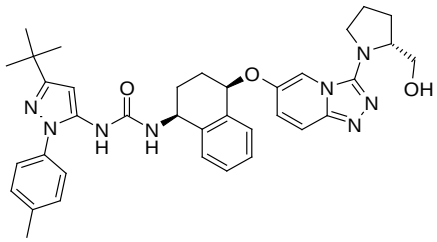
e. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Ejemplo 26)

A una solución del Intermediario 26d (19 mg, 0,024 mmol) en THF (1 mL) a -30°C se agregó TBAF (1M en THF, 36 µL, 0,036 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (2 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación mediante HPLC (columna C6-Ph, 35-75% MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H) dio el compuesto del título como un polvo

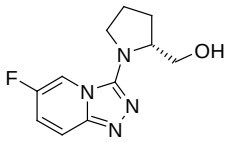
blancuzco después del secado por congelamiento (10,0 mg, 60%). LCMS (Método 5): Rt 4,00 min, m/z 621 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,29 (9H, s), 1,89-2,09 (4H, m), 2,13-2,29 (2H, m), 2,34 (3H, s), 3,35 (1H, td, J 9,2, 4,6), 3,45 (1H, d, J 11,1), 3,50 (1H, dd, J 11,1, 4,3), 3,60 (1H, m), 4,51 (1H, m), 5,04 (1H, td, J 8,5, 5,3), 5,15 (1H, t, J 4,1), 5,57 (1H, d, J 8,6), 6,26 (1H, s), 6,67 (1H, br s), 6,89 (1H, dd, J 9,9, 1,7), 7,15 (2H, d, J 7,1), 7,24-7,29 (4H, m), 7,30-7,38 (4H, m).

Ejemplo 27

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

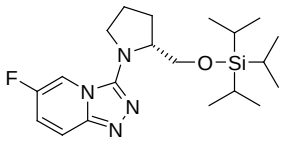


a. [(R)-1-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-pirrolidin-2-il]-metanol (Intermediario 27a)



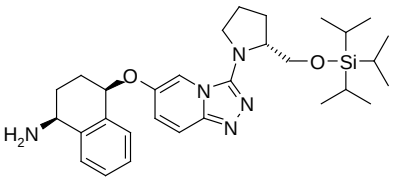
Una mezcla del Intermediario 24b (300 mg, 1,74 mmol) y (R)-(-)-2-(hidroximetil)-pirrolidina (704 mg, 9,96 mmol) en NPF (6 mL) se calentó en el microondas a 160°C durante 2 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (75 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título (220 mg, 53%). LCMS (Método 4): Rt 1,50, m/z 237 [MH^+].

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



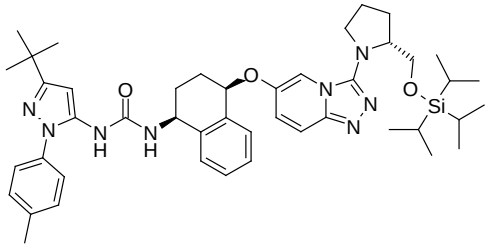
Se agregó trifluorometansulfonato de triisopropilsililo (430 mg, 1,40 mmol) a una solución del Intermediario 27a (220 mg, 0,93 mmol) y Et_3N (190 mg, 1,86 mmol) en DMF (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (10 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio el compuesto del título (170 mg, 47%). LCMS (Método 1): Rt 4,45, m/z 393 [MH^+].

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



A una solución del Intermediario A (60 mg, 0,364 mmol) en DMF (2 mL) se agregó NaH (60% en aceite, 40 mg, 0,99 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, antes de agregar el Intermediario 27b (130 mg, 0,331 mmol). Esta mezcla se calentó a 60°C en el microondas durante 1,5 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (5 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 0-7% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título como un aceite color marrón (50 mg, 28%). LCMS (Método 4): Rt 2,36, m/z 536 [MH^+].

d. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-2-triisopropilsilaniloximetil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Intermediario 27d)



Una solución del Intermediario 27c (50 mg, 0,093 mmol), 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 56 mg, 0,140 mmol) y DIPEA (70 mg, 0,54 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a 60°C durante 1 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (5 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título como una espuma blancuzca (27 mg, 36%). LCMS (Método 4): Rt 4,58, m/z 791 [MH^+].

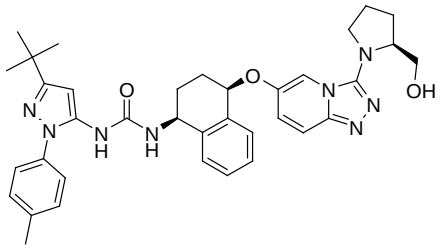
e. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Ejemplo 27)

A una solución del Intermediario 27d (27 mg, 0,034 mmol) en THF (1 mL) a -30°C se agregó TBAF (1M en THF, 36 µL, 0,036 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (2 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación mediante HPLC (columna C6-Ph, 10-70% MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H) dio el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (10,0 mg, 45%). LCMS (Método 5): Rt

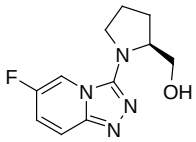
4,18 min, m/z 635 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,25 (9H, s), 1,63-1,75 (1H, m), 1,81-1,95 (3H, m), 1,97-2,01 (3H, m), 2,26 (1H, m), 2,31 (3H, s), 3,17-3,26 (1H, m), 3,32-3,47 (2H, m), 3,57 (1H, dd, J 11,6, 3,2), 4,07-4,15 (1H, m), 4,99-5,07 (1H, m), 5,15 (1H, t, J 4,1), 5,57 (1H, d, J 8,9), 6,25 (1H, s), 6,61 (1H, s), 6,91 (1H, d, J 10,2), 7,16 (2H, d, J 8,3), 7,20-7,29 (4H, m), 7,32 (2H, d, J 8,0), 7,35-7,41 (2H, m).

Ejemplo 28

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

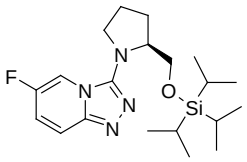


a. [(S)-1-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-pirrolidin-2-il]-metanol (Intermediario 28a)



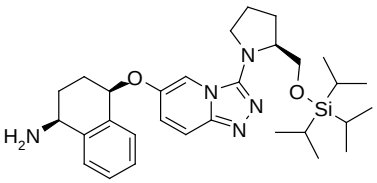
Una mezcla del Intermediario 24b (300 mg, 1,74 mmol) y L-prolinol (704 mg, 9,96 mmol) en NPF (4 mL) se calentó en el microondas a 160°C durante 2 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (70 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título (210 mg, 50%). LCMS (Método 4): Rt 1,50 min, m/z 237 [MH^+].

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



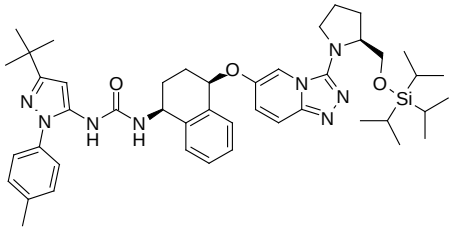
Se agregó trifluorometansulfonato de triisopropilsililo (327 mg, 1,06 mmol) a una solución del Intermediario 28a (210 mg, 0,89 mmol) y Et_3N (135 mg, 1,33 mmol) en DMF (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (25 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título (110 mg, 31%). LCMS (Método 1): Rt 4,45 min, m/z 393 [MH^+].

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



A una solución del Intermediario A (50 mg, 0,309 mmol) en DMF (2 mL) se agregó NaH (60% en aceite, 33 mg, 0,80 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, antes de agregar el Intermediario 28b (110 mg, 0,280 mmol). Esta mezcla se calentó a 60°C en el microondas durante 1,25 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (25 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 0-7% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM dio el compuesto del título como un aceite viscoso color amarillo (42 mg, 28%). LCMS (Método 4): Rt 2,55 min, m/z 536 [MH^+].

d. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-triisopropilsilaniloximetil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Intermediario 28d)



Una solución del Intermediario 28c (40 mg, 0,074 mmol), 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 45 mg, 0,112 mmol) y DIPEA (38 mg, 0,296 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a 60°C durante 30 min. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (5 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 0-7% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título como un aceite viscoso color amarillo (38 mg, 65%). LCMS (Método 1): Rt 4,72 min, m/z 791 [MH^+].

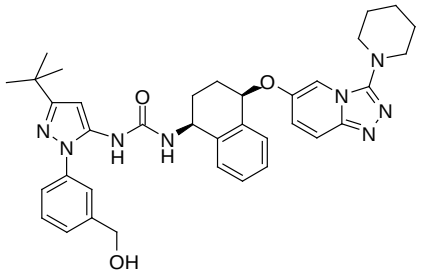
e. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Ejemplo 28)

A una solución del Intermediario 28d (38 mg, 0,048 mmol) en THF (1 mL) a -30°C se agregó TBAF (1M en THF, 72 µL, 0,072 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (5 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación mediante HPLC (columna C6-Ph, 10-70% MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H) dio el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (12 mg, 39%). LCMS (Método 5): Rt 4,20 min, m/z 635 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH): 1,29 (9H, s), 1,78-2,28 (8H,

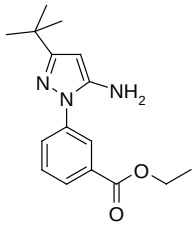
m), 2,38 (3H, s), 3,36-3,46 (1H, m), 3,53 (2H, dd, J 5,0, 1,6), 3,64-3,73 (1H, m), 4,04-4,12 (1H, m), 4,85-4,91 (1H, m), 5,36 (1H, t, J 4,1), 6,32 (1H, s), 7,11 (1H, dd, J 10,0, 2,1), 7,20-7,35 (8H, m), 7,44 (1H, d, J 9,9), 7,99-8,01 (1H, m).

Ejemplo 29

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

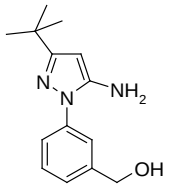


a. etiléster de ácido 3-(5-Amino-3-tert-butil-pirazol-1-il)-benzoico (Intermediario 29a)



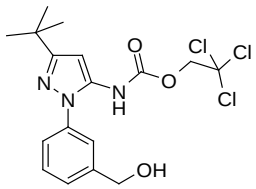
Una solución de ácido 3-hidrazinbenzoico (5,53 g, 36,4 mmol), 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (5,00 g, 40,0 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (2 mL) en EtOH (72 mL) se agitó a reflujo durante 19 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío, se diluyó con solución de NaOH 1N (15 mL) y se extrajo con EtOAc. Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-40% EtOAc en ciclohexano, para dar el compuesto del título como un polvo blancuzco (5,92 g, 56%). LCMS (Método 3): Rt 3,04 min, m/z 288 [MH^+].

b. [3-(5-Amino-3-tert-butil-pirazol-1-il)-fenil]-metanol (Intermediario 29b)



A una solución del Intermediario 29a (1,00 g, 3,48 mmol) y Et_3N (265 µL, 1,91 mmol) en EtOH (35 mL) se agregó $NaBH_4$ (198 mg, 5,23 mmol) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se agregó $NaBH_4$ (198 mg, 5,23 mmol) y la suspensión se agitó durante otras 19 h. Se agregó $NaBH_4$ (1,31 g, 34,8 mmol) y la suspensión se agitó durante otras 24 h, luego se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (740 mg, 87%). LCMS (Método 3): Rt 2,05 min, m/z 246 [MH^+].

c. 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido [5-tert-butil-2-(3-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Intermediario 29c)



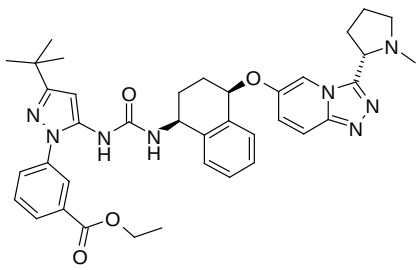
A una mezcla bifásica del Intermediario 29b (737 mg, 3,00 mmol) en EtOAc (22,5 mL) y solución de NaOH 1N (8,11 mL, 8,11 mmol) a 0°C se agregó 2,2,2-cloroformiato de tricloroetilo (0,45 mL, 3,30 mmol) y la mezcla se agitó durante 1,25 h. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (1,26 g, 99%). LCMS (Método 3): Rt 4,00 min, m/z 420, 422 [MH^+].

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

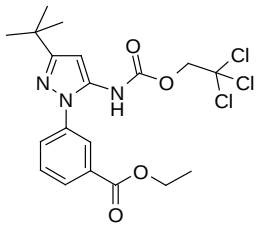
Una solución del Intermediario 29c (509 mg, 1,21 mmol), el Intermediario 3c (400 mg, 1,10 mmol) y DIPEA (0,58 mL, 3,30 mmol) en THF (11 mL) se agitó a reflujo durante 15 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el producto. Una porción de 50 mg de éste se purificó adicionalmente mediante HPLC (columna XBridge C18, 10-98% MeCN en H_2O, 0,1% NH_4OH) para dar el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (10 mg, 20%). LCMS (Método 5): Rt 4,23 min, m/z 635 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH): 1,35 (9H, s), 1,57-1,74 (6H, m), 1,89 (1H, t, J 10,7), 2,01-2,08 (2H, m), 2,14-2,22 (1H, m), 3,06 (4H, t, J 5,1), 4,56 (2H, s), 5,09 (1H, m), 5,18 (1H, t, J 4,3), 5,92 (1H, d, J 8,6), 6,40 (1H, s), 6,88 (1H, dd, J 9,9, 2,1), 7,14-7,17 (3H, m), 7,30-7,32 (5H, m), 7,42 (1H, d, J 8,1), 7,50 (1H, s).

<u>Ejemplo 30</u>

etiléster de ácido 3-[3-tert-butil-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-ureido)-pirazol-1-il]-benzoico



a. etiléster de ácido 3-[3-tert-butil-5-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonilamino)-pirazol-1-il]-benzoico (Intermediario 30a)

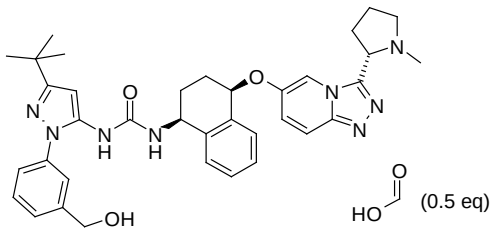


El compuesto del título se preparó a partir del Intermediario 29a usando un procedimiento análogo al descrito para el Intermediario 29c. LCMS (Método 3): Rt 4,67 min, m/z 462, 464 [MH^+].

b. etiléster de ácido 3-[3-tert-butil-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-ureido)-pirazol-1-il]-benzoico (Ejemplo 30)

Una mezcla del Intermediario 5c (163 mg, 0,45 mmol), el Intermediario 30a (208 mg, 0,45 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y DIPEA (119 µL, 0,68 mmol) se agitó a 90°C durante 3 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-12% MeOH en DCM, para dar el producto (291 mg, 96%). Una porción de 64 mg de éste se purificó adicionalmente mediante HPLC (columna C18 X-select, 30-98% MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H) para dar el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (38 mg). LCMS (Método 5): Rt 3,85 min, m/z 677,3 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,26-1,33 (12H, m), 1,80-2,27 (11H, m), 2,30-2,39 (1H, m), 3,09-3,16 (1H, m), 3,99 (1H, br t, J 8,2), 4,32 (2H, q, J 7,1), 4,74-4,83 (1H, m), 5,36-5,41 (1H, m), 6,33 (1H, s), 7,11 (1H, d, J 8,6), 7,19-7,37 (5H, m), 7,66 (1H, t, J 7,9), 7,75 (1H, d, J 9,9), 7,80-7,84 (1H, m), 7,93-7,98 (1H, m), 8,07-8,09 (1H, m), 8,22-8,28 (2H, m).

Ejemplo 31

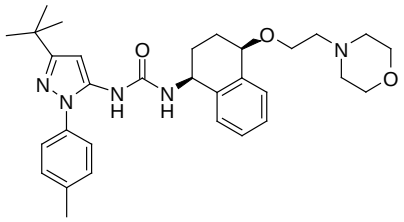


1-[5-tert-butil-2-(3-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato parcial

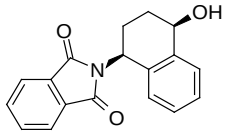
Una solución del Ejemplo 30 (225 mg, 0,333 mmol) y borhidruro de sodio (31,5 mg, 0,833 mmol) en etanol (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se agregó borhidruro de sodio (31,5 mg, 0,833 mmol) y la solución se agitó durante 90 min. Se agregó borhidruro de sodio (31,5 mg, 0,833 mmol) y la solución se agitó durante 2,5 h. Se agregó borhidruro de sodio (31,5 mg, 0,833 mmol) y la solución se agitó durante otras 15,5 h. Se agregó agua seguida por solución acuosa saturada de NH_4Cl. La mezcla luego se extrajo con DCM (4 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-14% MeOH en DCM, para dar el producto (150 mg). Éste se purificó adicionalmente mediante HPLC (columna C18 X-select, 30-98% MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H) para dar el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (97 mg, 46%). LCMS (Método 5): Rt 3,29 min, m/z 635,2 [MH^+]. ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,28 (9H, s), 1,82-2,26 (11H, m), 2,30-2,39 (1H, m), 3,09-3,16 (1H, m), 3,99 (1H, t, J 8,1), 4,57 (2H, s), 4,78-4,86 (1H, m), 5,39 (1H, t, J 4,3), 6,33 (1H, s), 7,11 (1H, d, J 8,4), 7,24-7,38 (7H, m), 7,42-7,48 (2H, m), 7,75 (1H, d, J 9,9), 8,1 (1H, s), 8,20 (0,5H, s), 8,24 (1H, m).

Ejemplo 32

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

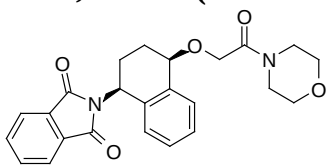


a. 2-((1S,4R)-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-isoindol-1,3-diona (Intermediario 32a)



Una solución del Intermediario A (150 mg, 0,92 mmol) y anhídrido ftálico (143 mg, 0,97 mmol) en tolueno (9 mL) se agitó y se calentó a reflujo durante 19,5 h. Luego de enfriar, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-50% EtOAc en ciclohexano, para dar el compuesto del título como polvo blanco (215 mg, 79%). LCMS (Método 3): Rt 3,36 min, m/z 316 [MNa^+].

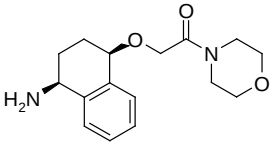
b. 2-[(1S,4R)-4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-isoindol-1,3-diona (Intermediario 32b)



A una solución del Intermediario 32a (115 mg, 0,39 mmol) en THF seco (4 mL) se agregó NaH (60% en aceite mineral, 23 mg, 0,59 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. Luego se agregó 4-(cloroacetil)morfolina (56 µL, 0,43 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3,5 h. Luego de enfriar, la mezcla color marrón oscuro se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los materiales orgánicos combinados

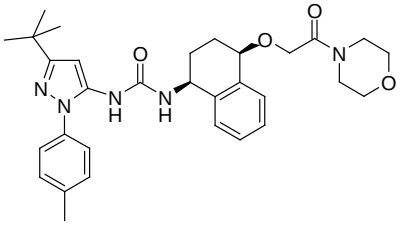
se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-5% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título como una espuma color marrón claro (103 mg, 62%). LCMS (Método 3): Rt 3,44 min, m/z 443 [MNa^+].

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



Una solución del Intermediario 32b (100 mg, 0,23 mmol) e hidrato de hidrazina (74 µL, 2,4 mmol) en MeOH seco (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-20% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título como como una espuma blancuzca (50 mg, 72%). LCMS (Método 3): Rt 1,70 min, m/z 291 [MH^+].

d. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Intermediario 32d)



Una solución agitada del Intermediario 32c (50 mg, 0,17 mmol), 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido 5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 84 mg, 0,21 mmol) y DIPEA (90 µL, 0,52 mmol) en THF (1,7 mL) se calentó a reflujo durante 21 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-5% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar producto impuro. Este residuo se

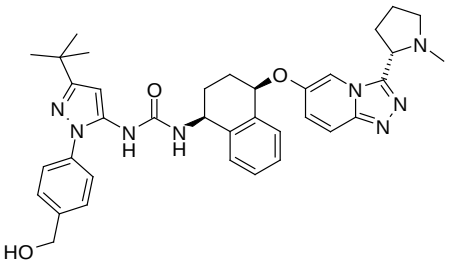
purificó mediante HPLC (columna Gemini C18, 30-98% MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H) para dar el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (37 mg, 39%). LCMS (Método 5): Rt 4,73 min, m/z 546 [MH^+].

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

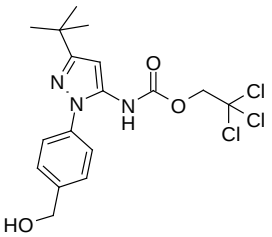
A una solución del Intermediario 32d (50 mg, 62,3 µmol) en THF (1,7 mL) se agregó borano (1M en THF, 0,12 mL, 0,12 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C. Después de 23 h, se agregó más borano (1M en THF, 0,31 mL, 0,31 mmol). Después de 26 h, se agregó más borano (1M en THF, 0,31 mL, 0,31 mmol). Después de 3 d, la mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC (columna Gemini C18, 20-98% MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H) para dar el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (15 mg, 47%). LCMS (Método 5): Rt 3,64 min, m/z 532 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,32 (9H, s), 1,93-1,96 (3H, m), 2,02-2,07 (1H, m), 2,32 (4H, t, J 4,5), 2,38 (3H, s), 2,47 (1H, dt, J 13,0, 5,3), 2,61 (1H, ddd, J 13,0, 7,3, 5,4), 3,56-3,58 (5H, m), 3,67-3,68 (1H, m), 4,35-4,37 (1H, m), 4,98-5,02 (1H, m), 5,50 (1H, d, J 8,8), 6,27 (2H, s), 7,18-7,28 (5H, m), 7,30-7,32 (1H, m), 7,36 (2H, d, J 8,2).

Ejemplo 33

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



a. 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido [5-tert-butil-2-(4-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Intermediario 33a)

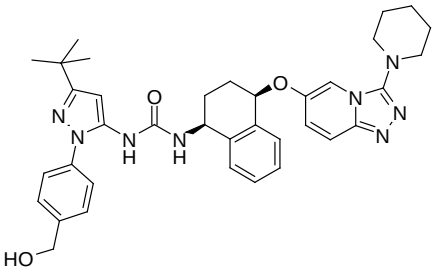


A una suspensión de [4-(5-amino-3-tert-butil-pirazol-1-il)-fenil]-metanol (WO2011/070368; 3,05 g, 12,4 mmol) en solución acuosa de NaOH (1 M, 31 mL, 31 mmol) y EtOAc (30 mL) a temperatura ambiente se agregó 2,2,2-cloroformiato de tricloroetilo (1,88 mL, 13,7 mmol) a lo largo de 3 min (precaución: reacción exotérmica a ~35°C) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL), luego los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido color anaranjado pálido. La recristalización desde ciclohexano-EtOAc (3:1, 30 mL) caliente seguida por el secado al vacío dio el compuesto del título como un sólido blanco opaco floculento (3,87 g, 74%). LCMS (Método 3): Rt 4,00 min, m/z 420, 422 [MH^+].

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

Una mezcla del Intermediario 5c (109 mg, 0,300 mmol) y el Intermediario 33a (126 mg, 0,300 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y DIPEA (78 µL, 0,45 mmol) se agitó a 80°C durante 3 h, y luego a 95°C durante 2 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-14% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título como un polvo blancuzco después del secado por congelamiento (95 mg, 50%). LCMS (Método 5): Rt 3,26 min, m/z 635,3 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,81-2,26 (11H, m), 2,31-2,40 (1H, m) 3,10-3,17 (1H, m), 3,99 (1H, br t, J 8,1), 4,56 (2H, d, J 5,6), 4,78-4,87 (1H, m), 5,29 (1H, t, J 5,7), 5,37-5,42 (1H, m), 6,33 (1H, s), 7,11 (1H, d, J 8,7), 7,24-7,47 (9H, m), 7,75 (1H, d, J 9,7), 8,07 (1H, s), 8,24 (1H, br d).

Ejemplo 34



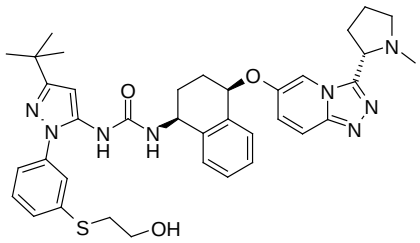
1-[5-tert-butil-2-(4-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

Una mezcla del Intermediario 3c (109 mg, 0,300 mmol) y el Intermediario 33a (126 mg, 0,300 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y DIPEA (78 µL, 0,45 mmol) se agitó a 80°C durante 3 h, y luego a 95°C durante 2 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-14% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título como un polvo blancuzco después del secado por congelamiento (95 mg, 50%). LCMS (Método 5): Rt 4,21 min, m/z 635,2 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,28 (9H, s), 1,56-2,17 (10H, m), 3,11-3,17 (4H, m), 4,56 (2H, d, J 5,7),

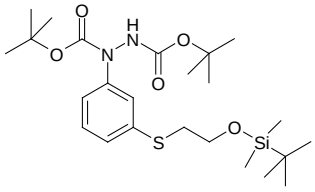
4,77-4,86 (1H, m), 5,29 (1H, t, J 5,7), 5,52-5,57 (1H, br t), 6,33 (1H, s), 7,09 (1H, d, J 8,4), 7,16 (1H, dd, J 9,7, 2,2), 7,25-7,47 (8H, m), 7,58-7,64 (2H, m), 8,07 (1H, s).

Ejemplo 35

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



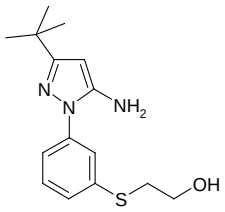
a. 1-{3-[(2-{[tert-butil(dimetil)silil]oxi}etil)sulfanil]fenil}hidrazin-1,2-dicarboxilato de di-tert-butilo (Intermediario 35a)



Una mezcla de 3-bromotiofenol (1,00 g, 5,29 mmol), bromoetoxidimetilsililéter (1,36 mL, 6,35 mmol) y K_2CO_3 (1,46 g, 10,6 mmol) en acetona (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró, se evaporó, y el residuo se redisolvió en THF seco (15 mL) y se enfrió a -78°C. Se agregó nBuLi (1,6M en hexanos, 4,5 mL, 7,28 mmol) por goteo y la mezcla se agitó durante 10 min. Se agregó azodicarboxilato de di-tert-butilo (1,54 g, 6,68 mmol) en una porción a -78°C y la mezcla se agitó durante 20 min. La mezcla luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se detuvo con solución acuosa saturada de NH_4Cl (15 mL), luego se extrajo con EtOAc (3 × 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se

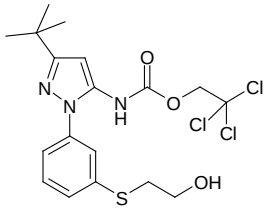
purificó mediante FCC, usando 0-20% EtOAc en pentano, para dar el compuesto del título como un aceite color amarillo pálido (1,68 g, 64%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0,04 (6H, s), 0,84 (9H, s), 1,48 (18H, m), 3,04 (2H, t), 3,79 (2H, t), 7,14-7,28 (3H, m), 7,42 (1H, s).

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



Una mezcla del Intermediario 35a (1,68 g, 3,37 mmol), pivaloilacetonitrilo (0,42 g, 3,37 mmol) y solución concentrada de HCl (1,7 mL) en etanol (10 mL) se calentó bajo reflujo durante 3 h. Luego de enfriar, el pH se ajustó a ~7 (usando solución acuosa saturada de $NaHCO_3$) y la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, eluyendo con 20-80% EtOAc en pentano, para dar el compuesto del título como un aceite color amarillo pálido (458 mg, 47%). LCMS (Método 1): Rt 2,35 min, m/z 292 [MH^+].

c. 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido {5-tert-butil-2-[3-(2-hidroxi-etilsulfanil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-carbámico (Intermediario 35c)



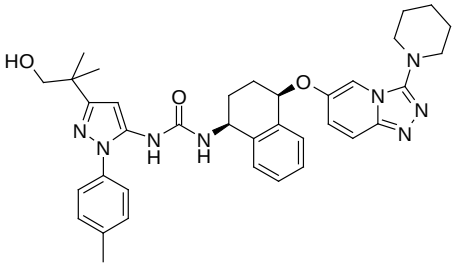
Se agregó 2,2,2-cloroformiato de tricloroetilo (0,10 mL, 0,78 mmol) a una solución del Intermediario 35b (176 mg, 0,60 mmol) y DIPEA (0,31 mL, 1,81 mmol) en THF (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó

con agua (15 mL), se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL), luego los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en ciclohexano, y se filtró para dar el compuesto del título como un sólido color amarillo (280 mg, 100%). LCMS (Método 1): Rt 3,93 min, m/z 466, 468 [MH^+]

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

Una mezcla del Intermediario 5c (109 mg, 0,3 mmol) y el Intermediario 35c (140 mg, 0,3 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y DIPEA (78 µL, 0,45 mmol) se agitó a 90°C durante 4 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-14% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título como un polvo blancuzco después del secado por congelamiento (115 mg, 56%). LCMS (Método 5): Rt 3,47 min, m/z 681 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,28 (9H, s), 1,83-2,26 (11H, m), 2,31-2,39 (1H, m), 3,04 (2H, t, J 6,8), 3,09 (1H, m), 3,59 (2H, q, J 6,0), 3,99 (1H, t, J 8,2), 4,78-4,86 (1H, m), 4,95 (1H, t, J 5,6), 5,36-5,41 (1H, m), 6,33 (1H, s), 7,08 (1H, d, J 8,4), 7,24-7,46 (9H, m), 7,75 (1H, d, J 9,6), 8,12 (1H, s), 8,25 (1H, br d).

Ejemplo 36

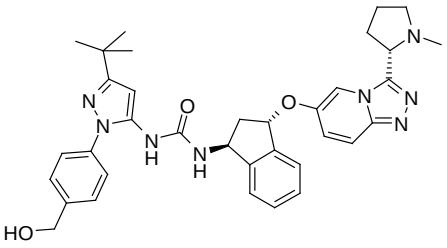


1-[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

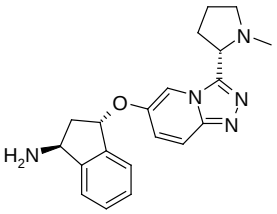
El compuesto del título se preparó como un sólido blanco opaco (120 mg, 68%) usando el Intermediario 3c (100 mg, 0,28 mmol) y 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido [5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-carbámico (WO2009/015000; 138 mg, 0,34 mmol) de manera similar al Ejemplo 34. LCMS (Método 5): Rt 4,02 min, m/z 635 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,21 (6H, s), 1,58-1,64 (2H, m), 1,69-1,75 (4H, m), 1,81-1,97 (2H, m), 2,00-2,16 (2H, m), 2,36 (3H, s), 3,14 (4H, t, J 5,4), 3,43 (2H, s), 4,55 (1H, br s), 4,79-4,85 (1H, m), 5,54 (1H, t, J 4,3), 6,32 (1H, s), 7,08 (1H, d, J 8,6), 7,16 (1H, dd, J 4,9, 2,3), 7,26-7,39 (8H, m), 7,59-7,63 (2H, m), 8,07 (1H, s).

Ejemplo 37

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



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



Se agregó (1S,3S)-3-amino-indan-1-ol (110 mg, 0,74 mmol) a una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 87 mg, 2,17 mmol) en DMF anhidro (5 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 20 min. El Intermediario 5b (160 mg, 0,72 mmol) luego se agregó en una porción y la mezcla se calentó a 60°C durante 3 h. Luego de enfriar la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL). Los materiales

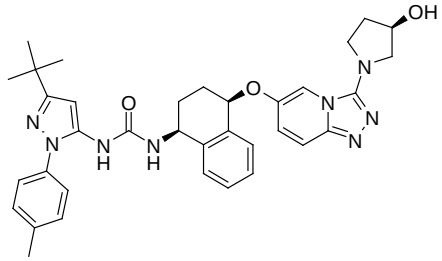
orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título como una espuma (132 mg, 52%). LCMS (Método 1): Rt 0,34 min, m/z 350 [MH^+]. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 1,95-2,16 (6H, m), 2,24 (3H, s), 2,26-2,45 (2H, m), 2,77 (1H, ddd, J 14,1, 7,0, 2,0), 3,23-3,30 (1H, m), 4,02-4,09 (1H, m), 4,71 (1H, t, J 6,8), 5,68 (1H, dd, J 6,2, 1,9), 7,04 (1H, dd, J 9,9, 2,2), 7,29-7,50 (4H, m), 7,64 (1H, dd, J 9,9, 0,9), 8,35 (1H, d, J 2,2).

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

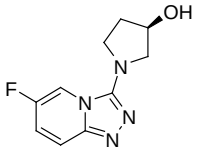
Una solución del Intermediario 33a (190 mg, 0,454 mmol), el Intermediario 37a (132 mg, 0,378 mmol) y DIPEA (132 µL, 0,756 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se agitó a 100°C durante 3 h. Luego de enfriar, la mezcla se particionó entre EtOAc (50 mL) y agua (50 mL), y luego se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco después del secado por congelamiento (143 mg, 61%). LCMS (Método 5): Rt 3,23, m/z 621 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,22 (9H, s), 1,95-1,97 (3H, m), 2,07 (3H, s), 2,20-2,23 (3H, m), 2,52-2,53 (1H, m), 3,10 (1H, m), 3,92 (1H, t, J 8,1), 4,51 (2H, d, J 5,6), 5,25-5,27 (2H, m), 5,83 (1H, d, J 5,8), 6,25 (1H, s), 6,99 (1H, d, J 7,9), 7,18 (1H, dd, J 9,9, 2,2), 7,24-7,32 (2H, m), 7,35-7,41 (6H, m), 7,67 (1H, d, J 9,9), 8,10 (1H, s), 8,20 (1H, s).

Ejemplo 38

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

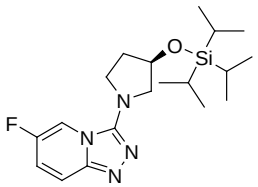


a. (R)-1-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-pirrolidin-3-ol (Intermediario 38a)



Una mezcla del Intermediario 24b (300 mg, 1,74 mmol) y (R)-3-hidroxipirrolidina (607 mg, 9,96 mmol) en NPF (4 mL) se calentó en el microondas a 160°C durante 2 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (70 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título (170 mg, 44%). LCMS (Método 1): Rt 0,39 min, m/z 223 [MH^+].

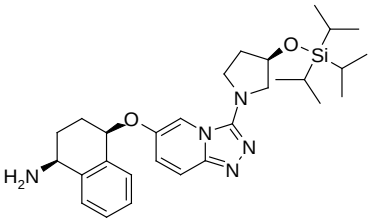
b. 6-fluoro-3-((R)-3-triisopropilsilaniloxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermediario 38b)



Se agregó trifluorometansulfonato de triisopropilsililo (280 mg, 0,919 mmol) a una solución del Intermediario 38a (170 mg, 0,766 mmol) y Et_3N (116 mg, 1,14 mmol) en

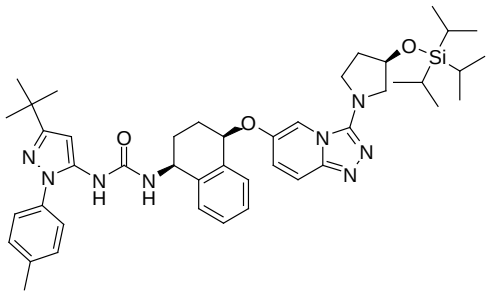
DMF (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (10 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título (260 mg, 90%). LCMS (Método 3): Rt 4,26 min, m/z 379 [MH^+].

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



A una solución del Intermediario A (123 mg, 0,755 mmol) en DMF (4 mL) se agregó NaH (60% en aceite, 82 mg, 2,06 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, antes de agregar el Intermediario 38b (260 mg, 0,687 mmol). Esta mezcla se calentó a 60°C en el microondas durante 3 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (25 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 0-7% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título como un aceite viscoso color amarillo (100 mg, 23%). LCMS (Método 1): Rt 2,90 min, m/z 522 [MH^+].

d. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-triisopropilsilaniloxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Intermediario 38d)



Una solución del Intermediario 38c (100 mg, 0,191 mmol), 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 115 mg, 0,286 mmol) y DIPEA (100 mg, 0,764 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a 60°C durante 1 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (10 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título como un aceite viscoso color amarillo (80 mg, 53%). LCMS (Método 4): Rt 4,55 min, m/z 777 [MH^+].

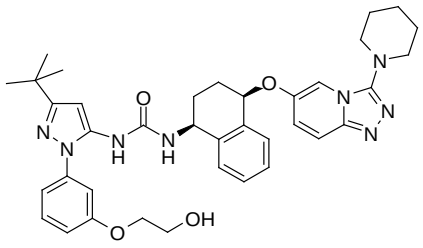
e. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Ejemplo 38)

A una solución del Intermediario 38d (80 mg, 0,10 mmol) en THF (1 mL) a -30°C se agregó TBAF (1M en THF, 150 µL, 0,150 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (5 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación mediante HPLC (columna C6-Ph, 35-75% MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H) dio el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (22 mg, 35%). LCMS (Método 5): Rt 4,01 min, m/z 621 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH): 1,29 (9H, s), 1,86-2,13 (4H, m), 2,14-2,28 (2H, m), 2,38 (3H, s), 3,40-3,45 (1H, m), 3,49-3,56 (1H, m), 3,66-3,71 (1H, m), 3,74-3,81 (1H, m), 4,50-4,55 (1H, m), 4,85-4,91 (1H, m), 5,37 (1H, t J 4,2),

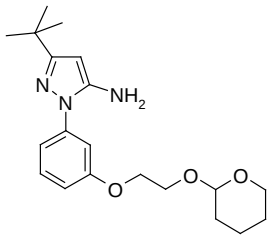
6,33 (1H, s), 7,10 (1H, dd, J 9,8, 2,2), 7,19-7,36 (8H, m), 7,43 (1H, d, J 9,8), 7,76 (1H, d, J 1,6).

Ejemplo 39

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

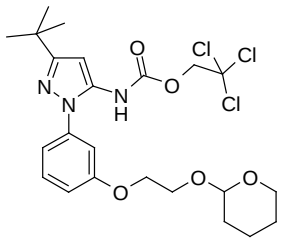


a. 5-tert-butil-2-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-ilamina (Intermediario 39a)



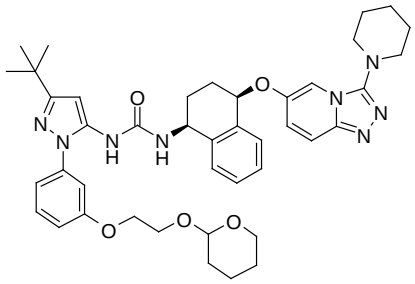
Se agregó DIAD (847 µL, 4,32 mmol) lentamente a una solución de 3-(5-amino-3-tert-butil-1H-pirazol-1-il)fenol (US2006/35922; 500 mg, 2,16 mmol), 2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etanol (439 µL, 3,25 mmol) y Ph_3P (1,13 g, 4,32 mmol) en THF (10,0 mL) y la mezcla se agitó durante 72 h. La mezcla de reacción se particionó entre EtOAc (75 mL) y H_2O (75 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. La purificación mediante FCC, usando 5-60% EtOAc en ciclohexano, dio el compuesto del título (1,26 g). LCMS (Método 4): Rt 2,77, m/z 360 [MH^+].

b. 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Intermediario 39b)



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

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



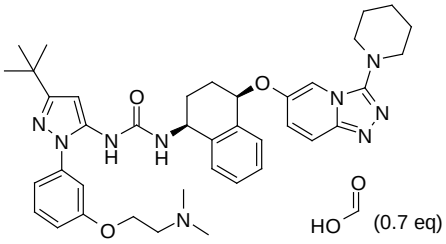
Una solución del Intermediario 39b (287 mg, 0,53 mmol), el Intermediario 3c (177 mg, 0,49 mmol) y DIPEA (256 µL, 1,46 mmol) en THF (5 ml) se agitó a 60°C durante 16,5 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con DCM (3 × 20 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-5% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título como un polvo blancuzco (361 mg, 99%). LCMS (Método 3): Rt 4,05 min, m/z 749 [MH^+].

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

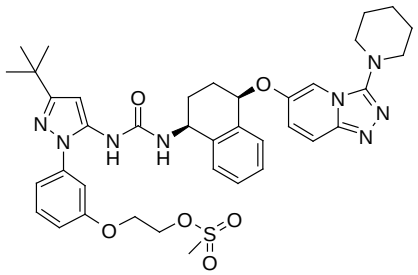
Se agregó p-toluensulfonato de piridinio (362 mg, 1,44 mmol) a una solución del Intermediario 39c (360 mg, 0,48 mmol) en MeOH (5 mL). La solución se agitó a 40°C durante 19 h, luego se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 × 20 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-7,5% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (218 mg, 68%). LCMS (Método 5): Rt 4,22 min, m/z 665 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,28 (9H, s), 1,60-1,63 (2H, m), 1,70-1,75 (4H, m), 1,86-1,92 (2H, m), 2,01-2,06 (1H, m), 2,10-2,16 (1H, m), 3,14 (4H, t, J 5,2), 3,71 (2H, q, J 5,1), 4,03 (2H, t, J 5,0), 4,79-4,82 (1H, m), 4,87 (1H, t, J 5,5), 5,54 (1H, t, J 4,3), 6,33 (1H, s), 6,96 (1H, m), 7,11-7,22 (4H, m), 7,34-7,46 (5H, m), 7,61-7,64 (2H, m), 8,11 (1H, s).

<u>Ejemplo 40</u>

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



a. 2-[3-(3-tert-butil-5-{3-[(1*S*,4*R*)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-ureido}-pirazol-1-il)-fenoxi]-etiléster de ácido metansulfónico (Intermediario 40a)



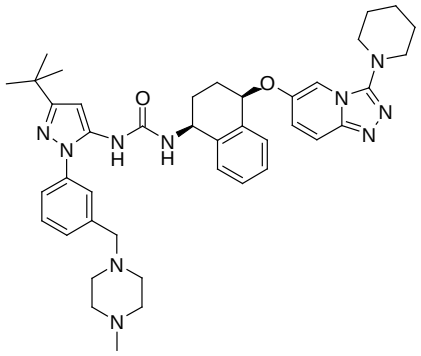
Se agregó cloruro de metansulfonilo (46,0 μL, 0,59 mmol) a una solución helada del Ejemplo 39 (187 mg, 0,28 mmol) y DIPEA (122 μL, 0,70 mmol) en DCM (3,0 mL). Después de 2,5 h la reacción se particionó entre DCM y agua. La fase acuosa luego se extrajo con DCM (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (208 mg, 99%). LCMS (Método 2): Rt 3,38 min, m/z 743 [MH^+].

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

Se agregó dimetilamina (2M en MeOH, 1,12 mL, 2,24 mmol) a una solución del Intermediario 40a (208 mg, 0,28 mmol) en THF (3,0 mL). La reacción se calentó a 50°C en un recipiente sellado durante la noche. Se agregó más dimetilamina (2M en MeOH, 250 μL, 0,50 mmol) y se continuó el calentamiento durante 8 h y luego la mezcla se enfrió y se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM. La purificación adicional mediante HPLC (columna C18 X-select, 20-98% MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H) dio el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (110 mg, 57%). LCMS (Método 5): Rt 3,47 min, m/z 692,5 [MH^+]. ^1H RMN (400 MHz, d_4-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,63-1,69 (2H, m), 1,73-1,80 (4H, m), 1,88-2,04 (2H, m), 2,04-2,14 (1H,

m), 2,22-2,32 (1H, m), 2,60 (6H, s), 3,08-3,14 (4H, m), 3,17 (2H, t, J 5,4), 4,23 (2H, t, J 5,4), 4,89 (1H, dd, J 8,7, 5,8), 5,41 (1H, t, J 8,2), 6,34 (1H, s), 7,03-7,07 (1H, ddd, J 8,5, 2,4, 0,6), 7,09-7,13 (2H, m), 7,18-7,25 (3H, m), 7,26-7,31 (2H, m), 7,39-7,44 (1H, t, J 7,8), 7,50-7,54 (2H, m), 8,45 (0,7H, br s).

Ejemplo 41



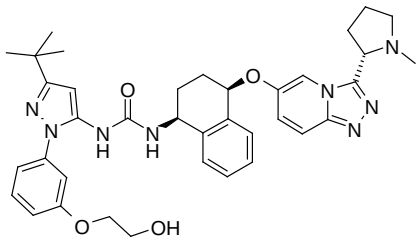
1-{5-tert-butil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

A una solución del Ejemplo 29 (100 mg, 0,15 mmol) y Et_3N (65 µL, 0,47 mmol) en THF (7 mL) a 0°C se agregó cloruro de mesilo (19 µL, 0,19 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 min. A la solución se agregó 1-metilpiperazina (52 µL, 0,47 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 35 min. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con DCM. Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC (columna Gemini C18, 30-98% MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H) para dar el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (32 mg, 28%). LCMS (Método 5): Rt 3,52 min, m/z 717 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,34 (9H, s), 1,66 (2H, q, J 5,4), 1,72-1,76 (4H, m), 1,90-1,99 (1H, m), 2,04-2,13 (3H, m), 2,23 (3H, s), 2,39-2,55 (10H, m), 3,16 (4H, t, J 5,2), 3,60 (1H, d, J 13,4), 3,62 (1H, d, J 13,4), 5,13 (1H, td, J 8,7, 5,3), 5,21 (1H, t, J

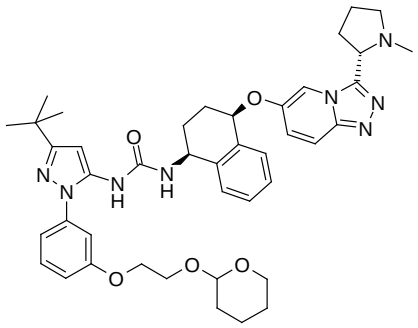
4,4), 6,00 (1H, br s), 6,37 (1H, s), 6,91 (1H, br s), 6,97-6,98 (1H, m), 7,23 (1H, d, J 7,5), 7,29-7,54 (9H, m).

Ejemplo 42

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



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



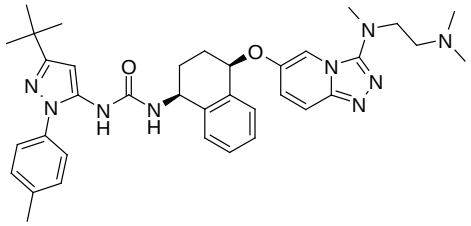
Una mezcla del Intermediario 5c (150 mg, 0,410 mmol) y el Intermediario 39b (230 mg, 0,430 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y DIPEA (113 µL, 0,65 mmol) se agitó a 90°C durante 4,5 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC dos veces, usando 0-10% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título como una espuma color amarillo pálido (234 mg, 76%). LCMS (Método 3): Rt 3,03 min, m/z 749,2 [MH^+].

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

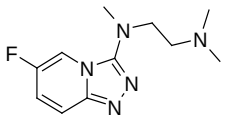
Una mezcla del Intermediario 42a (230 mg, 0,300 mmol) y p-toluensulfonato de piridinio (226 mg, 0,900 mmol) en MeOH (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se agregó p-toluensulfonato de piridinio (113 mg, 0,450 mmol) y la mezcla se agitó a 50-55°C durante 8 h. La mezcla enfriada se diluyó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM (3 × 15 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-14% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (163 mg, 82%). LCMS (Método 5): Rt 3,33 min, m/z 665,3 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,28 (9H, s), 1,82-2,27 (11H, m), 2,31-2,39 (1H, m), 3,10-3,17 (1H, m), 3,71 (2H, q, J 5,1), 3,96-4,05 (3H, m), 4,79-4,89 (2H, m), 5,37-5,41 (1H, m), 6,34 (1H, s), 6,95-6,99 (1H, m), 7,05-7,15 (3H, m), 7,24-7,43 (6H, m), 7,75 (1H, d, J 9,9), 8,11 (1H, s), 8,25 (1H, br d).

Ejemplo 43

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

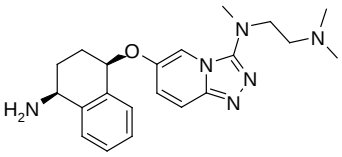


a. N-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-N,N',N'-trimetil-etan-1,2-diamina (Intermediario 43a)



Una mezcla del Intermediario 24b (300 mg, 1,74 mmol) y N,N,N-trimetiletan-1,2-diamina (900 mg, 8,77 mmol) en NPF (2 mL) se calentó en el microondas a 170°C durante 2 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (25 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título como un aceite color marrón (190 mg, 46%). LCMS (Método 4): Rt 0,38 min, m/z 238 [MH^+].

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

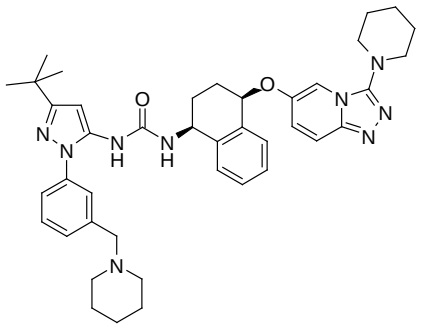


A una solución del Intermediario A (143 mg, 0,88 mmol) en DMF (3 mL) se agregó NaH (60% en aceite, 96 mg, 2,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, antes de agregar el Intermediario 43a (190 mg, 0,80 mmol). Esta mezcla se calentó a 60°C en el microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 0-20% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título como un aceite color marrón pálido (140 mg, 46%). LCMS (Método 1): Rt 1,34 min, m/z 381 [MH^+].

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

Una solución del Intermediario 43b (140 mg, 0,36 mmol), 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 218 mg, 0,54 mmol) y DIPEA (186 mg, 1,44 mmol) en DMF (6 mL) se agitó a 60°C durante 1 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (25 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio una goma viscosa amarilla. La purificación por HPLC (columna C6-Ph, 10-40% MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H) dio el compuesto del título como un polvo blancuzco después del secado por congelamiento (80 mg, 35%). LCMS (Método 5): Rt 3,67 min, m/z 636,3 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH): 1,30 (9H, s), 1,86-2,15 (3H, m), 2,19-2,30 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,57 (6H, s), 2,92 (3H, s), 3,00 (2H, t J 6,2), 3,46-3,60 (2H, m), 4,89 (1H, m), 5,42 (1H, t, J 3,9), 6,33 (1H, s), 7,16-7,36 (9H, m), 7,52 (1H, d, J 10,1), 7,90 (1H, s).

Ejemplo 44



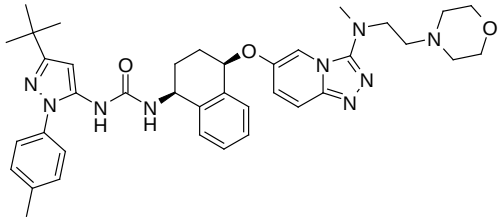
1-[5-tert-butil-2-(3-piperidin-1-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

A una solución del Ejemplo 29 (100 mg, 0,15 mmol) y Et_3N (65 µL, 0,47 mmol) en THF (7 mL) a 0°C se agregó cloruro de mesilo (19 µL, 0,19 mmol), y la mezcla se agitó durante 0,5 h. A la solución se agregó piperidina (47 µL, 0,47 mmol), y la mezcla se

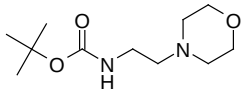
calentó a reflujo durante 16 h. Se agregó NaI (24 mg, 0,15 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC (columna XBridge C18, 20-98% MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H) para dar el producto impuro. El residuo se purificó nuevamente mediante HPLC (columna Gemini C18, 20-98% MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H), las fracciones que contenían producto se particionaron entre DCM y solución saturada de $NaHCO_3$. Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un polvo blanco (14 mg, 12%). LCMS (Método 5): Rt 3,60 min, m/z 702 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH): 1,34 (9H, s), 1,39-1,44 (2H, m), 1,52-1,55 (4H, m), 1,67-1,71 (2H, m), 1,77-1,80 (4H, m), 2,03-2,08 (3H, m), 2,24-2,33 (1H, m), 3,20 (4H, t, J 5,3), 3,55 (2H, s), 4,93 (1H, dd, J 8,6, 5,6), 5,44 (1H, t, J 4,2), 6,38 (1H, s), 7,21-7,33 (5H, m), 7,40-7,56 (6H, m).

Ejemplo 45

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



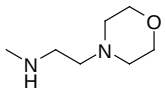
a. tert-butiléster de ácido (2-morfolin-4-il-etil)-carbámico (Intermediario 45a)



Se agregó 4-(2-aminoetil)morfolina (5,00 g, 38,5 mmol) a una mezcla agitada de dicarbonato de di-tert-butilo (8,38 g, 38,5 mmol) y cloruro de indio(III) (85 mg, 0,39

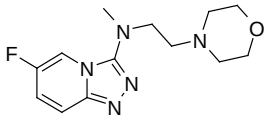
mmol). Esta mezcla se agitó durante 1 min antes de eluirse con EtOAc (200 mL) y se lavó con agua (× 2). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título como un aceite traslúcido (8,14 g, 92%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,45 (9H, s), 2,40-2,50 (6H, m), 3,23 (2H, q, J 5,9), 3,70 (4H, t, J 4,7), 4,96 (1H, br s).

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



A una solución del Intermediario 45a (6,0 g, 24,6 mmol) en THF (123 mL) se agregó hidruro de litio y aluminio (2,33 g, 61,5 mmol) en porciones, luego la mezcla se agitó a reflujo durante 4 h. Se agregó otra porción de hidruro de litio y aluminio (1,28 g, 33,6 mmol) a la solución enfriada, luego la mezcla se agitó a reflujo durante otras 8 h. Se agregó agua (3,75 mL) por goteo, seguida por NaOH acuoso 4N (11,3 mL) y agua (3,75 ml). La mezcla se filtró, se lavó con éter dietílico, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un aceite color amarillo (3,67 g, 99%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2,40-2,52 (9H, m), 2,67 (2H, t, J 2,7), 3,70 (4H, t, J 4,5).

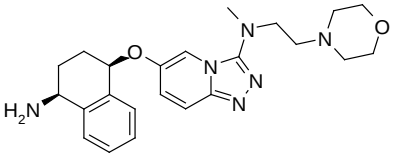
c. (6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amina (Intermediario 45c)



Una mezcla del Intermediario 24b (300 mg, 1,74 mmol) y el Intermediario 45b (1,26 g, 8,77 mmol) en NPF (2 mL) se calentó en el microondas a 170°C durante 2 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (25 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título como un aceite anaranjado (350 mg, 71%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$):

2,41-2,52 (4H, m), 2,58 (2H, t, J 5,6), 3,03 (3H, s), 3,27 (2H, t, J 6,0), 3,62 (4H, t, J 5,2), 7,04-7,08 (1H,m), 7,58-7,65 (1H, m), 8,39 (1H, t, J 2,4).

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



A una solución del Intermediario A (225 mg, 1,38 mmol) en DMF (3 mL) se agregó NaH (60% en aceite, 150 mg, 3,75 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, antes de agregar el Intermediario 45c (350 mg, 1,25 mmol). Esta mezcla se agitó a 60°C durante 7 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (25 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 0-20% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título como un aceite anaranjado (270 mg, 51%). LCMS (Método 4): Rt 0,22 min, m/z 423 [MH^+].

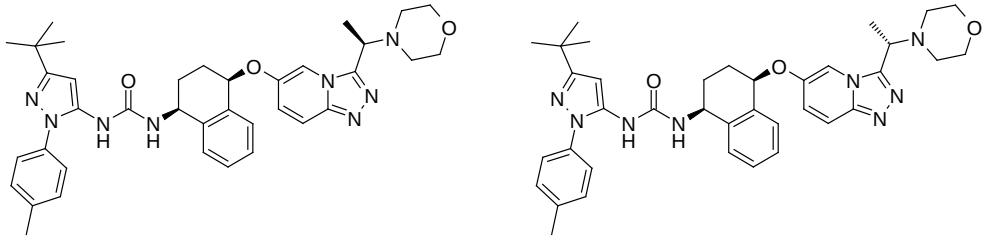
e. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-{3-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 45)

Una solución del Intermediario 45d (270 mg, 0,63 mmol), 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 380 mg, 0,95 mmol) y DIPEA (325 mg, 2,52 mmol) en DMF (8 mL) se agitó a 60°C durante 1 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (25 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio una goma rígida amarilla que se purificó adicionalmente mediante HPLC (columna C18, 10-45% MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H). El residuo se

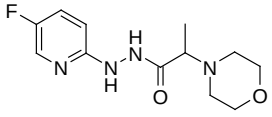
recristalizó a partir de EtOAc en ebullición para dar el compuesto del título como un polvo blanco (60,0 mg, 14%). LCMS (Método 5): Rt 3,65 min, m/z 678,3 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH): 1,30 (9H, s), 1,87-2,15 (3H, m), 2,18-2,27 (1H, m), 2,32 (4H, t, J 4,4), 2,38 (3H, s), 2,55 (2H, t, J 5,6), 2,96 (3H, s), 3,31-3,40 (6H, m), 4,89 (1H, m), 5,40 (1H, t, J 4,2), 6,33 (1H, s), 7,19-7,36 (9H, m), 7,53 (1H, d, J 10,0), 7,92 (1H, d, J 1,6).

Ejemplo 46

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



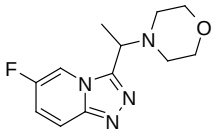
a. N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida de ácido 2-morfolin-4-il-propiónico (Intermediario 46a)



A una solución de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (1,62 g, 12,8 mmol), ácido 2-(morfolin-4-il)propanoico (Enamina, 2,50 g, 12,8 mmol), HOBt.H_2O (196 mg, 1,28 mmol) y Et_3N (2,14 mL, 15,3 mmol) en DCM (50 mL) se agregó EDC (2,94 g, 15,3 mmol) y la solución marrón se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregaron agua (20 mL) y salmuera (20 mL), y la mezcla se agitó. La fase acuosa se extrajo con

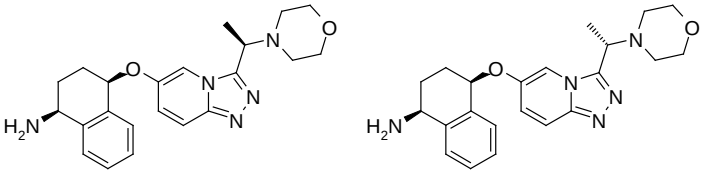
DCM (20 mL), luego los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como una espuma color marrón (3,43 g, >99%). LCMS (Método 3): Rt 0,44 min, m/z 269 [MH^+].

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



A una solución del Intermediario 46a (3,43 g, 12,8 mmol), Ph_3P (6,71 g, 25,6 mmol) y Et_3N (7,14 mL, 51,2 mmol) en THF (75 mL) a 0°C se agregó hexacloroetano (6,06 g, 25,6 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La suspensión marrón se filtró y el sólido se lavó con THF (10 mL). Los materiales orgánicos combinados se aplicaron a un cartucho SCX-2, que se lavó con DCM-MeOH (1:1, 100 mL) y MeOH (100 mL). El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un sólido blanco opaco. La purificación por FCC, usando 1-5% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título como un sólido blanco opaco (1,70 g, 53%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 1,66 (3H, d, J 6,8), 2,45-2,60 (4H, m), 3,63-3,76 (4H, m), 4,28 (1H, q, J 6,8), 7,21 (1H, ddd, J 10,0, 7,5, 2,3), 7,76 (1H, ddd, J 10,0, 4,9, 0,9), 8,50 (1H, ddd, J 3,9, 2,3, 0,9).

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



Una suspensión del Intermediario A (343 mg, 2,10 mmol) y NaH (dispersión al 60% en aceite, 240 mg, 6,00 mmol) en DMF seco (10 mL) a temperatura ambiente bajo Ar se agitó durante 30 min (precaución: evolución de gas), luego el Intermediario 46b (501 mg, 2,00 mmol) se agregó y la mezcla marrón se agitó a 60°C bajo Ar durante 1 h. La solución se concentró al vacío, se redisolvió en MeOH (4 mL) y AcOH (0,60 mL, 10,0 mmol), luego se aplicó a un cartucho SCX-2 (20 g) y se lavó con MeOH (100 mL). El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M (50 mL). La concentración al vacío dio una espuma color marrón oscuro. La purificación por FCC, usando 2-8% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio los compuestos del título como una espuma color marrón claro (558 mg, 71%). LCMS (Método 3): Rt 0,44 min, m/z 394 [MH^+].

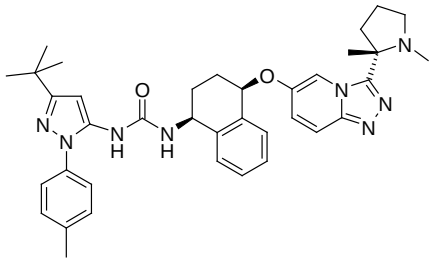
d. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-morfolin-4-il-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea y **1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-morfolin-4-il-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea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

Una solución amarilla de 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 223 mg, 0,550 mmol), el Intermediario 46c (197 mg, 0,500 mmol) y DIPEA (0,109 mL, 0,625 mmol) en dioxano (10 mL) se agitó a 60°C durante 18 h. La solución enfriada se concentró al vacío, se suspendió en agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2 × 10 mL). Los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para dar una goma color marrón amarillento. La purificación por FCC, usando 2-7% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio los compuestos del título como un sólido color amarillo pálido (192 mg, 59%). LCMS (Método 5): dos picos en relación 1:1, Rt 4,13 y 4,15 min, m/z 649 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27

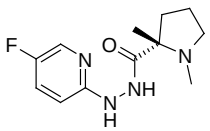
(9 H, s), 1,52 (1,5 H, d, J 6,8), 1,53 (1,5 H, d, J 6,8), 1,83-1,99 (2 H, m), 2,10-2,17 (2 H, m), 2,36 (3 H, s), 2,43 (2 H, t, J 4,5), 2,51-2,55 (2 H, m), 3,47-3,55 (4 H, m), 4,46 (0,5 H, q, J 6,8), 4,49 (0,5 H, q, J 6,8), 4,83 (1 H, m), 5,45 (0,5 H, t, J 4,5), 5,52 (0,5 H, t, J 4,5), 6,33 (1 H, s), 7,10 (1 H, d, J 8,5), 7,21-7,44 (9 H, m), 7,73 (1 H, dd, J 9,9, 2,6), 8,03 (1 H, s), 8,32 (0,5 H, d, J 2,1), 8,37 (0,5 H, d, J 2,1).

Ejemplo 47

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

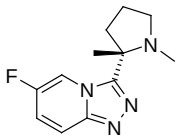


a. N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida de ácido (S)-1,2-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico (Intermediario 47a)



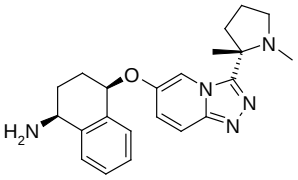
A una suspensión de ácido (S)-1,2-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico (660 mg, 4,61 mmol), (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (488 mg, 3,84 mmol) y Et_3N (1,1 mL, 7,7 mmol) en DCM (20 mL) se agregaron $HOBt.H_2O$ (51 mg, 0,38 mmol) y EDCI.HCl (884 mg, 4,61 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se particionó entre EtOAc/agua y se extrajo con EtOAc. Los materiales orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por FCC, usando 0-10% MeOH en DCM, dio el compuesto del título como un sólido color marrón (668 mg, 69%). LCMS (Método 4): Rt 0,40, m/z 253 [MH^+].

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



A una solución del Intermediario 47a (668 mg, 2,64 mmol), Et_3N (1,5 mL, 11 mmol) y Ph_3P (1,4 g, 5,3 mmol) en THF (20 mL) a 0°C se agregó hexacloroetano (1,25 g, 5,29 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min, luego a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se particionó entre EtOAc/agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los materiales orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante FCC, usando 0-10% MeOH en EtOAc, dio el compuesto del título como un sólido color marrón pálido (300 mg, 49%). LCMS (Método 4): Rt 0,39, m/z 235 [MH^+].

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



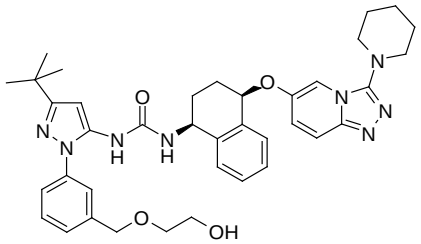
A una solución del Intermediario 47b (150 mg, 0,64 mmol) y el Intermediario A (126 mg, 0,64 mmol) en DMF (3 mL) se agregó NaH (60% en aceite mineral, 90 mg, 2,24 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 60°C durante 1,5 h y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se detuvo cuidadosamente volcándose sobre MeOH (10 mL), luego se aplicó a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto

del título como un sólido color marrón (180 mg, 75%). LCMS (Método 4): Rt 0,49, m/z 378 [MH^+].

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

El compuesto del título se preparó como un sólido blanco opaco (80 mg, 53%) usando 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 80 mg, 0,20 mmol) y el Intermediario 47c (90 mg, 0,24 mmol) de manera similar al Ejemplo 1, paso d. LCMS (Método 5): Rt 3,83 min, m/z 633 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,51 (3H, s), 1,78-1,99 (5H, m), 2,02 (3H, s), 2,03-2,22 (3H, m), 2,36 (3H, s), 2,65 (1H, q, J 8,6), 3,11-3,17 (1H, m), 4,79-4,86 (1H, m), 5,32 (1H, t, J 4,2), 6,32 (1H, s), 7,11 (1H, d, J 8,6), 7,25-7,39 (9H, m), 7,75 (1H, d, J 9,8), 8,05 (1H, s), 8,43 (1H, d, J 2,2).

Ejemplo 48



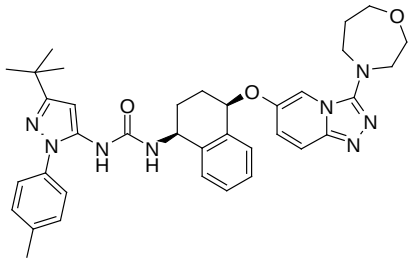
1-{5-tert-butil-2-[3-(2-hidroxi-etoximetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

A una solución del Ejemplo 29 (204 mg, 0,32 mmol) y Et_3N (134 µL, 0,97 mmol) en DCM (3,2 mL) a 0°C se agregó cloruro de mesilo (39 µL, 0,39 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h. La solución se lavó con agua, se secó, y se concentró al vacío para dar

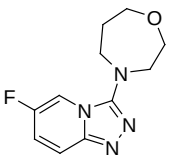
3-(3-tert-butil-5-{3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-ureido}-pirazol-1-il)-benciléster de ácido metansulfónico. Éste se disolvió inmediatamente en dioxano (1,5 mL) y etilenglicol (1,5 mL) y la solución se agitó a 85°C durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se suspendió en agua y se filtró para dar un sólido. La purificación mediante HPLC (columna XBridge C18, 40-98% MeCN en H_2O, 0,1% NH_4OH) dio el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (59 mg, 27%). LCMS (Método 5): Rt 4,27 min, m/z 679 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,28 (9H, s), 1,60-1,64 (2H, m), 1,70-1,75 (4H, m), 1,86-1,93 (2H, m), 2,03 (1H, m), 2,11 (1H, m), 3,14 (4H, t, J 5,2), 3,54-3,48 (4H, m), 4,56 (2H, s), 4,64 (1H, s), 4,80 (1H, m), 5,54 (1H, t, J 4,3), 6,34 (1H, s), 7,07 (1H, d, J 8,6), 7,16 (1H, dd, J 9,8, 2,2), 7,37-7,49 (8H, m), 7,60-7,63 (2H, m), 8,11 (1H, s).

Ejemplo 49

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

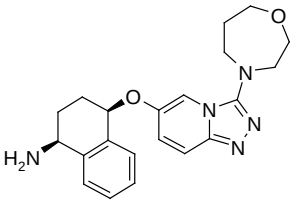


a. 6-fluoro-3-[1,4]oxazepan-4-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermediario 49a)



Una solución del Intermediario 24b (429 mg, 2,50 mmol) y homomorfolina (939 mg, 9,30 mmol) en NPF (10 mL) se calentó en el microondas a 170°C durante 10 h. La mezcla enfriada se aplicó a un cartucho SCX-2 (70 g), lavando con metanol y luego eluyendo los componentes básicos con NH3 en MeOH 0,4–2 M. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-12% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar producto impuro. Se purificó adicionalmente por FCC, usando 0-12% MeOH en EtOAc dio el compuesto del título como una goma color marrón pálido (147 mg, 25%). LCMS (Método 3): Rt 2,11 min, m/z 237 [MH^+].

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

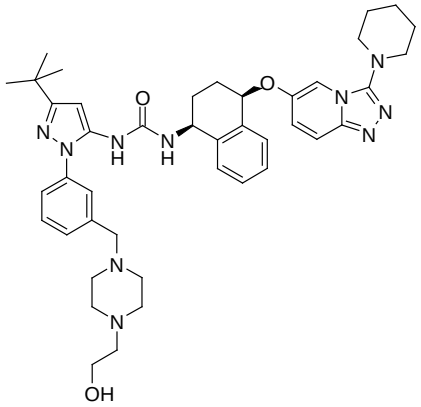


A una solución del Intermediario A (145 mg, 0,614 mmol) en DMF (3 mL) se agregó NaH (dispersión al 60% en aceite, 74 mg, 1,84 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, luego se agregó una solución del Intermediario 49a (100 mg, 0,614 mmol) en DMF (3 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante 2,25 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM (4 × 25 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-12% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título como una goma color marrón pálido (93 mg, 40%). LCMS (Método 3): Rt 0,43 min, m/z 380 [MH^+].

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

Una solución del Intermediario 49b (90,0 mg, 0,237 mmol) y 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 97 mg, 0,24 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y DIPEA (63 µL, 0,36 mmol) se agitó a 90°C durante 4 h, luego se agregó más DIPEA (63 µL, 0,36 mmol) y mezcla se agitó a 100-110°C durante 3,5 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-12% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el producto (31 mg, 21%). Éste se purificó adicionalmente mediante HPLC (columna C18 X-select, 35-98% MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H) para dar el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (20 mg, 13%). LCMS (Método 5): Rt 4,40 min, m/z 635,2 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,80-2,18 (6H, m), 2,36 (3H, s), 3,44-3,51 (4H, m), 3,78-3,85 (4H, m), 4,77-4,85 (1H, m), 5,51 (1H, t, J 4,4), 6,32 (1H, s), 7,10-7,16 (2H, m), 7,25-7,40 (8H, m), 7,60 (1H, d, J 9,6), 7,65 (1H, d, J 1,5), 8,10 (1H, s).

Ejemplo 50

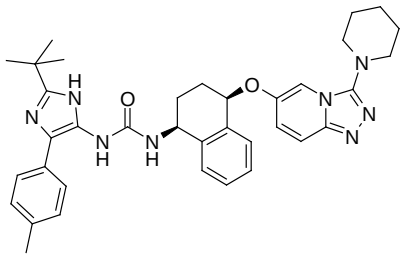


1-(5-tert-butil-2-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

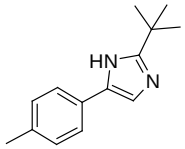
A una solución del Ejemplo 29 (150 mg, 0,24 mmol) y Et_3N (98 µL, 0,71 mmol) en DCM (7 mL) a 0°C se agregó cloruro de mesilo (28 µL, 0,28 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h. La solución se lavó con agua, se secó, y se concentró al vacío para dar 3-(3-tert-butil-5-{3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-ureido}-pirazol-1-il)-benciléster de ácido metansulfónico. Éste se disolvió inmediatamente en THF (2,5 mL) y se agregó DIPEA (83 µL, 0,47 mmol) y luego 1-(2-hidroxietil)piperazina (87 µL, 0,71 mmol) y la solución se agitó a reflujo durante 1 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con DCM. Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC (columna XBridge C18, 20-98% MeCN en H_2O, 0,1% NH_4OH) para dar el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (45 mg, 25%). LCMS (Método 5): Rt 3,42 min, m/z 747 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,28 (9H, s), 1,60-1,64 (2H, m), 1,69-1,75 (4H, m), 1,83-1,94 (2H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,29-2,45 (8H, m), 2,33 (2H, t, J 6,4), 3,14 (4H, t, J 5,2), 3,44 (2H, m), 3,49 (2H, s), 4,31 (1H, s), 4,80 (1H, m), 5,54 (1H, t, J 4,4), 6,33 (1H, s), 7,03 (1H, d, J 8,6), 7,16 (1H, dd, J 9,8, 2,2), 7,34-7,46 (8H, m), 7,60-7,63 (2H, m), 8,10 (1H, s).

Ejemplo 51

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

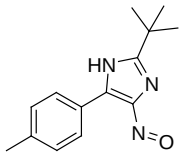


a. 2-tert-butil-5-p-tolil-1H-imidazol (Intermediario 51a)



Una suspensión roja de clorhidrato de 2,2-dimetilpropionamida (Atlantic, 1,00 g, 7,32 mmol), 2-bromo-4'-metilacetofenona (Aldrich, 1,56 g, 7,32 mmol) y K_2CO_3 (1,52 g, 11,0 mmol) en DMF (20 mL) se agitó a 75°C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío, se suspendió en agua (25 mL) y se extrajo con DCM (2 × 25 mL). Los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica, se concentró al vacío, se redisolvió en MeOH (5 mL), se aplicó a un cartucho SCX-2 (20 g) y se lavó con MeOH (100 mL). El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M (60 mL). La concentración al vacío dio una espuma amarilla (1,26 g). La purificación por FCC, usando 1-5% MeOH en DCM, dio el compuesto del título como un sólido color amarillo pálido (770 mg, 49%). LCMS (Método 3): Rt 2,26 min, m/z 215 [MH^+].

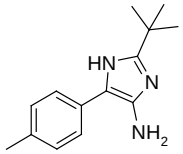
b. 2-tert-butil-4-nitroso-5-p-tolil-1H-imidazol (Intermediario 51b)



Una solución amarilla del Intermediario 51a (390 mg, 1,82 mmol) y nitrito de isopentilo (0,294 mL, 2,18 mmol) en THF (10 mL) se agitó a 50°C durante 8 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar un aceite color verde

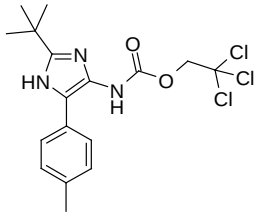
oscuro. La purificación por FCC, usando 0-25% EtOAc en ciclohexano, dio el compuesto del título como un sólido color verde (154 mg, 35%). LCMS (Método 3): Rt 3,82 min, m/z 244 [MH^+].

c. 2-tert-butil-5-p-tolil-1H-imidazol-4-ilamina (Intermediario 51c)



Una suspensión del Intermediario 51b (150 mg, 0,617 mmol) y Pd/C (10%, 15 mg) en EtOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo H_2 durante 2 h. El recipiente se evacuó y se purgó con N_2 tres veces, luego la mezcla se filtró a través de Celite, y la almohadilla de filtrado se lavó con EtOH (10 mL). Los materiales orgánicos combinados se concentraron al vacío para dar una goma color marrón rojizo. La purificación por FCC, usando 1-6% MeOH en DCM, dio el compuesto del título como una goma color amarillo anaranjado (96,3 mg, 68%). LCMS (Método 3): Rt 2,26 min, m/z 230 [MH^+].

d. 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (2-tert-butil-5-p-tolil-1H-imidazol-4-il)-carbámico (Intermediario 51d)



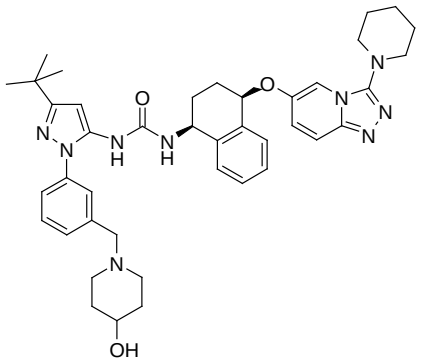
A una solución del Intermediario 51c (45,3 mg, 0,197 mmol) en EtOAc (1 mL) y NaOH acuoso (1M, 0,49 mL) se agregó 2,2,2-cloroformiato de tricloroetilo (0,0326 mL, 0,237 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 mL). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se

concentró al vacío para dar una goma color rojo anaranjado. La purificación por FCC, usando 0-50% EtOAc en ciclohexano, dio el compuesto del título como una película color anaranjado pálido (44,1 mg, 55%). LCMS (Método 3): Rt 2,87 min, m/z 404, 406 [MH^+].

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

Una solución anaranjada del Intermediario 51d (65,4 mg, 0,162 mmol), el Intermediario 3c (55,9 mg, 0,153 mmol) y DIPEA (0,042 mL, 0,242 mmol) en dioxano (2 mL) se agitó a 60°C durante 18 h. Luego de enfriar, la mezcla se concentró al vacío, se suspendió en agua (5 ml) y se extrajo con DCM (2 × 5 mL). Los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para dar una goma color marrón anaranjado. La purificación por FCC, usando 2-8% MeOH en DCM, dio un sólido color amarillo pálido (50,5 mg). La purificación adicional mediante HPLC (columna C18 XBridge, 25-75% MeCN en H_2O, 0,1% NH_4OH) dio el compuesto del título como un sólido blanco después del secado por congelamiento (33,3 mg, 33%). LCMS (Método 5): Rt 3,35 min, m/z 619 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): relación 3:1 de tautómeros: 1,30 (6,75H, s), 1,31 (2,25H, s), 1,61 (2H, m), 1,72 (4H, m), 1,83-2,00 (2H, m), 2,05 (1H, m), 2,15 (1H, m), 2,30 (0,75H, s), 2,32 (2,25H, s), 3,13 (4H, q, J 5,2), 4,87 (1H, m), 5,54 (1H, t, J 4,3), 7,14-7,19 (2,5H, m), 7,21 (1,5H, d, J 8,2), 7,25-7,40 (4H, m), 7,54 (1,5H, d, J 8,3), 7,60-7,71 (3,5H, m), 11,56 (0,75H, s), 11,68 (0,25H, s).

Ejemplo 52

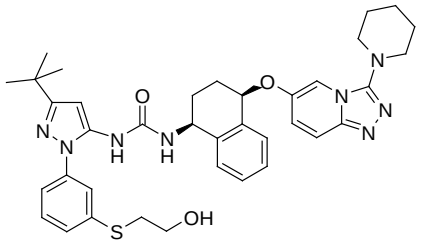


1-{5-tert-butil-2-[3-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

A una solución del Ejemplo 29 (150 mg, 0,24 mmol) y Et_3N (98 µL, 0,71 mmol) en DCM (7 mL) a 0°C se agregó cloruro de mesilo (28 µL, 0,28 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h. La solución se lavó con agua, se secó, y se concentró al vacío para dar 3-(3-tert-butil-5-{3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-ureido}-pirazol-1-il)-benciléster de ácido metansulfónico. Éste se disolvió inmediatamente en THF (2,5 mL) y DIPEA (83 µL, 0,47 mmol) y luego se agregó 4-hidroxipiperidina (83 µL, 0,71 mmol) y la solución se agitó a reflujo durante 1 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con DCM. Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el producto. Éste se purificó adicionalmente mediante HPLC (columna XBridge C18, 20-98% MeCN en H_2O, 0,1% NH_4OH) para dar el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (30 mg, 18%). LCMS (Método 5): Rt 3,41 min, m/z 718 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,28 (9H, s), 1,34-1,40 (2H, m), 1,60-1,75 (7H, m), 1,81-1,96 (3H, m), 2,00-2,15 (4H, m), 2,64-2,69 (2H, m), 3,14 (4H, t, J 5,2), 3,40-3,45 (1H, m), 3,47 (2H, s), 4,51 (1H, d, J 3,9), 4,82 (1H, m), 5,54

(1H, t, J 4,4), 6,33 (1H, s), 7,04 (1H, d, J 8,5), 7,16 (1H, dd, J 9,8, 2,2), 7,26-7,33 (4H, m), 7,35-7,46 (4H, m), 7,60-7,63 (2H, m), 8,10 (1H, s).

Ejemplo 53

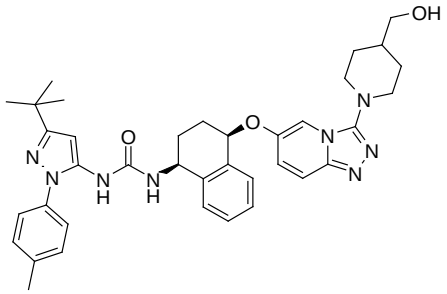


1-{5-tert-butil-2-[3-(2-hidroxi-etilsulfanil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

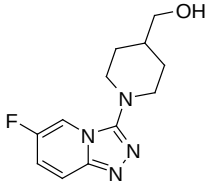
Una solución del Intermediario 3c (107 mg, 0,29 mmol) y el Intermediario 53c (151 mg, 0,32 mmol) en THF (3 mL) y DIPEA (169 µL, 0,97 mmol) se agitó a reflujo durante 20,5 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-5% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el producto. Este residuo se purificó adicionalmente mediante HPLC (columna XBridge C18, 30-98% MeCN en H_2O, 0,1% NH_4OH) para dar el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (21 mg, 10%). LCMS (Método 5): Rt 4,42 min, m/z 681 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,28 (9H, s), 1,60-1,63 (2H, m), 1,69-1,74 (4H, m), 1,86-1,93 (2H, m), 2,03 (1H, m), 2,13 (1H, m), 3,09 (2H, t, J 6,8), 3,14 (4H, t, J 5,2), 3,59 (2H, q, J 6,2), 4,80 (1H, m), 4,95 (1H, t, J 5,6), 5,54 (1H, t, J 4,3), 6,33 (1H, s), 7,07 (1H, d, J 8,6), 7,16 (1H, dd, J 9,8, 2,1), 7,35-7,47 (8H, m), 7,60-7,64 (2H, m), 8,14 (1H, s).

Ejemplo 54

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

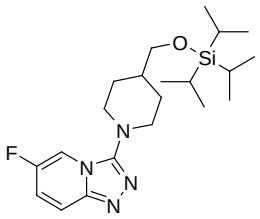


a. [1-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-piperidin-4-il]-metanol (Intermediario 54a)



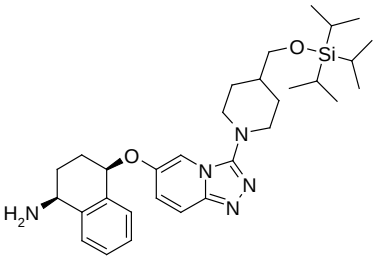
Una solución del Intermediario 24b (593 mg, 3,45 mmol) y 4-piperidinemetanol (1,59 g, 13,8 mmol) en NPF (10 mL) se calentó en el microondas a 170°C durante 3 h. La mezcla enfriada se aplicó a un cartucho SCX-2 (70 g), lavando con metanol y luego eluyendo los componentes básicos con NH_3 en MeOH 0,4 – 2 M. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-15% MeOH en EtOAc, para dar el compuesto del título como una goma color marrón (481 mg, 56%). LCMS (Método 3): Rt 2,12 min, m/z 251 [MH^+].

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



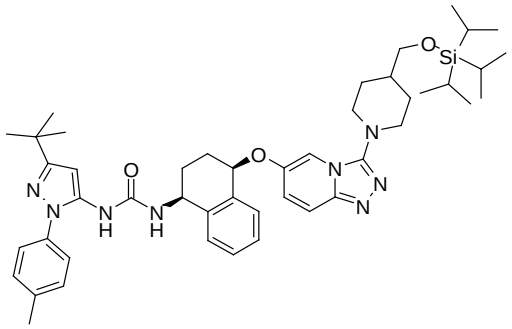
A una solución del Intermediario 54a (470 mg, 1,88 mmol) y Et_3N (390 µL, 2,82 mmol) en DCM (5 mL) se agregó sulfonato de triisopropilsililtrifluorometano (607 µL, 2,26 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-100% EtOAc en ciclohexano, luego 10% MeOH en EtOAc, para dar el compuesto del título como un sólido color amarillo pálido (565 mg, 74%). LCMS (Método 3): Rt 5,21 min, m/z 407 [MH^+].

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



A una solución del Intermediario A (223 mg, 1,37 mmol) en DMF (3 mL) se agregó NaH (dispersión al 60% en aceite, 168 mg, 4,20 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se agregó una solución del Intermediario 54b (555 mg, 1,37 mmol) en DMF (3 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1,75 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM (5 × 20 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-14% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título como una goma color marrón (344 mg, 46%). LCMS (Método 3): Rt 3,29 min, m/z 550 [MH^+].

d. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Intermediario 54d)



Una solución del Intermediario 54c (171 mg, 0,311 mmol) y 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 132 mg, 0,327 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y DIPEA (87 µL, 0,50 mmol) se agitó a 90°C durante 3 h, y luego a 100°C durante 2,5 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-8% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título como un sólido color marrón pálido (215 mg, 86%). LCMS (Método 3): Rt 5,70 min, m/z 805,4 [MH^+].

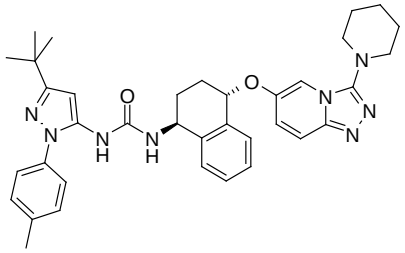
e. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Ejemplo 54)

Una solución del Intermediario 54d (210 mg, 0,261 mmol) y TBAF (1M en THF, 0,31 mL, 0,31 mmol) en THF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,25 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 × 15 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-16% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título como un polvo blancuzco después del secado por congelamiento (134 mg, 79%). LCMS (Método 5): Rt 4,24 min, m/z 649,2 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H,

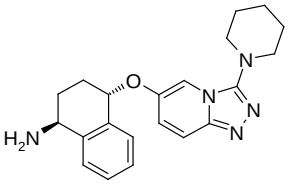
s), 1,38-2,16 (9H, m), 2,36 (3H, s), 2,85-2,97 (2H, m), 3,28-3,49 (4H, m), 4,52 (1H, t, J 5,2), 4,78-4,85 (1H, m), 5,55 (1H, t, J 4,3), 6,32 (1H, s), 7,07 (1H, d, J 8,6), 7,15 (1H, dd, J 9,7, 2,1), 7,25-7,41 (8H, m), 7,60 (1H, d, J 9,7), 7,64 (1H, d, J 1,6), 8,04 (1H, s).

Ejemplo 55

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



a. (1S,4S)-4-(3-Piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 55a)



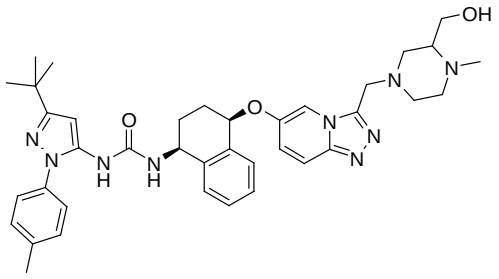
El Intermediario B (74,0 mg, 454 µmol) se agregó a una mezcla de NaH (60% en aceite mineral, 27,2 mg, 681 µmol) en DMF (2,5 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. El Intermediario 3b (100 mg, 454 µmol) luego se agregó y la mezcla resultante se calentó a 60°C durante 1 h. Luego de enfriar, la reacción se detuvo con solución acuosa saturada de NH_4Cl. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC, usando 0 a 10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título como un residuo anaranjado (122 mg, 74%). LCMS (Método 3): Rt 2,13 min, m/z 364 [MH^+].

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

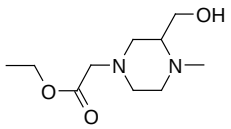
Una mezcla del Intermediario 55a (120 mg, 0,33 mmol), 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 147 mg, 0,36 mmol), DIPEA (86,0 µL, 0,50 mmol) y 1,4-dioxano (2,5 mL) se calentó a 60°C durante 18 h. Luego de enfriar, el solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% MeOH en DCM, para dar una espuma color amarillo pálido. Ésta se liofilizó para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (28 mg, 20%). LCMS (Método 5) Rt 4,76 min, m/z 619 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,26 (9H, s), 1,61 (2H, m), 1,72 (5H, m), 2,02-2,17 (3H, m), 2,35 (3H, s), 3,13 (4H, m), 4,90 (1H, m), 5,58 (1H, m), 6,31 (1H, s), 6,99 (1H, d, J 7,8), 7,19 (1H, dd, J 9,7, 2,2), 7,26-7,43 (8H, m), 7,58-7,64 (2H, m), 7,98 (1H, s).

<u>Ejemplo 56</u>

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-(3-hidroximetil-4-metil-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea

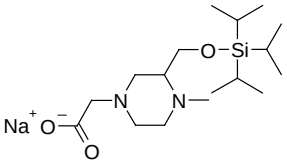


a. etiléster de ácido (3-hidroximetil-4-metil-piperazin-1-il)-acético (Intermediario 56a)



Una mezcla de diclorhidrato de (1-metil-2-piperazinil)metanol (500 mg, 2,46 mmol), bromoacetato de etilo (410 mg, 2,46 mmol), K_2CO_3 (1,02 g, 7,38 mmol) y MeCN (15 mL) se calentó a reflujo durante 18 h. Luego de enfriar, la mezcla se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se aisló como un aceite incoloro (525 mg, 98%) y se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 1,25 (3H, t, J 7,0), 2,35 (3H, s), 2,35-2,59 (4H, m), 2,76-2,90 (3H, m), 3,19 (2H, m), 3,44 (1H, dd, J 11,3, 2,0), 3,87 (1H, dd, J 11,3, 4,0), 4,15 (2H, q, J 7,1).

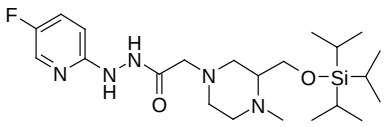
b. (4-metil-3-triisopropilsilaniloximetil-piperazin-1-il)-acetato de sodio (Intermediario 56b)



A una mezcla del Intermediario 56a (520 mg, 2,40 mmol), Et_3N (485 mg, 4,80 mmol) y DCM (15 mL), se agregó trifluorometansulfonato de triisopropilsililo (774 µL, 2,88 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua, solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, y se concentró al vacío. El compuesto del título se aisló como un aceite color amarillo pálido (882 mg, cuant.) y se usó sin purificación adicional.

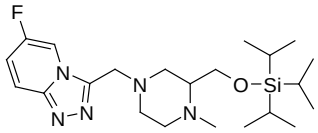
Una mezcla de producto protegido con sililo crudo (440 mg, 1,18 mmol), NaOH (47,0 mg, 1,18 mmol), agua (10 mL) y THF (10 mL) se agitó durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un sólido rosado (393 mg, 91%). LCMS (Método 3): Rt 2,81 min, m/z 345 [M-Na+2H$^+$].

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



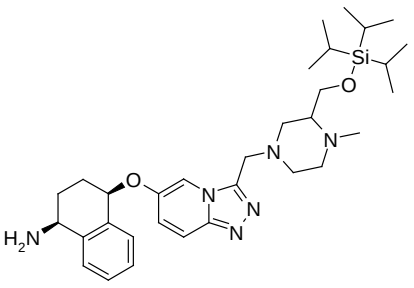
A una mezcla del Intermediario 56b (390 mg, 1,06 mmol), (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (135 mg, 1,06 mmol) y HOBt.H_2O (14,4 mg, 106 µmol) en DCM (15 mL) se agregó EDC (245 mg, 1,27 mmol) y se agitó durante 18 h. La mezcla se lavó con agua, $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un residuo color marrón (412 mg, 86%). LCMS (Método 3): Rt 3,00 min, m/z 454 [MH^+].

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



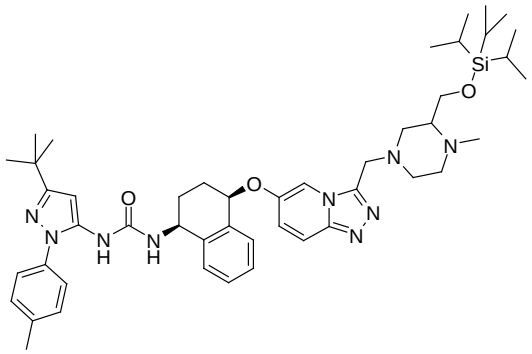
Se agregó hexacloroetano (426 mg, 1,80 mmol) en porciones a una mezcla agitada del Intermediario 56c (410 mg, 0,90 mmol), Ph_3P (472 mg, 1,80 mmol) y Et_3N (500 µL, 3,60 mmol) en THF (15 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, luego se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC, usando 0-25% MeOH en EtOAc, para dar el compuesto del título (237 mg, 60%). LCMS (Método 3): Rt 2,95 min, m/z 436 [MH^+].

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



El Intermediario A (115,4 mg, 0,71 mmol) se agregó a una mezcla de NaH (60% en aceite mineral, 87,2 mg, 2,18 mmol) en DMF (4 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. El Intermediario 56d (237 mg, 0,54 mmol) luego se agregó y la mezcla resultante se calentó a 60°C durante 2 h. Luego de enfriar, la reacción se detuvo con solución acuosa saturada de NH_4Cl. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, y se concentró al vacío. El residuo resultante se cargó en un cartucho SCX-2, se lavó con MeOH y luego se eluyó con NH_3 en MeOH 1M. La concentración al vacío dio el compuesto del título como un residuo color marrón (91 mg, 29%). LCMS (Método 3): Rt 3,08 min, m/z 579 [MH^+].

f. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-metil-3-triisopropilsilaniloximetil-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Intermediario 56f)



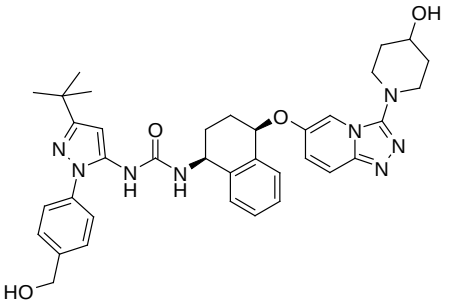
Una mezcla del Intermediario 56e (87,0 mg, 0,15 mmol), 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 66,8 mg, 0,17 mmol), DIPEA (39,2 µL, 0,23 mmol) y 1,4-dioxano (2,5 mL) se calentó a 60°C durante 18 h. Luego de enfriar, el solvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título como una espuma color amarillo pálido (64 mg, 51%). LCMS (Método 3): Rt 3,63 min, m/z 834 [M^+].

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

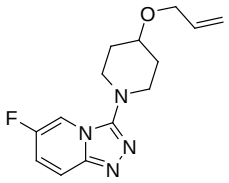
Una mezcla del Intermediario 56f (60,0 mg, 72,0 µmol) y TBAF (1M en THF, 144 µL, 144 µmol) en THF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 ×). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-20% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (24,9 mg, 51%). LCMS (Método 5): Rt 3,54 min, m/z 678 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,82-2,01 (4H, m), 2,01-2,25 (7H, m), 2,53-2,88 (3H, m), 3,21 (1H, m), 3,54 (1H, m), 3,96-4,11 (2H, m), 4,37 (1H, dt, J 12,5, 5,4), 4,84 (1H, m), 5,47 (1H, m), 6,32 (1H, s), 7,10 (1H, d, J 8,4), 7,22-7,44 (9H, m), 7,72 (1H, d, J 10,3), 8,02 (1H, s), 8,30 (1H, m).

<u>Ejemplo 57</u>

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

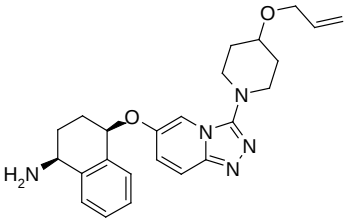


a. 3-(4-Aliloxi-piperidin-1-il)-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermediario 57a)



A una solución opaca color amarillo pálido del Intermediario 24c (510 mg, 2,16 mmol) en THF seco a 0°C bajo Ar se agregó NaH (dispersión al 60% en aceite, 216 mg, 5,40 mmol) (precaución: evolución de gas) y la suspensión resultante se agitó a 0°C durante 30 min. Se agregó bromuro de alilo (0,467 mL, 5,40 mmol) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente bajo Ar durante 1 h y a 70°C durante 18 h. Se agregó agua (25 mL) a la solución enfriada, luego la mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 25 mL). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite color marrón oscuro. La purificación por FCC, usando 0-8% MeOH en EtOAc, dio el compuesto del título como un aceite color marrón (171 mg, 29%). LCMS (Método 3): Rt 2,81 min, m/z 277 [MH^+].

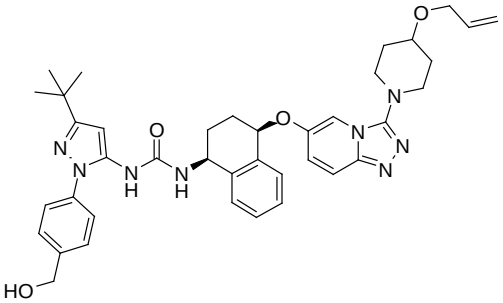
b. (1S,4R)-4-[3-(4-Aliloxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 57b)



Una suspensión del Intermediario A (108 mg, 0,661 mmol) y NaH (dispersión al 60% en aceite, 72,1 mg, 180 mmol) en DMF seco (5 mL) a temperatura ambiente bajo Ar se agitó durante 1 h (precaución: evolución de gas). Una solución del Intermediario 57a (166 mg, 0,601 mmol) en DMF seco (3 mL) se agregó y la solución color marrón oscuro se agitó a 60°C durante 90 min. La solución se concentró al vacío, y el residuo se redisolvió en MeOH (5 mL) y AcOH (0,171 mL, 3,00 mmol). La solución se aplicó a un cartucho SCX-2 (10 g) y se lavó con MeOH (100 mL). El producto se eluyó con

NH_3 en MeOH 2M (75 mL). La concentración al vacío dio un sólido color marrón oscuro. La purificación por FCC, usando 2-8% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título como un aceite color marrón oscuro (204 mg, 81%). LCMS (Método 3): Rt 2,34 min, m/z 420 [MH^+].

c. 1-{(1S,4R)-4-[3-(4-Aliloxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-3-[5-tert-butil-2-(4-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-urea (Intermediario 57c)



A una solución color marrón amarillento del Intermediario 33a (99,6 mg, 0,237 mmol), el Intermediario 57b (90,3 mg, 0,215 mmol) y DIPEA (0,047 mL, 0,269 mmol) en dioxano (3 mL) se agitó a 60°C durante 18 h. La solución se concentró al vacío, luego el residuo se suspendió en agua (5 mL) y se extrajo con DCM (2 × 5 mL). Los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 2-8% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título como un sólido color amarillo pálido (96,4 mg, 65%). LCMS (Método 3): Rt 3,54 min, m/z 691 [MH^+].

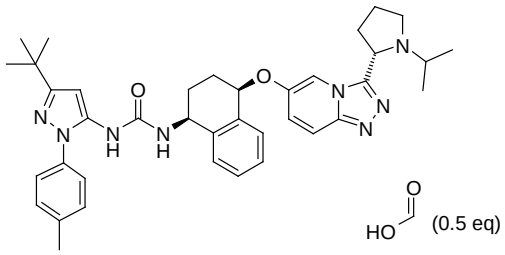
d. 1-[5-tert-butil-2-(4-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea. (Ejemplo 57)

Se burbujeó Ar a través de una solución del Intermediario 57c (93,0 mg, 0,135 mmol) y ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (63,0 mg, 0,404 mmol) en DCM (5 mL) a

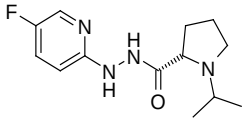
temperatura ambiente bajo Ar durante 30 min, luego se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (15,6 mg, 0,0135 mmol) y la solución anaranjada se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y luego a reflujo durante 17 h. La suspensión se concentró al vacío, el residuo se redisolvió en DCE (10 mL) y se burbujeó Ar a través de la mezcla durante 30 min. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (15,6 mg, 0,0135 mmol) y la solución opaca color rojo anaranjado se agitó a 75°C bajo Ar durante 2 h. La solución enfriada se concentró al vacío hasta ~3 mL del volumen, luego se aplicó a un cartucho SCX-2 (5 g) y se lavó con MeOH (25 mL). El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M (20 mL). La concentración al vacío dio un sólido anaranjado. La purificación por FCC, usando 5-15% MeOH en DCM, dio un sólido color anaranjado pálido (46,0 mg). La purificación adicional mediante HPLC (columna XBridge C18, 20-80% MeCN en H_2O, 0,1% NH_4OH) dio el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (27,1 mg, 31%). LCMS (Método 5): Rt 3,59 min, m/z 651 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,23 (9H, s), 1,56-1,67 (2H, m), 1,76-1,92 (4H, m), 1,95-2,11 (2H, m), 2,91-2,97 (2H, m), 3,31-3,35 (2H, m), 3,64-3,71 (1H, m), 4,51 (2H, d, J 4,2), 4,70 (1H, d, J 3,9), 4,77 (1H, m), 5,25 (1H, t, J 5,3), 5,50 (1H, t, J 4,4), 6,29 (1H, s), 7,05 (1H, d, J 8,5), 7,10 (1H, dd, J 9,9, 2,1), 7,21-7,25 (2H, m), 7,28-7,34 (2H, m), 7,39 (2H, d, J 9,1), 7,40 (2H, d, J 9,1), 7,56 (1H, dd, J 9,9, 0,8), 7,61 (1H, dd, J 2,1, 0,9), 8,04 (1H, s).

Ejemplo 58

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-1-isopropil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato parcial

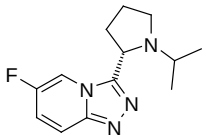


a. *N*'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida de ácido (*S*)-1-Isopropil-pirrolidin-2-carboxílico (Intermediario 58a)



A una solución de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (200 mg, 1,57 mmol) en DMF (15,0 mL) se agregó ácido (*S*)-1-isopropil-pirrolidin-2-carboxílico (*Chem. Commun.* **2006**, *14*, 1482; 247 mg, 1,57 mmol), EDC (332 mg, 1,73 mmol) y HOBt.H_2O (20,0 mg, 0,16 mmol). La reacción se agitó durante la noche y luego se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título (346 mg, 83%). LCMS (Método 1): Rt 0,37 min, m/z 267,1 [MH^+].

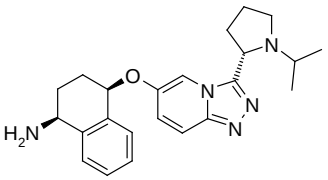
b. 6-fluoro-3-((*S*)-1-isopropil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (Intermediario 58b)



A una solución del Intermediario 58a (346 mg, 1,30 mmol), Ph_3P (681 mg, 2,60 mmol) y Et_3N (723 μL, 5,20 mmol) en THF (10,0 mL) a 0°C se agregó hexacloroetano (616 mg, 2,60 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró

y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se cargó en un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio el compuesto del título (220 mg, 68%). LCMS (Método 4): Rt 0,32 min, m/z 249,1 [MH^+].

c. (1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-1-Isopropil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 58c)



A una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 142 mg, 3,56 mmol) en DMF (2,00 mL) se agregó (1*R*,4*S*)-4-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ol Intermediario A (145 mg, 0,88 mmol) y la reacción se agitó durante 20 min. Una solución del Intermediario 58b (220 mg, 0,88 mmol) en DMF (2,00 mL) se agregó y la reacción se calentó a 60°C durante 1 h. La reacción se enfrió y se detuvo mediante la adición por goteo de metanol, antes de eluirse con metanol y se cargó en un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 2-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título (145 mg, 44%). LCMS (Método 4): Rt 0,29 min, m/z 392,2 [MH^+].

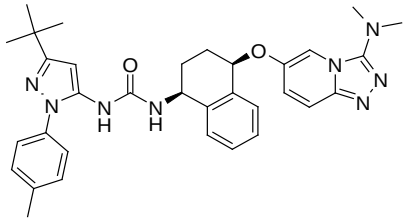
d. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-1-isopropil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato parcial (Ejemplo 58)

A una solución del Intermediario 58c (140 mg, 0,37 mmol) en 1,4-dioxano (3,00 mL) se agregó DIPEA (130 μL, 0,75 mmol) y 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-

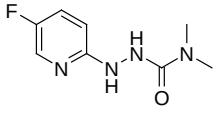
4009; 151 mg, 0,37 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante la noche y luego se enfrió y se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-5% MeOH en DCM. La purificación adicional mediante HPLC (columna C18 X-select, 10-98% MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H) dio el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (60 mg, 25%). LCMS (Método 5): Rt 3,84 min, m/z 647,3 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOD): 0,99 (6H, d, J 6,5), 1,29 (9H, s), 1,90-2,06 (5H, m), 2,11 (1H, m), 2,22-2,36 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,73-2,84 (2H, m), 3,25 (1H, m), 4,59 (1H, t, J 7,3), 4,90 (1H, dd, J 9,1, 5,7), 5,29 (1H, t, J 4,1), 6,33 (1H, s), 7,20-7,36 (9H, m), 7,65 (1H, d, J 10,0), 8,25 (0,5H, br s), 8,42 (1H, d, J 1,8).

Ejemplo 59

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



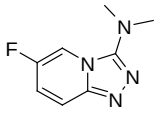
a. 2-(5-fluoropiridin-2-il)-N,N-dimetilhidrazincarboxamida (Intermediario 59a)



Una solución de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (500 mg, 3,93 mmol), cloruro de dimetilcarbamilo (505 mg, 4,72 mmol) y DIPEA (1,01 g, 7,86 mmol) en DCM (20 mL) se agitó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (25 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración

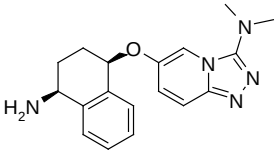
al vacío seguida por la trituración con éter dietílico dio el compuesto del título (600 mg, 77%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2,99 (6H, s), 6,46 (2H, m), 6,75 (1H, dd, J 9,1, 3,5), 7,22-7,32 (1H, m), 8,03 (1H, d, J 2,7).

b. (6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-dimetil-amina (Intermediario 59b)



A una solución del Intermediario 59a (590 mg, 2,98 mmol), Ph_3P (1,56 g, 5,96 mmol) y Et_3N (1,20 g, 11,9 mmol) en THF (40 mL) se agregó hexacloroetano (1,41 g, 5,96 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante 9 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, luego se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título (78 mg, 14%). LCMS (Método 1): Rt 2,24 min, m/z 181 [MH^+].

c. [6-((1R,4S)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]-dimetil-amina (Intermediario 59c)



A una solución del Intermediario A (75 mg, 0,458 mmol) en DMF (2 mL) se agregó NaH (60% en aceite, 50 mg, 1,25 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, antes de agregar el Intermediario 59b (75 mg, 0,416 mmol). Esta mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (10 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 0-10% [NH_3 en

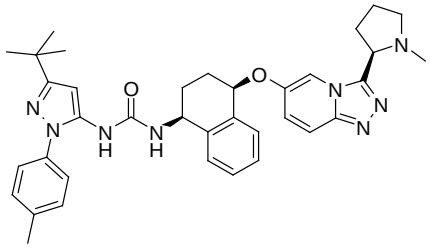
MeOH 2M] en DCM dio el compuesto del título como una goma amarilla (82 mg, 61%). LCMS (Método 4): Rt 1,49 min, m/z 324 [MH^+].

d. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 59)

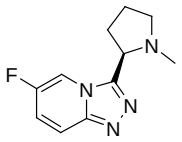
Una solución del Intermediario 59c (80 mg, 0,25 mmol), 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 150 mg, 0,370 mmol) y DIPEA (129 mg, 1,00 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a 60°C durante 30 min. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (10 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 0-5% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título como un sólido blanco opaco (75 mg, 52%). LCMS (Método 5): Rt 4,39 min, m/z 579,1 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH): 1,29 (9H, s), 1,83-2,17 (3H, m), 2,17-3,00 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,92 (6H, s), 4,88 (1H, dd, J 8,5, 5,4), 5,41 (1H, t, J 3,0), 6,33 (1H, s), 7,14-7,36 (9H, m), 7,50 (1H, d, J 9,7), 7,70 (1H, d, J 1,4).

<u>Ejemplo 60</u>

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

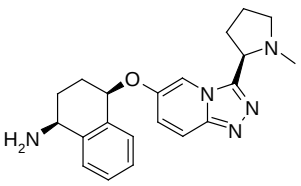


a. 6-fluoro-3-((R)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermediario 60a)



Una mezcla de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (889 mg, 7,00 mmol), clorhidrato de N-metil-D-prolina (1,274 g, 7,7 mmol) y HOBt.H_2O (95 mg, 0,70 mmol) en DCM (20 mL) se trató con EDC (1,494 g, 7,8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 h. La mezcla luego se diluyó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se agregó NaCl, y la mezcla se extrajo con DCM (8 × 20 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío para dar N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida de ácido (R)-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido color anaranjado pálido (1,09 g). Éste se disolvió en THF (20 mL) y luego se agregó Ph_3P (2,40 g, 9,16 mmol), Et_3N (2,6 mL, 18,3 mmol), y hexacloroetano (2,17 g, 9,16 mmol) en forma consecutiva. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se filtró, la almohadilla de filtrado se lavó con éter dietílico, y los materiales orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo se purificó en un cartucho SCX-2 (50 g), lavando con metanol y luego eluyendo los componentes básicos con amoníaco en metanol 0,2 – 2 M. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó adicionalmente por FCC, usando 0-100% EtOAc en ciclohexano, luego 8-10% MeOH en EtOAc, para dar el compuesto del título como un aceite color rojo pálido (876 mg, 57%). LCMS (Método 3): Rt 0,55 min, m/z 221 [MH^+].

b. (1S,4R)-4-[3-((R)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 60b)



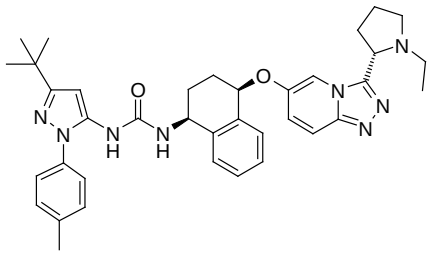
A una solución del Intermediario A (245 mg, 1,50 mmol) en DMF (4 mL) se agregó NaH (dispersión al 60% en aceite, 180 mg, 4,50 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Una solución del Intermediario 60a (330 mg, 1,50 mmol) en DMF (5 mL) se agregó y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 h. La solución enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM (5 × 20 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-15% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título como un sólido color marrón después del secado por congelamiento (408 mg, 74%). LCMS (Método 3): Rt 0,44 min, m/z 364 [MH^+].

c. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Ejemplo 60)

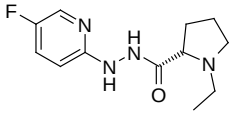
Una solución del Intermediario 60b (123 mg, 0,339 mmol) y 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 140 mg, 0,346 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y DIPEA (91 µL, 0,52 mmol) se agitó a 93°C durante 3,25 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-20% MeOH en DCM, para dar el producto impuro. La purificación adicional mediante HPLC (columna C18 X-select, 25-70% MeCN en H_2O, 0,1% de ácido fórmico) dio el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (118 mg, 56%). LCMS (Método 5): Rt 3,67 min, m/z 619,2 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,80-2,27 (11H, m), 2,31-2,40 (4H, m), 3,11-3,18 (1H, m), 3,98 (1H, t, J 8,2), 4,78-4,86 (1H, m), 5,42 (1H, t, J 4,3), 6,32 (1H, s), 7,09 (1H, d, J 8,5), 7,26-7,42 (9H, m), 7,75 (1H, dd, J 9,7, 1,0), 8,03 (1H, s), 8,28 (1H, d, J 1,0).

Ejemplo 61

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

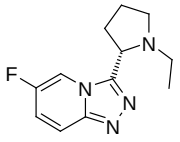


a. *N*'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida de ácido (*S*)-1-etil-pirrolidin-2-carboxílico (Intermediario 61a)



A una solución de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (178 mg, 1,39 mmol) en DMF (10,0 mL) se agregó ácido (*S*)-1-etil-pirrolidin-2-carboxílico (200 mg, 1,39 mmol), EDC (293 mg, 1,53 mmol) y HOBt.H_2O (18,0 mg, 0,14 mmol). La reacción se agitó durante 4 h y luego se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título (190 mg, 54%). LCMS (Método 4): Rt 0,29 min, m/z 253,1 [MH^+].

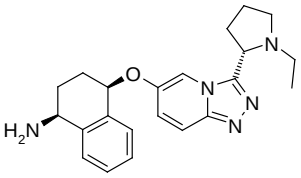
b. 6-fluoro-3-((*S*)-1-etil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (Intermediario 61b)



A una solución del Intermediario 61a (190 mg, 0,75 mmol), Ph_3P (395 mg, 1,51 mmol) y Et_3N (419 μL, 3,01 mmol) en THF (6,00 mL) a 0°C se agregó hexacloroetano (357 mg, 1,51 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y

luego se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se cargó en un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título (157 mg, 89%). LCMS (Método 2): Rt 0,28 min, m/z 235,2 [MH^+].

c. (1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-1-Etil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 61c)



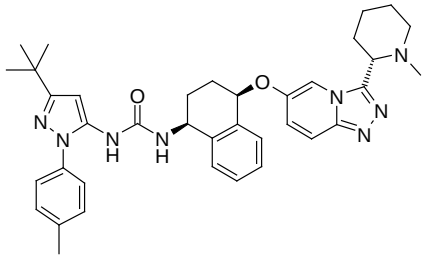
A una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 107 mg, 2,68 mmol) en DMF (2,00 mL) se agregó el Intermediario A (110 mg, 0,67 mmol) y la reacción se agitó durante 20 min. El Intermediario 61b (150 mg, 0,67 mmol) se agregó en DMF (2,00 mL) y la reacción se calentó a 60°C durante 1 h. La reacción se enfrió y se detuvo mediante la adición por goteo de metanol, antes de eluirse con metanol y se cargó en un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 2-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título (72,0 mg, 28%). LCMS (Método 4): Rt 0,29 min, m/z 378,2 [MH^+].

d. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-1-etil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Ejemplo 61)

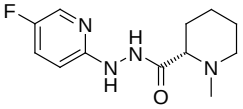
A una solución del Intermediario 61c (72,0 mg, 0,19 mmol) en 1,4-dioxano (2,00 mL) se agregó DIPEA (66 μL, 0,38 mmol) y 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 77,0 mg, 0,19 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante la noche y luego se enfrió y se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-7,5% MeOH en DCM. La purificación adicional mediante HPLC (columna C18 X-select, 20-70% MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H) dio el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (37 mg, 31%). LCMS (Método 5): Rt 3,73 min, m/z 633,2 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOD): 0,94 (3H, t, J 7,2), 1,30 (9H, s), 1,89-2,16 (6H, m), 2,22-2,31 (2H, m), 2,31-2,38 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,49 (1H, m), 3,32 (1H, m), 4,11 (1H, t, J 8,0), 4,90 (1H, dd, J 9,0, 5,6), 5,28 (1H, t, J 4,1), 6,33 (1H, s), 7,19-7,36 (9H, m), 7,65 (1H, dd, J 10,0, 0,7), 8,37 (1H, d, J 1,9).

Ejemplo 62

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-1-metil-piperidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea

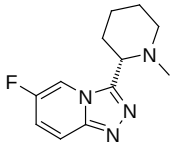


a. *N*'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida de ácido (*S*)-1-metil-piperidin-2-carboxílico (Intermediario 62a)



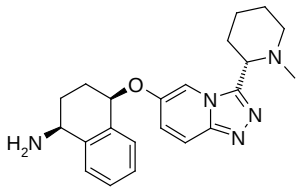
A una solución de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (250 mg, 1,96 mmol) en DMF (20,0 mL) se agregó ácido (*S*)-1-metil-piperidin-2-carboxílico (281 mg, 1,96 mmol), EDC (416 mg, 2,16 mmol) y HOBt.H_2O (25,0 mg, 0,20 mmol). La reacción se agitó durante la noche y luego se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se colocó en MeOH y se cargó en un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título (331 mg, 67%). LCMS (Método 1): Rt 0,35 min, m/z 253,2 [MH^+].

b. 6-fluoro-3-((*S*)-1-metil-piperidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (Intermediario 62b)



A una solución del Intermediario 62a (331 mg, 1,31 mmol), Ph_3P (688 mg, 2,63 mmol) y Et_3N (731 μL, 5,25 mmol) en THF (13,0 mL) a 0°C se agregó hexacloroetano (622 mg, 2,63 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se colocó en MeOH y se cargó en un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio el compuesto del título (250 mg, 81%). LCMS (Método 4): Rt 0,31 min, m/z 235,1 [MH^+].

c. (1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-1-metil-piperidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 62c)



A una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 171 mg, 4,27 mmol) en DMF (4,00 mL) se agregó el Intermediario A (175 mg, 1,07 mmol) y la reacción se agitó durante 20 min. El Intermediario 62b (250 mg, 1,07 mmol) se agregó en DMF (2,00 mL) y la reacción se calentó a 60°C durante una hora. La reacción se enfrió y se detuvo mediante la adición por goteo de metanol, antes de eluirse con metanol y se cargó en un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. El residuo resultante se purificó mediante FCC, usando 2-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título (287 mg, 71%). LCMS (Método 1): Rt 1,64, m/z 378,2 [MH^+].

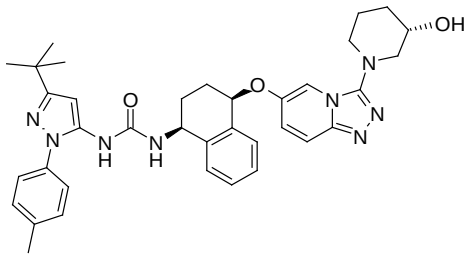
d. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-1-metil-piperidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Ejemplo 62)

A una solución del Intermediario 62c (140 mg, 0,37mmol) en 1,4-dioxano (4,00 mL) se agregó DIPEA (129 μL, 0,74 mmol) y 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 150 mg, 0,37 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante la noche y luego se enfrió y se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-7,5% MeOH en DCM. La purificación adicional mediante HPLC (columna C18 X-select, 10-98% MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H) dio el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (73 mg, 31%). LCMS (Método 5): Rt 3,75 min,

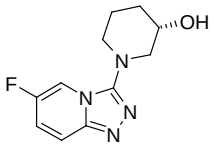
m/z 633,2 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,45 (1H, m), 1,60-1,83 (3H, m), 1,83-1,93 (2H, m), 1,93-2,07 (5H, m), 2,11 (1H, m), 2,20-2,33 (2H, m), 2,38 (3H, s), 3,05 (1H, dt, J 11,8, 2,8), 3,79 (1H, dd, J 10,9, 2,8), 4,91 (1H, dd, J 9,0, 5,7), 5,32 (1H, t, J 4,0), 6,33 (1H, s), 7,19-7,36 (9H, m), 7,64 (1H, d, J 10,0), 8,43 (1H, d, J 1,7).

Ejemplo 63

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



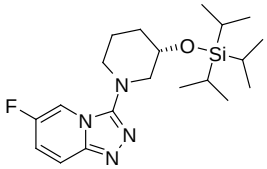
a. (S)-1-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-piperidin-3-ol (Intermediario 63a)



Una mezcla del Intermediario 24b (394 mg, 2,30 mmol), clorhidrato de (S)-3-hidroxipiperidina (1,00 g, 7,27 mmol) y DIPEA (1,27 mL, 7,30 mmol) en DMA (8 mL) se calentó en el microondas a 170-180°C durante 9,5 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío y se aplicó a un cartucho SCX-2 (70 g), lavando con metanol y luego eluyendo los componentes básicos con amoníaco en metanol 0,4 – 2 M. Las fracciones que

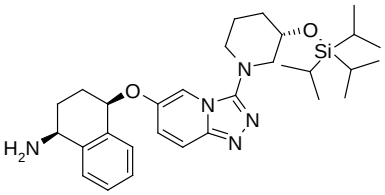
contenían producto se combinaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-20% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título como un sólido color marrón pálido (204 mg, 38%). LCMS (Método 3): Rt 2,02 min, m/z 237 [MH^+].

b. 6-fluoro-3-((S)-3-triisopropilsilaniloxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermediario 63b)



A una solución del Intermediario 63a (204 mg, 0,864 mmol) y Et_3N (180 µL, 1,3 mmol) en DCM (5 mL) se agregó sulfonato de triisopropilsililtrifluorometano (279 µL, 1,04 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-100% EtOAc en ciclohexano, luego 10% MeOH en EtOAc, para dar el compuesto del título como una goma color marrón pálido (290 mg, 86%). LCMS (Método 3): Rt 4,99 min, m/z 393 [MH^+].

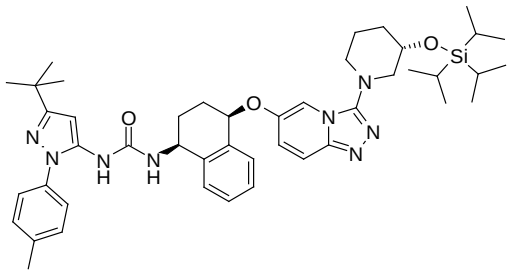
c. (1S,4R)-4-[3-((S)-3-Triisopropilsilaniloxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 63c)



A una solución del Intermediario A (116 mg, 0,714 mmol) en DMF (3 mL) se agregó NaH (dispersión al 60% en aceite, 44 mg, 1,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Una solución del Intermediario 63b (280 mg, 0,714 mmol) en DMF (3 mL) se agregó y la mezcla se agitó a 60°C durante 25 min, y

hasta 150°C durante 20 min. La mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM (4 × 20 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó dos veces por FCC, usando 0-12% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título como una goma color marrón oscuro (141 mg, 37%). LCMS (Método 3): Rt 3,12 min, m/z 536 [MH^+].

d. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-triisopropilsilaniloxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Intermediario 63d)



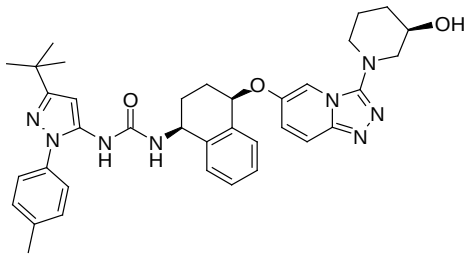
Una solución del Intermediario 63c (140 mg, 0,261 mmol) y 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 106 mg, 0,261 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y DIPEA (70 µL, 0,4 mmol) se agitó a 90°C durante 3 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título como una goma color marrón pálido (124 mg, 60%). LCMS (Método 3): Rt 5,43 min, m/z 791 [MH^+].

e. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Ejemplo 63)

Una solución del Intermediario 63d (123 mg, 0,156 mmol) y TBAF (1M en THF, 195 µL, 0,195 mmol) en THF (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM (4 × 15 mL). Los materiales orgánicos

combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-12% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (82 mg, 83%). LCMS (Método 5): Rt 4,27 min, m/z 635,2 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,38-1,47 (1H, m), 1,62-1,74 (1H, m), 1,79-1,98 (4H, m), 1,99-2,16 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,78-2,86 (1H, m), 2,89-2,98 (1H, m), 3,20-3,36 (2H, m, bajo señal de agua), 3,77-3,86 (1H, m), 4,77-4,86 (1H, m), 4,90 (1H, d, J 5,2), 5,53 (1H, t, J 4,3), 6,32 (1H, s), 7,08 (1H, d, J 8,7), 7,16 (1H, dd, J 10,1, 2,1), 7,26-7,41 (8H, m), 7,61 (1H, d, J 10,0), 7,69 (1H, d, J 1,4), 8,03 (1H, s).

Ejemplo 64

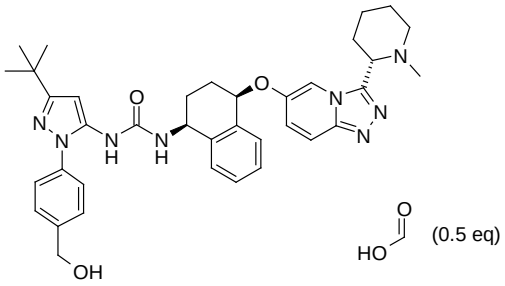


1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea

El compuesto del título se preparó comenzando con clorhidrato de (R)-3-hidroxipiperidina usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 63. LCMS (Método 5): Rt 4,27 min, m/z 635,2 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,36-1,47 (1H, m), 1,65-1,76 (1H, m), 1,77-1,98 (4H, m), 1,99-2,17 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,78-2,85 (1H, m), 2,87-2,95 (1H, m), 3,20-3,37 (2H, m, bajo señal de agua), 3,75-3,84 (1H, m), 4,78-4,85 (1H, m), 4,90 (1H, d, J 5,0), 5,51 (1H, t, J 4,3), 6,32 (1H, s), 7,08 (1H, d, J 8,4), 7,17 (1H, dd, J 10,0, 2,2), 7,26-7,41 (8H, m), 7,61 (1H, d, J 10,0), 7,69 (1H, d, J 1,4), 8,03 (1H, s).

Ejemplo 65

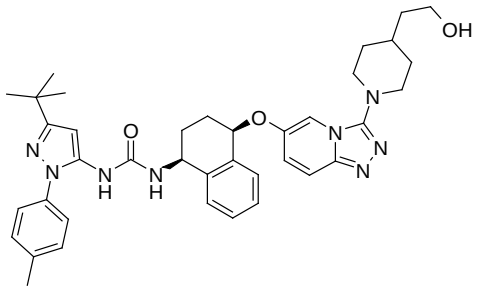
1-[5-tert-butil-2-(4-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-1-metil-piperidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato parcial



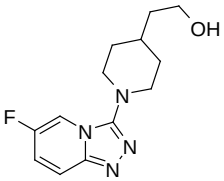
A una solución del Intermediario 62c (117 mg, 0,31 mmol) en 1,4-dioxano (3,00 mL) se agregó DIPEA (108 μL, 0,62 mmol) y el Intermediario 33a (130 mg, 0,31 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante la noche y luego se enfrió y se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% MeOH en DCM. La purificación adicional mediante HPLC (columna C18 X-select, 10-98% MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H) dio el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (80 mg, 39%). LCMS (Método 5): Rt 3,31 min, m/z 649,3 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOD): 1,31 (9H, s), 1,49 (1H, m), 1,60-2,05 (7H, m), 2,05 (3H, s), 2,10 (1H, m), 2,25-2,35 (2H, m), 3,09 (1H, m), 3,87 (1H, dd, J 10,9, 2,4), 4,65 (2H, s), 4,91 (1H, m), 5,33 (1H, t, J 4,0), 6,34 (1H, s), 7,19-7,33 (5H, m), 7,42-7,51 (4H, m), 7,65 (1H, d, J 9,6), 8,26 (0,5H, br s), 8,43 (1H, d, J 1,7).

Ejemplo 66

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-hidroxietil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea

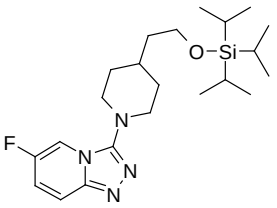


a. [1-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-piperidin-4-il]-etanol (Intermediario 66a)



Una mezcla del Intermediario 24b (542 mg, 3,17 mmol) y 4-piperidin-etanol (1,54 g, 11,9 mmol) en DMA (10 mL) se calentó en el microondas a 170°C durante 3 h. La mezcla enfriada se aplicó a un cartucho SCX-2 (50 g), lavando con metanol y luego eluyendo los componentes básicos con amoníaco en metanol 0,4 – 2 M. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-20% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título como un sólido color marrón pálido (324 mg, 41%). LCMS (Método 3): Rt 2,28 min, m/z 265 [MH^+].

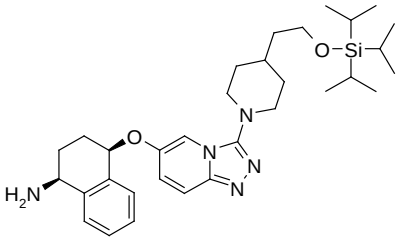
b. 6-fluoro-3-(4-triisopropilsilaniloxietil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermediario 66b)



A una solución del Intermediario 66a (319 mg, 1,21 mmol) y Et_3N (252 µL, 1,82 mmol) en DCM (10 mL) se agregó sulfonato de triisopropilsililtrifluorometano (319 µL,

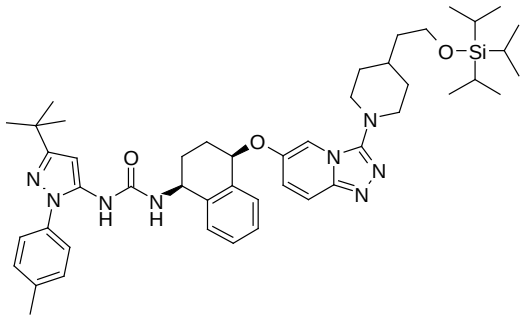
1,45 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título como un sólido anaranjado (465 mg, 92%). LCMS (Método 3): Rt 5,35 min, m/z 421 [MH^+].

c. (1S,4R)-4-[3-(4-Triisopropilsilaniloxietil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 66c)



A una solución del Intermediario A (122 mg, 0,75 mmol) en DMF (3 mL) se agregó NaH (dispersión al 60% en aceite, 60 mg, 1,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 min. Una solución del Intermediario 66b (315 mg, 0,75 mmol) en DMF (2,5 mL) se agregó y la mezcla se agitó a 60°C durante 1,5 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM (5 × 25 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-14% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título como una goma color marrón oscuro (180 mg, 42%). LCMS (Método 3): Rt 3,35 min, m/z 564 [MH^+].

d. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-triisopropilsilaniloxietil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Intermediario 66d)



Una mezcla del Intermediario 66c (178 mg, 0,316 mmol) y 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 128 mg, 0,316 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y DIPEA (83 µL, 0,474 mmol) se agitó a 95°C durante 4 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título como una espuma color marrón (208 mg, 81%). LCMS (Método 3): Rt 5,96 min, m/z 819 [MH^+].

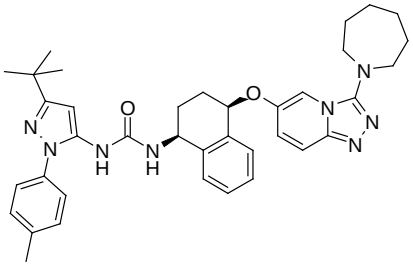
e. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-hidroxietil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Ejemplo 66)

Una solución del Intermediario 66d (207 mg, 0,253 mmol) y TBAF (1M en THF, 0,303 mL, 0,303 mmol) en THF (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2,25 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM (4 × 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-15% MeOH en DCM, para dar el producto. Éste se purificó adicionalmente mediante HPLC (columna C18 X-select, 30-98% MeCN en H_2O, 0,1% de ácido fórmico) para dar el compuesto del título como un polvo blancuzco después del secado por congelamiento (114 mg, 68%). LCMS (Método 5): Rt 4,29 min, m/z 663,3 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,38-1,51 (4H, m), 1,57-1,68 (1H, m), 1,72-1,97 (4H, m), 1,99-2,16 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,85-2,95 (2H, m), 3,30-

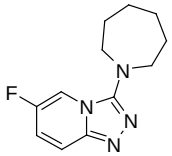
3,52 (4H, m, bajo señal de agua), 4,38 (1H, s), 4,77-4,85 (1H, m), 5,55 (1H, t, J 4,3), 6,32 (1H, s), 7,09 (1H, d, J 8,6), 7,16 (1H, dd, J 9,9, 2,2), 7,26-7,40 (8H, m), 7,61 (1H, d, J 9,9), 7,65 (1H, d, J 1,4), 8,06 (1H, s).

Ejemplo 67

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

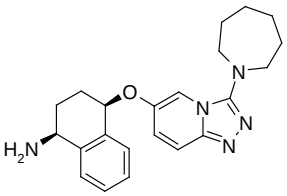


a. 6-fluoro-3-azepan-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermediario 67a)



Una solución del Intermediario 24b (451 mg, 2,50 mmol) y azapano (990 mg, 10,0 mmol) en DMA (10 mL) se calentó en el microondas a 175-180°C durante 6 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-20% MeOH en DCM, para dar producto impuro. La purificación adicional por FCC, usando 0-12% MeOH en DCM, dio producto impuro. La purificación adicional por FCC, usando 0-6% MeOH en EtOAc, dio el compuesto del título como una goma color verde (260 mg, 44%). LCMS (Método 3): Rt 2,76 min, m/z 235 [MH^+].

b. (1S,4R)-4-(3-Azepan-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 67b)



A una solución del Intermediario A (137 mg, 0,84 mmol) en DMF (3 mL) se agregó NaH (dispersión al 60% en aceite, 68 mg, 1,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 min. Una solución del Intermediario 67a (197 mg, 0,84 mmol) en DMF (3 mL) se agregó y la mezcla se agitó a 60°C durante 1,25 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM (5 × 20 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-14% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título como una goma color marrón oscuro (175 mg, 55%). LCMS (Método 3): Rt 2,22 min, m/z 378 [MH^+].

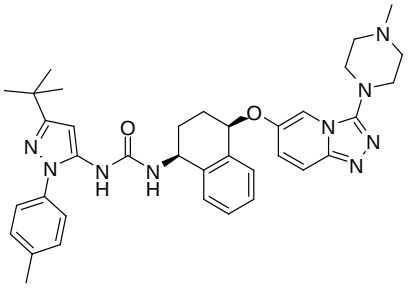
c. 1-[(1S,4R)-4-(3-Azepan-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea (Ejemplo 67)

Una solución del Intermediario 67b (173 mg, 0,458 mmol) y 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 186 mg, 0,458 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y DIPEA (122 µL, 0,700 mmol) se agitó a 95°C durante 3,5 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-14% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM. La purificación adicional por FCC, usando 0-10% MeOH en DCM, dio producto impuro. Éste se purificó adicionalmente mediante HPLC (columna C18 X-select, 30-98% MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H) para dar producto impuro. Se purificó adicionalmente mediante HPLC (columna XBridge, 35-98% MeCN en H_2O, 0,1% NH_4OH) para dar un polvo blancuzco después del secado por congelamiento (50 mg). Este material se purificó adicionalmente por MDAP (Método 7) para dar el compuesto del título como

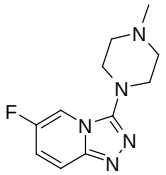
un sólido blanco (28 mg, 10%). LCMS (Método 5): Rt 4,77 min, m/z 633,2 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,64-1,71 (4H, m), 1,74-1,97 (6H, m), 1,99-2,18 (2H, m), 2,36 (3H, s), 3,38-3,43 (4H, m, bajo señal de agua), 4,77-4,85 (1H, m), 5,47 (1H, t, J 4,3), 6,32 (1H, s), 7,07-7,14 (2H, m), 7,25-7,40 (8H, m), 7,55-7,59 (2H, m), 8,06 (1H, s).

Ejemplo 68

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

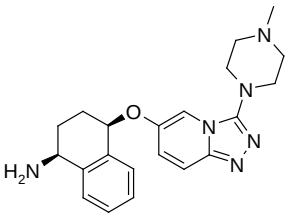


a. 6-fluoro-3-(4-metil-piperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermediario 68a)



Una solución del Intermediario 24b (451 mg, 2,50 mmol) y N-metil-piperazina (1,11 mL, 10,0 mmol) en DMA (10 mL) se calentó en el microondas a 170°C durante 8 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-20% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título como una goma anaranjada (190 mg, 32%). LCMS (Método 3): Rt 0,43 min, m/z 236 [MH^+].

b. (1S,4R)-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 68b)



A una solución del Intermediario A (125 mg, 0,766 mmol) en DMF (3 mL) se agregó NaH (dispersión al 60% en aceite, 62 mg, 1,54 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Una solución del Intermediario 68a (180 mg, 0,766 mmol) en DMF (3 mL) se agregó y la mezcla se agitó a 60°C durante 1,75 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM (5 × 25 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-20% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título como una goma color marrón pálido (225 mg, 78%). LCMS (Método 3): Rt 0,44 min, m/z 379 [MH^+].

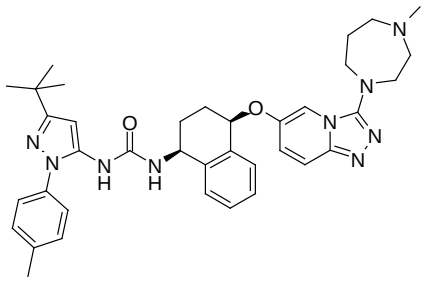
c. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}urea (Ejemplo 68)

Una solución del Intermediario 68b (215 mg, 0,560 mmol) y 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 226 mg, 0,560 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y DIPEA (146 µL, 0,840 mmol) se agitó a 65°C durante 18 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 10% MeOH en DCM, luego 0-14% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar producto impuro. La purificación adicional mediante HPLC (columna XBridge C18, 35-95% MeCN en H_2O, 0,1% NH_4OH) dio el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (205 mg, 58%). LCMS (Método 5): Rt 3,58 min, m/z 634,2 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,79-1,98 (2H, m), 1,99-2,15 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,36 (3H, s),

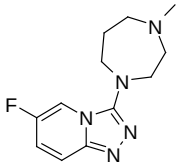
2,52-2,57 (4H, m), 3,15-3,24 (4H, m), 4,78-4,85 (1H, m), 5,56 (1H, t, J 4,4), 6,33 (1H, s), 7,07 (1H, d, J 8,6), 7,15 (1H, dd, J 9,9, 2,1), 7,26-7,40 (8H, m), 7,62 (1H, d, J 9,9), 7,68 (1H, d, J 1,8), 8,04 (1H, s).

Ejemplo 69

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}urea

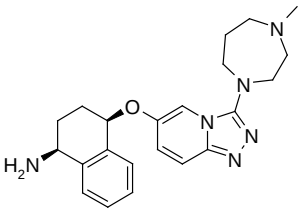


a. 6-fluoro-3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermediario 69a)



Una solución del Intermediario 24b (451 mg, 2,50 mmol) y 1-metil-[1,4]diazepano (1,14 g, 10,0 mmol) en DMA (10 mL) se calentó en el microondas a 175°C durante 6 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-20% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título como un aceite color marrón (480 mg, 77%). LCMS (Método 3): Rt 0,44 min, m/z 250 [MH^+].

b. (1S,4R)-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 69b)



A una solución del Intermediario A (183 mg, 1,12 mmol) en DMF (3 mL) se agregó NaH (dispersión al 60% en aceite, 149 mg, 2,24 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Una solución del Intermediario 69a (400 mg, 1,12 mmol) en DMF (3 mL) se agregó y la mezcla se agitó a 60°C durante 1,5 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 × 20 mL) y DCM-MeOH (4:1, 2 × 25 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-25% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título como una goma color marrón oscuro (179 mg, 41%). LCMS (Método 3): Rt 0,44 min, m/z 393 [MH^+].

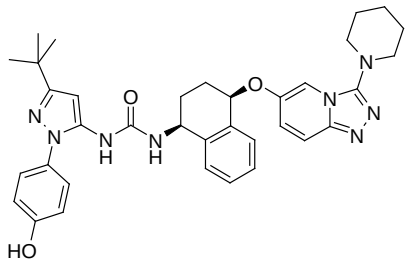
c. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}urea (Ejemplo 69)

Una solución del Intermediario 69b (170 mg, 0,43 mmol) y 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 174 mg, 0,43 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y DIPEA (113 µL, 0,65 mmol) se agitó a 65°C durante 18 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 10% MeOH en DCM, luego 0-15% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar producto impuro. La purificación adicional mediante HPLC (columna XBridge C18, 35-95% MeCN en H_2O, 0,1% NH_4OH) dio el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (186 mg, 67%). LCMS (Método 5): Rt 3,57 min, m/z 648,2 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,79-1,98 (4H, m), 2,00-2,18 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,36 (3H, s),

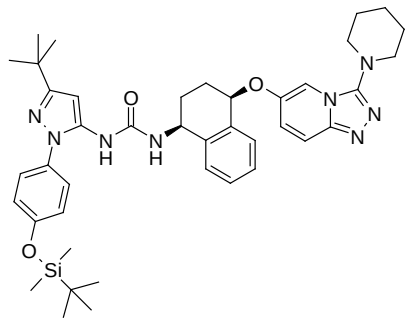
2,62-2,67 (2H, m), 2,68-2,73 (2H, m), 3,44-3,52 (4H, m), 4,78-4,85 (1H, m), 5,49 (1H, t, J 4,4), 6,32 (1H, s), 7,08 (1H, d, J 8,5), 7,11 (1H, dd, J 9,7, 2,0), 7,26-7,40 (8H, m), 7,58 (1H, d, J 9,7), 7,63 (1H, d, J 1,9), 8,03 (1H, s).

Ejemplo 70

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



a. 1-{5-tert-butil-2-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Intermediario 70a)



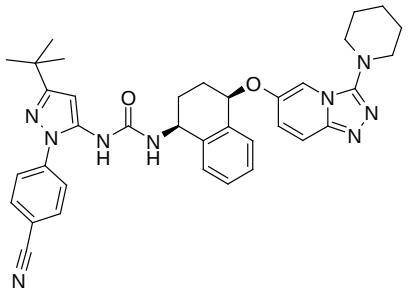
El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-tert-butil-2-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-2H-pirazol-3-ilamina (ref: US2006/035922) y el Intermediario 3c usando procedimientos análogos a los usados en la preparación del Ejemplo 30. Sólido color beige. LCMS (Método 3) Rt 4,78 min, m/z 735 [MH^+].

b. 1-[5-tert-butil-2-(4-hidroxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 70)

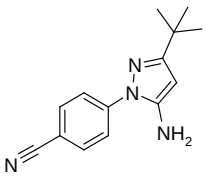
Una mezcla del Intermediario 70a (124 mg, 169 µmol) y TBAF (1M en THF, 0,34 mL, 0,34 mmol) en THF (5 mL) se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 ×). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-20% MeOH en DCM, luego se purificó adicionalmente mediante HPLC (30-98% MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H) para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (18,4 mg, 18%). LCMS (Método 5) Rt 4,22 min, m/z 621 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,25 (9H, s), 1,61 (2H, m), 1,72 (4H, m), 1,79-1,98 (2H, m), 1,99-2,15 (2H, m), 3,13 (4H, m), 4,81 (1H, m), 5,54 (1H, t, J 4,5), 6,29 (1H, s), 6,85 (2H, m), 7,09 (1H, d, J 8,7), 7,14 (1H, dd, J 9,7, 2,0), 7,20-7,39 (6H, m), 7,59-7,64 (2H, m), 7,95 (1H, s), 9,77 (1H, br s).

Ejemplo 71

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



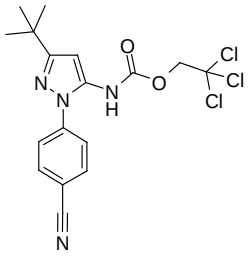
a. 4-(5-Amino-3-tert-butil-pirazol-1-il)-benzonitrilo (Intermediario 71a)



Una suspensión color crema de clorhidrato de 4-cianofenilhidrazina (1,70 g, 10,0 mmol) y 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (1,31 g, 10,5 mmol) en EtOH (25 mL) se agitó a reflujo durante 4 h, luego a temperatura ambiente durante 64 h, y nuevamente a reflujo durante 24 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío, y se

particionó entre agua (50 mL) y EtOAc (75 mL). Los materiales orgánicos se lavaron con salmuera (50 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido anaranjado (2,28 g, 95%). LCMS (Método 3): Rt 3,45 min, m/z 241 [MH^+].

b. 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido [5-tert-butil-2-(4-ciano-fenil)-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Intermediario 71b)



A una suspensión del Intermediario 71a (2,28 g, 9,49 mmol) en EtOAc (25 mL) y NaOH acuoso (1M, 23,7 mL, 23,7 mmol) se agregó 2,2,2-cloroformiato de tricloroetilo (1,57 mL, 11,4 mmol) por goteo a lo largo de 2 min. Se formó un precipitado que se redisolvió luego de 15 min, luego la solución anaranjada se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. Se agregó 2,2,2-cloroformiato de tricloroetilo (0,391 mL, 2,85 mmol) y la mezcla anaranjada se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 mL). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite color rojo anaranjado. La recristalización desde ciclohexano dio un sólido blanco opaco (3,12 g, 79%). LCMS (Método 3): Rt 4,46 min, m/z 415, 417 [MH^+].

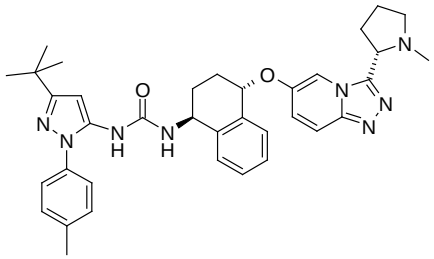
c. 1-[5-tert-butil-2-(4-ciano-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 71)

Una solución marrón del Intermediario 71b (114 mg, 0,275 mmol), el Intermediario 3c (91,0 mg, 0,250 mmol) y DIPEA (0,054 mL, 0,313 mmol) en dioxano (3 mL) se

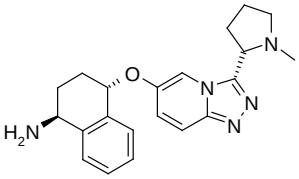
agitó a 60°C durante 16 h. La solución enfriada se concentró al vacío, el residuo se suspendió en agua (4 mL) y se extrajo con DCM (2 × 4 mL). Los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío. La purificación por FCC, usando 3% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio un sólido color amarillo pálido (99,5 mg, 63%). LCMS (Método 5): Rt 4,63 min, m/z 630 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,29 (9H, s), 1,60-1,64 (2H, m), 1,70-1,76 (4H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 1,99-2,07 (1H, m), 2,11-2,18 (1H, m), 3,14 (4H, t, J 5,2), 4,79 (1H, m), 5,54 (1H, t, J 4,3), 6,38 (1H, s), 7,12 (1H, d, J 8,6), 7,16 (1H, dd, J 9,8, 2,2), 7,25 (1H, d, J 7,7), 7,27-7,37 (2H, m), 7,39 (1H, d, J 7,6), 7,60-7,63 (2H, m), 7,78 (2H, d, J 8,6), 7,98 (2H, d, J 8,6), 8,30 (1H, s).

Ejemplo 72

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



a. (1S,4S)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina. (Intermediario 72a)



A una solución del Intermediario B (179 mg, 1,10 mmol) en DMF seco (2,5 mL) se agregó NaH (60% en aceite mineral, 333 mg, 5,00 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. El Intermediario 5b (220 mg, 1,00 mmol) en DMF (2,5 mL) luego

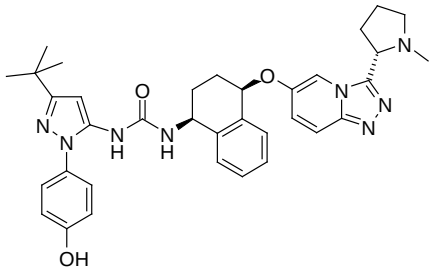
se agregó y la mezcla se calentó a 60°C durante 1 h. Luego de enfriar, la mezcla color marrón oscuro resultante se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% MeOH en DCM, para dar un residuo. La purificación por FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título como polvo color marrón claro después del secado por congelamiento (224 mg, 61%). LCMS (Método 3): Rt 1,34 min, m/z 364 [MH^+].

b. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4S)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Ejemplo 72)

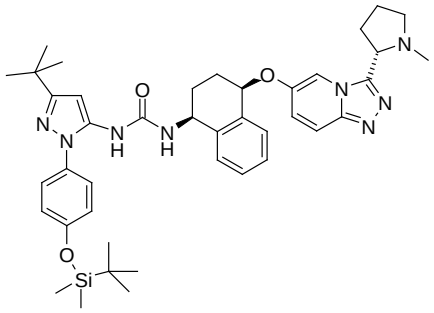
Una solución agitada del Intermediario 72a (219 mg, 0,60 mmol) y 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido 5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 269 mg, 0,66 mmol) y DIPEA (317 µL, 1,14 mmol) en THF (6 mL) se calentó a reflujo durante 23 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-5% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar producto impuro. Este residuo se purificó adicionalmente mediante HPLC (columna ChiralPak IC, 50% IPA en heptanos) para dar el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (225 mg, 60%). LCMS (Método 5): Rt 3,65 min, m/z 619 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,26 (9H, s), 1,74 (1H, m), 1,93-1,99 (3H, m), 2,08 (3H, s), 2,13-2,20 (4H, m), 2,32 (1H, m), 2,36 (3H, s), 3,14 (1H, td, J 8,1, 2,5), 3,95 (1H, t, J 8,1), 4,90 (1H, m), 5,48 (1H, t, J 4,0), 6,32 (1H, s), 7,00 (1H, d, J 8,2), 7,33-7,45 (9H, m), 7,74 (1H, dd, J 9,9, 0,8), 7,98 (1H, s), 8,24 (1H, d, J 2,1).

Ejemplo 73

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



a. 1-{5-tert-butil-2-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Intermediario 73a)



El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-tert-butil-2-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-2H-pirazol-3-ilamina (ref: US2006/035922) y el Intermediario 5c usando procedimientos análogos a los usados en la preparación del Ejemplo 30. Polvo amarillo. LCMS (Método 3): Rt 3,59 min, m/z 735 [MH^+].

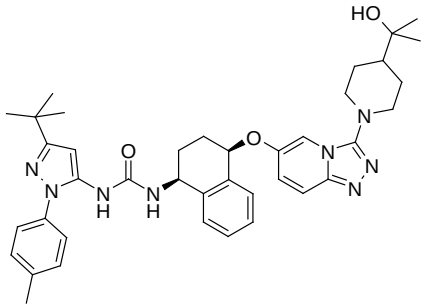
b. 1-[5-tert-butil-2-(4-hidroxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Ejemplo 73)

Una solución del Intermediario 73a (160 mg, 0,21 mmol) y TBAF (1M en THF, 0,26 mL, 0,26 mmol) en THF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 × 20 mL). Los materiales orgánicos

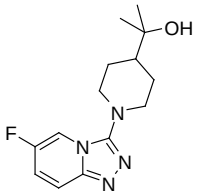
combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-5% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (107 mg, 79%). LCMS (Método 5): Rt 3,24 min, m/z 621 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,26 (9H, s), 1,81-2,25 (11H, m), 2,34-2,36 (1H, m), 3,12-3,14 (1H, m), 3,99 (1H, t, J 8,2), 4,81-4,84 (1H, m), 5,39 (1H, t, J 4,3), 6,29 (1H, s), 6,85-6,88 (2H, m), 7,09 (1H, d, J 8,6), 7,28-7,39 (7H, m), 7,75 (1H, dd, J 9,9, 0,8), 7,92 (1H, s), 8,24 (1H, d, J 2,1), 9,72 (1H, s).

Ejemplo 74

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-{3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea



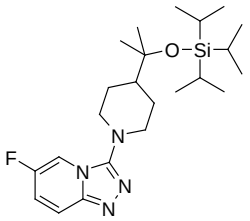
a. 2-[1-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-piperidin-4-il]-propan-2-ol (Intermediario 74a)



Una solución marrón del Intermediario 24b (666 mg, 3,88 mmol) y 2-piperidinilpropan-2-ol (TCI, 1,39 g, 9,71 mmol) en DMA (10 mL) se irradió a 175°C durante 3 h en el microondas. La solución enfriada se concentró al vacío, se suspendió en agua (10 mL) y salmuera (10 mL), luego se extrajo con DCM (2 × 20 mL). Los

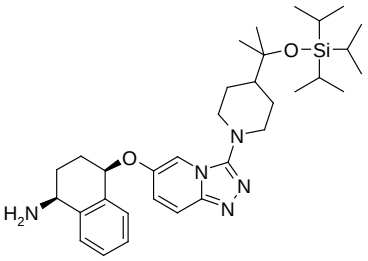
materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para dar un aceite color marrón (1,3 g). La purificación por FCC, usando 5% MeOH en DCM, dio el compuesto del título como un sólido color amarillo pálido (484 mg, 45%). LCMS (Método 3): Rt 2,42 min, m/z 279 [MH^+].

b. 6-fluoro-3-[4-(1-metil-1-triisopropilsilaniloxi-etil)-piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermediario 74b)



Una solución del Intermediario 74a (480 mg, 1,72 mmol), trifluorometansulfonato de triisopropilsililo (0,579 mL, 2,16 mmol) y Et_3N (0,361 mL, 2,59 mmol) en DCM seco (5 mL) bajo N_2 se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego se agregaron Et_3N (0,361 mL, 2,59 mmol) y trifluorometansulfonato de triisopropilsililo (0,579 mL, 2,16 mmol) y la solución anaranjada se agitó a reflujo durante 3 h. A la solución enfriada, se agregó agua (5 mL) y la mezcla se agitó. La fase acuosa se extrajo con DCM (5 mL), luego los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para dar un aceite color anaranjado. La purificación por FCC, usando 1-3% MeOH en DCM, dio el compuesto del título como un sólido color amarillo pálido (592 mg, 79%). LCMS (Método 3): Rt 5,66 min, m/z 435 [MH^+].

c. (1S,4R)-4-{3-[4-(1-metil-1-triisopropilsilaniloxi-etil)-piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 74c)



A una solución del Intermediario A (129 mg, 0,788 mmol) en DMF seco (2 mL) a temperatura ambiente bajo Ar se agregó NaH (dispersión al 60% en aceite, 45,0 mg, 1,13 mmol) (precaución: evolución de gas) y la solución opaca color marrón resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Se agregó una solución del Intermediario 74b (326 mg, 0,750 mmol) en DMF seco (2 mL) y la solución color marrón oscuro resultante se agitó a 60°C durante 2,5 h. La solución se concentró al vacío, se redisolvió en MeOH (2 mL) y AcOH (0,100 mL), se aplicó a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH (100 mL). El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M (75 mL). La concentración al vacío dio un aceite viscoso color marrón oscuro. La purificación por FCC, usando 1-6% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título como un aceite viscoso marrón (131 mg, 30%). LCMS (Método 3): Rt 3,53 min, m/z 578 [MH^+].

d. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-{3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 74)

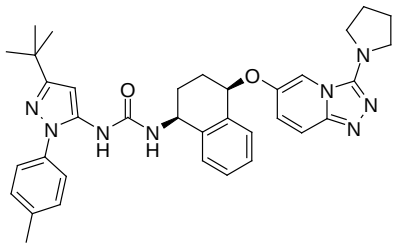
Una solución marrón de 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 89,6 mg, 0,221 mmol), el Intermediario 74c (128 mg, 0,221 mmol) y DIPEA (0,048 mL, 0,277 mmol) en dioxano (3 mL) se agitó a 60°C durante 16 h, y a 80°C durante 6 h. La solución enfriada se concentró al vacío, se suspendió en agua (4 mL) y se extrajo con DCM (2 × 4 mL). Los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita

hidrofóbica y se concentró al vacío para dar un aceite viscoso marrón. La purificación por FCC, usando 1-4% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM) dio 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-{3-[4-(1-metil-1-triisopropilsilaniloxi-etil)-piperidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea como un sólido color amarillo (125 mg).

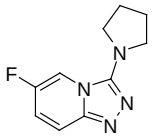
El sólido se disolvió en THF (3 mL), se trató con TBAF (1M en THF, 0,161 mL, 0,161 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego a reflujo durante 1 h. La solución se enfrió a ~40°C, luego se agregó TBAF (1M en THF, 0,161 mL, 0,161 mmol) y la solución se agitó a reflujo durante 16 h. La solución enfriada se concentró al vacío, se suspendió en agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc-MeOH (19:1, 2 × 10 mL). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo color verde oscuro. La purificación por FCC, usando 2-7% MeOH en DCM, dio el compuesto del título como un sólido color amarillo pálido (60,6 mg, 41%). LCMS (Método 5): Rt 4,42 min, m/z 677 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,09 (6H, s), 1,27 (9H, s), 1,37-1,44 (1H, m), 1,49-1,61 (2H, m), 1,80 (2H, d, J 12,6), 1,83-1,96 (2H, m), 2,01-2,10 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,81-2,90 (2H, m), 3,49 (2H, t, J 11,2), 4,16 (1H, s), 4,81 (1H, td, J 8,5, 5,5), 5,56 (1H, t, J 4,4), 6,32 (1H, s), 7,08 (1H, d, J 8,6), 7,14 (1H, dd, J 9,9, 2,1), 7,27-7,40 (8H, m), 7,61 (1H, d, J 9,9), 7,66 (1H, d, J 2,0), 8,04 (1H, s).

Ejemplo 75

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

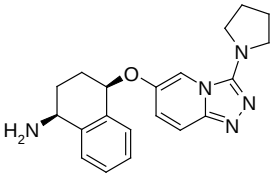


a. 6-fluoro-3-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermediario 75a)



Una mezcla del Intermediario 24b (515 mg, 3,00 mmol), pirrolidina (0,85 g, 12,0 mmol) y DMA (10 mL) se calentó a 175°C durante 4 h usando irradiación de microondas. Luego de enfriar, el solvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó por FCC, usando 0 a 15% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título como una goma color marrón (285 mg, 26%). LCMS (Método 3): Rt 1,95 min, m/z 207 [MH^+].

b. (1S,4R)-4-(3-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 75b)



El Intermediario A (222 mg, 1,36 mmol) se agregó a una mezcla de NaH (60% en aceite mineral, 163 mg, 4,08 mmol) en DMF (15 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. El Intermediario 75a (280 mg, 1,36 mmol) luego se agregó y la mezcla resultante se calentó a 60°C durante 1 h. Luego de enfriar, la reacción se detuvo con solución acuosa saturada de NH_4Cl. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante

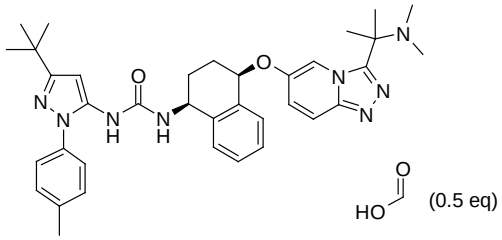
FCC, usando 0 a 15% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título como un sólido color marrón (65,0 mg, 14%). LCMS (Método 3): Rt 1,89 min, m/z 350 [MH^+].

c. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 75)

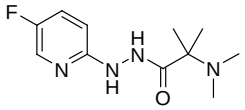
Una mezcla del Intermediario 75b (62,0 mg, 0,18 mmol), 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 78,9 mg, 0,195 mmol), DIPEA (46,3 µL, 0,27 mmol) y 1,4-dioxano (2,5 mL) se calentó a 60°C durante 18 h. Luego de enfriar, el solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% MeOH en DCM, luego se purificó adicionalmente mediante HPLC (30-98% MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H) para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (22 mg, 20%). LCMS (Método 5) Rt 4,30 min, m/z 605 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,79-2,15 (8H, m), 2,36 (3H, s), 3,49 (4H, m), 4,81 (1H, m), 5,51 (1H, t, J 4,5), 6,30 (1H, s), 7,03 (1H, dd, J 10,1, 2,2), 7,09 (1H, d, J 8,5), 7,25-7,40 (8H, m), 7,51 (1H, m), 7,83 (1H, m), 8,07 (1H, s).

<u>Ejemplo 76</u>

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

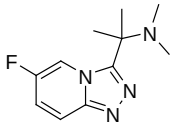


a. *N*'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida de ácido 2-dimetilamino-2-metil-propiónico (Intermediario 76a)



A una solución de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (200 mg, 1,57 mmol) en DMF (10,0 mL) se agregó ácido 2-dimetilamino-2-metil-propiónico (206 mg, 1,57 mmol), EDC (332 mg, 1,73 mmol) y HOBt.H_2O (21,0 mg, 0,16 mmol). La reacción se agitó durante la noche y luego se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título (195 mg, 51%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 1,25 (6H, s), 2,28 (6H, s), 6,44 (1H, br s), 6,62 (1H, dd, J 9,1, 3,6), 7,27 (1H, ddd, J 9,1, 8,0, 3,1), 8,03 (1H, d, J 2,9), 9,04 (1H, br s).

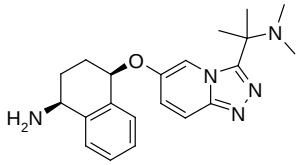
b. [1-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)-1-metil-etil]-dimetil-amina (Intermediario 76b)



A una solución del Intermediario 76a (195 mg, 0,81 mmol), Ph_3P (426 mg, 1,62 mmol) y Et_3N (452 μL, 3,25 mmol) en THF (9,00 mL) a 0°C se agregó hexacloroetano (385 mg, 1,62 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se cargó en un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH y se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La reacción mostró una conversión del 50% por lo que se volvió a someter a las condiciones de reacción durante

la noche a 50°C. La preparación y los procedimientos de purificación se repitieron para dar el compuesto del título (153 mg, 85%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 1,60 (6H, s), 2,20 (6H, s), 7,16 (1H, ddd, J 9,9, 7,4, 2,4), 7,71 (1H, ddd, J 9,9, 5,0, 0,8), 8,89 (1H, ddd, J 4,4, 2,4, 0,8).

c. (1*S*,4*R*)-4-[3-(1-dimetilamino-1-metil-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 76c)



A una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 112 mg, 2,80 mmol) en DMF (2,50 mL) se agregó el Intermediario A (114 mg, 0,70 mmol) y la reacción se agitó durante 20 min. El Intermediario 76b (153 mg, 0,70 mmol) se agregó en DMF (2,50 mL) y la reacción se calentó a 60°C durante 1 h. La reacción se enfrió y se detuvo mediante la adición por goteo de metanol, antes de eluirse con metanol y se cargó en un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 2-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título (120 mg, 47%). LCMS (Método 4): Rt 0,31, m/z 366 [MH^+].

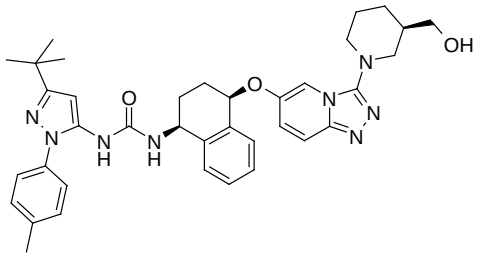
d. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-(1-dimetilamino-1-metil-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato parcial (Ejemplo 76)

A una solución del Intermediario 76c (120 mg, 0,33 mmol) en 1,4-dioxano (3,00 mL) se agregó DIPEA (117 μL, 0,66 mmol) y 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 133 mg, 0,33 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante la noche y luego se enfrió y se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc

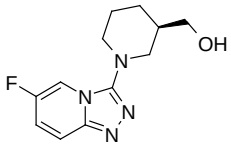
(3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-8% MeOH en DCM. La purificación adicional mediante HPLC (columna C18 X-select, 25-60% MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H) dio el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (21 mg, 10%). LCMS (Método 5): Rt 3,86 min, m/z 621,1 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,55 (3H, s), 1,56 (3H, s), 1,88-2,04 (2H, m), 2,10 (1H, m), 2,17 (6H, s), 2,26 (1H, m), 2,38 (3H, s), 4,90 (1H, dd, J 5,7, 8,7), 5,30 (1H, t, J 4,1), 6,33 (1H, s), 7,20-7,36 (9H, m), 7,60-7,64 (1H, d, J 9,9), 8,51 (0,5H, br s), 8,66 (1H, d, J 1,9).

Ejemplo 77

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



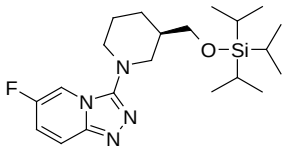
a. [(R)-1-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-piperidin-3-il]-metanol (Intermediario 77a)



Una solución marrón del Intermediario 24b (565 mg, 3,29 mmol) y R-3-hidroximetilpiperidina (Chess GmbH, 948 mg, 8,23 mmol) en DMA (10 mL) se irradió a 175°C durante 3 h en el microondas. La solución enfriada se concentró al vacío, se suspendió en agua (10 mL) y salmuera (10 mL), y luego se extrajo con DCM (2 × 20

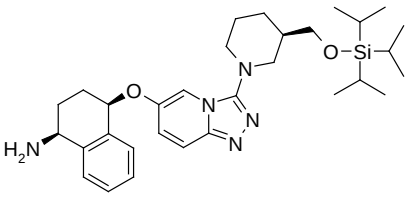
mL). Los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para dar un aceite color marrón. La purificación por FCC, usando 4-5% MeOH en DCM, dio el compuesto del título como un aceite viscoso color amarillo (237 mg, 29%). LCMS (Método 3): Rt 2,11 min, m/z 251 [MH^+].

b. 6-fluoro-3-((R)-3-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermediario 77b)



A una solución del Intermediario 77a (233 mg, 0,931 mmol) y Et_3N (0,195 mL, 1,40 mmol) en DCM seco (5 mL) a temperatura ambiente bajo N_2, se agregó trifluorometansulfonato de triisopropilsililo (0,313 mL, 1,16 mmol) y la solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó agua (5 mL) y la mezcla se agitó. La fase acuosa se extrajo con DCM (5 mL), luego los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para dar un aceite amarillo. La purificación por FCC, usando 1-5% MeOH en DCM, dio el compuesto del título como un aceite color amarillo (333 mg, 88%). LCMS (Método 3): Rt 5,23 min, m/z 407 [MH^+].

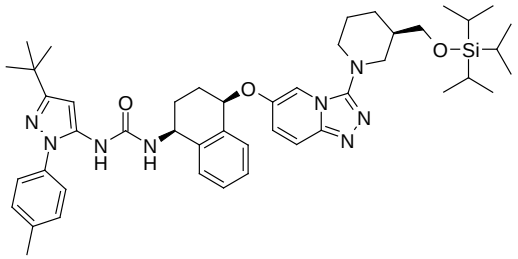
c. (1S,4R)-4-[3-((R)-3-Triisopropilsilaniloximetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 77c)



A una solución del Intermediario A (140 mg, 0,860 mmol) en DMF seco (2 mL) a temperatura ambiente bajo Ar se agregó NaH (dispersión al 60% en aceite, 49,0 mg,

1,23 mmol) (precaución: evolución de gas) y la suspensión marrón resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Una solución del Intermediario 77b (333 mg, 0,819 mmol) en DMF seco (2 mL) se agregó y la solución color marrón oscuro resultante se agitó a 60°C bajo Ar durante 2,5 h. La solución se concentró al vacío, se redisolvió en MeOH (2 mL) y AcOH (0,100 mL), luego se aplicó a un cartucho SCX-2, y se lavó con MeOH (100 ml). El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M (75 mL). La concentración al vacío dio un aceite viscoso color marrón oscuro. La purificación por FCC, usando 2-7% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título como un aceite viscoso color marrón amarillento (257 mg, 57%). LCMS (Método 3): Rt 3,27 min, m/z 550 [MH^+].

d. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-triisopropilsilaniloxi-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Intermediario 77d)



Una solución color marrón anaranjado de 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 103 mg, 0,255 mmol), el Intermediario 77c (140 mg, 0,255 mmol) y DIPEA (0,055 mL, en dioxano (3 mL) se agitó a 60°C durante 16 h y luego a 80°C durante 2 h. La solución enfriada se concentró al vacío, se suspendió en agua (4 mL) y se extrajo con DCM (2 × 4 mL). Los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío hasta ~0,5 mL de volumen. La purificación por

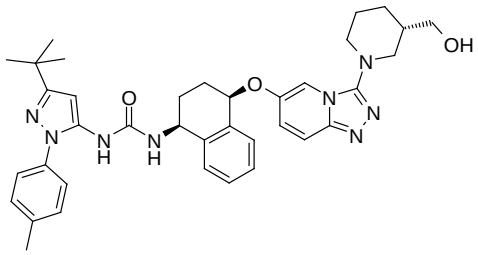
FCC, usando 2-3% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título como un sólido color amarillo (136 mg, 66%). LCMS (Método 3): Rt 5,65 min, m/z 805 [MH^+].

e. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-hidroximetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Ejemplo 77)

Una solución marrón del Intermediario 77d (135 mg, 0,168 mmol) y TBAF (1M en THF, 0,184 mL, 0,184 mmol) en THF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se concentró al vacío, se suspendió en agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc-MeOH (19:1, 2 × 10 mL). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido color marrón. La purificación por FCC, usando 5-9% MeOH en DCM, dio un sólido color marrón pálido. La purificación adicional mediante HPLC (columna XBridge C18, 25-75% MeCN en H_2O, 0,1% NH_4OH) dio el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (63,9 mg, 59%). LCMS (Método 5): Rt 4,33 min, m/z 649 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9 H, s), 1,29-1,35 (1H, m), 1,71-1,77 (3H, m), 1,82-1,96 (3H, m), 2,01-2,17 (2H, m), 2,36 (3H, s), 3,02-3,07 (2H, m), 3,20 (1H, dd, J 11,9, 3,3), 3,25-3,28 (1H, m), 3,42 (1H, dt, J 10,5, 5,0), 3,52-3,58 (1H, m), 4,69 (1H, t, J 5,1), 4,81 (1H, td, J 8,6, 5,4), 5,48 (1H, t, J 4,3), 6,32 (1H, s), 7,09 (1H, d, J 8,3), 7,12 (1H, dd, J 9,9, 2,1), 7,27-7,39 (8H, m), 7,60 (1H, d, J 9,9), 7,80 (1H, d, J 2,1), 8,04 (1H, s).

Ejemplo 78

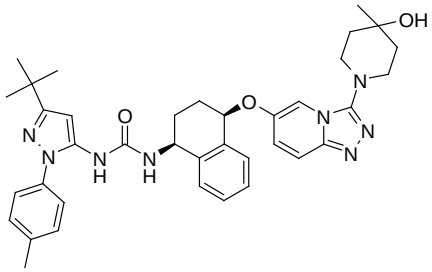
1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-hidroximetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea



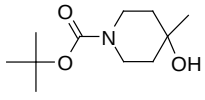
El compuesto del título se preparó comenzando con (S)-3-hidroximetilpiperidina (Chess GmbH) usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 77. LCMS (Método 5): Rt 4,33 min, m/z 649 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,27 (1H, m), 1,69-1,79 (3H, m), 1,82-1,96 (3H, m), 2,03-2,14 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,96 (1H, dd, J 11,9, 8,2), 3,02-3,08 (1H, m), 3,24 (1H, dd, J 11,9, 3,3), 3,29 (1H, m), 3,43 (1H, dt, J 10,6, 5,1), 3,47-3,54 (1H, m), 4,65 (1H, t, J 5,2), 4,81 (1H, td, J 8,5, 5,4), 5,50 (1H, t, J 4,4), 6,32 (1H, s), 7,09 (1H, d, J 8,5), 7,13 (1H, dd, J 9,9, 2,1), 7,27-7,40 (8H, m), 7,60 (1H, d, J 9,9), 7,78 (1H, s), 8,05 (1H, s).

Ejemplo 79

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

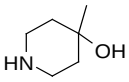


a. tert-butiléster de ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico (Intermediario 79a)



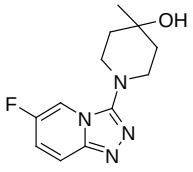
A una solución de 1-Boc-4-piperidona (10,0 g, 50,0 mmol) en éter dietílico (100 mL) a 0°C se agregó bromuro de metilmagnesio (3,0 M en Et_2O, 22,3 mL, 67,0 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de +10°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se detuvo mediante la adición de solución acuosa saturada de NH_4Cl, luego la mezcla se extrajo con éter dietílico (2 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-100% EtOAc en ciclohexano, para dar el compuesto del título (6,76 g, 62%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,26 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,48-1,62 (4H, m), 3,15-3,32 (2H, m), 3,70 (2H, d, J 12,5).

b. 4-metil-piperidin-4-ol (Intermediario 79b)



Una solución del Intermediario 79a (5,50 g, 25,6 mmol) en TFA (20 mL) y DCM (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se aplicó un cartucho SCX-2s (2 × 70 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio el compuesto del título (3,19 g, 99%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,24 (3H, s), 1,51-1,61 (4H, m), 2,75-2,87 (2H, m), 2,89-3,02 (2H, m).

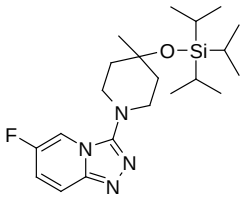
c. 1-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-4-metil-piperidin-4-ol (Intermediario 79c)



Una mezcla del Intermediario 24b (400 mg, 2,32 mmol) y el Intermediario 79b (1,33 g, 11,6 mmol) en NPF (5 mL) se calentó en el microondas a 170°C durante 3 h.

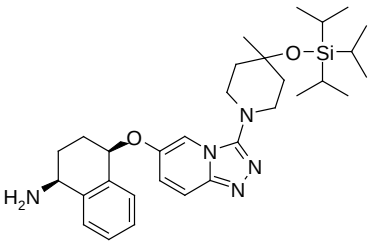
La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (25 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 0-8% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título (190 mg, 32%). LCMS (Método 1): Rt 2,01 min, m/z 251 [MH^+].

d. 6-fluoro-3-(4-metil-4-triisopropilsilaniloxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermediario 79d)



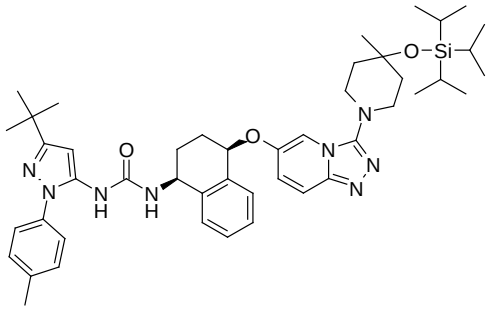
Se agregó trifluorometansulfonato de triisopropilsililo (550 mg, 1,81 mmol) a una solución del Intermediario 79c (150 mg, 0,60 mmol) y Et_3N (242 mg, 2,40 mmol) en DCM (5 mL) y la mezcla se agitó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 mL), se lavó con agua (2 ×), salmuera, se secó ($MgSO_4$), y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título (235 mg, 96%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,00-1,20 (21H, m), 1,40 (3H, s), 1,76-1,93 (4H, m), 3,18-3,29 (2H, m), 3,44-3,58 (2H, m), 7,03-7,12 (1H, m), 7,58-7,69 (2H, m).

e. (1S,4R)-4-[3-(4-metil-4-triisopropilsilaniloxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 79e)



A una solución del Intermediario A (111 mg, 0,680 mmol) en DMF (2 mL) se agregó NaH (60% en aceite, 68 mg, 1,70 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, antes de agregar el Intermediario 79d (230 mg, 0,566 mmol). Esta mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua (2 ×), salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título (160 mg, 51%). LCMS (Método 1): Rt 3,06 min, m/z 550 [MH^+].

f. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-metil-4-triisopropilsilaniloxi-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Intermediario 79f)



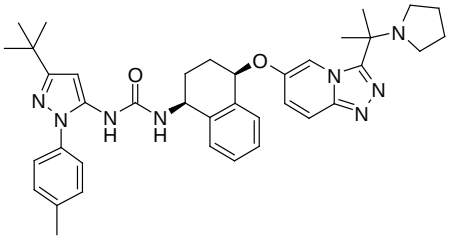
Una solución del Intermediario 79e (160 mg, 0,291 mmol), 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 176 mg, 0,437 mmol) y DIPEA (150 mg, 1,16 mmol) en DMF (4 mL) se agitó a 50°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (2 ×), salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título (210 mg, 93%). LCMS (Método 4): Rt 5,32 min, m/z 805 [MH^+].

g. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Ejemplo 79)

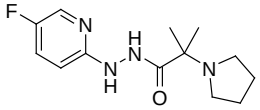
A una solución del Intermediario 79f (210 mg, 0,260 mmol) en THF (4 mL) a -30°C se agregó TBAF (1M en THF, 390 µL, 0,390 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (10 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, seguida por recristalización desde EtOAc en ebullición (~40 mL) dio el compuesto del título como un polvo blanco (67 mg, 40%). LCMS (Método 5): Rt 4,31 min, m/z 649,1 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH): 1,30 (3H, s), 1,33 (9H, s), 1,71-1,77 (2H, m), 1,84-1,93 (2H, m), 1,95-2,17 (3H, m), 2,25-2,32 (1H, m), 2,41 (3H, s), 3,20-3,28 (2H, m), 3,36-3,45 (2H, m), 4,72-4,92 (1H, m), 5,47 (1H, t, J 4,4), 6,36 (1H, s), 6,88 (1H, d, J 9,3), 7,21-7,40 (8H, m), 7,58 (1H, d, J 9,7), 7,62 (1H, d, J 1,7).

Ejemplo 80

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

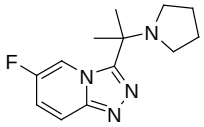


a. *N*'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida de ácido 2-metil-2-pirrolidin-1-il-propiónico (Intermediario 80a)



A una solución de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (200 mg, 1,57 mmol) en DMF (10,0 mL) se agregó ácido 2-metil-2-pirrolidin-1-il-propiónico (246 mg, 1,57 mmol), EDC (332 mg, 1,73 mmol) y HOBt.H_2O (21,0 mg, 0,16 mmol). La reacción se agitó durante la noche y luego se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título (260 mg, 62%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 1,30 (6H, s), 1,76-1,84 (4H, m), 2,64-2,72 (4H, m), 6,46 (1H, br s), 6,62 (1H, dd, J 9,0, 3,6), 7,28 (1H, ddd, J 9,0, 8,0, 2,9), 8,03 (1H, d, J 2,9), 9,06 (1H, br s).

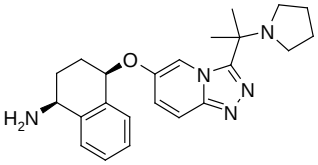
b. 6-fluoro-3-(1-metil-1-pirrolidin-1-il-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (Intermediario 80b)



A una solución del Intermediario 80a (260 mg, 0,98 mmol), Ph_3P (511 mg, 1,95 mmol) y Et_3N (544 μL, 3,91 mmol) en THF (10,0 mL) a 0°C se agregó hexacloroetano (462 mg, 1,95 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se colocó en MeOH y se cargó en un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH y se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La reacción mostró una conversión del 50% por lo que se volvió a someter a las condiciones de reacción durante la noche a 50°C. La preparación y los procedimientos de purificación se repitieron para dar el compuesto del título (209 mg, 86%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 1,64 (6H, s),

1,74-1,82 (4H, m), 2,52-2,57 (4H, m), 7,16 (1H, ddd, J 9,8, 7,4, 2,3), 7,69 (1H, m), 8,93 (1H, ddd, J 4,5, 2,3, 0,7).

c. (1*S*,4*R*)-4-[3-(1-metil-1-pirrolidin-1-il-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 80c)



A una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 135 mg, 3,37 mmol) en DMF (4,50 mL) se agregó el Intermediario A (137 mg, 0,84 mmol) y la reacción se agitó durante 20 min. El Intermediario 80b (209 mg, 0,84 mmol) se agregó en DMF (1,50 mL) y la reacción se calentó a 60°C durante 1 h. La reacción se enfrió y se detuvo mediante la adición por goteo de metanol, antes de eluirse con metanol y se cargó en un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. El residuo resultante se purificó mediante FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título (180 mg, 55%). LCMS (Método 4): Rt 0,31, m/z 392,2 [MH^+].

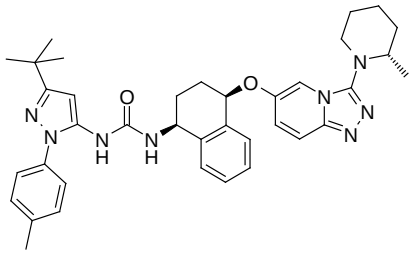
d. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-(1-metil-1-pirrolidin-1-il-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Ejemplo 80)

A una solución del Intermediario 80c (180 mg, 0,46 mmol) en 1,4-dioxano (5,00 mL) se agregó DIPEA (160 μL, 0,92 mmol) y 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 185 mg, 0,46 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante la noche y luego se enfrió y se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-8% MeOH

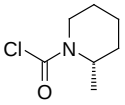
en DCM. La purificación adicional mediante HPLC (columna C18 X-select, 10-98% MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H) dio el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (58 mg, 20%). LCMS (Método 5): Rt 3,84 min, m/z 647,2 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,60 (6H, s), 1,70-1,76 (4H, m), 1,86-2,06 (2H, m), 2,11 (1H, m), 2,20 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,45-2,52 (2H, m), 2,55-2,62 (2H, m), 4,89 (1H, dd, J 5,6, 8,9), 5,29 (1H, t, J 4,2), 6,33 (1H, s), 7,20-7,36 (9H, m), 7,62 (1H, d, J 9,9), 8,77 (1H, d, J 2,0).

Ejemplo 81

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea



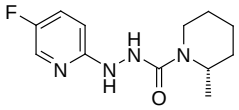
a. cloruro de (S)-2-metil-piperidin-1-carbonilo (Intermediario 81a)



A una solución color amarillo pálido de trifosgeno (742 mg, 2,50 mmol) y piridina (0,404 mL, 5,00 mmol) en DCM seco (10 mL) a 10°C bajo N_2 se agregó (S)-2-metilpiperidina (Aldrich, 0,603 mL, 5,00 mmol) cuidadosamente a lo largo de 2 min. La solución color anaranjado intenso se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, luego se agregaron piridina (0,404 mL, 5,00 mmol) y trifosgeno (742 mg, 2,50 mmol) en forma consecutiva (precaución: reacción exotérmica al agregar trifosgeno) y la solución anaranjada se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se agregó solución acuosa de

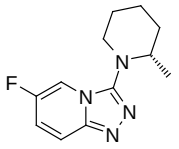
HCl (1M, 10 mL) y la mezcla se agitó enérgicamente hasta haber cesado la evolución de gas (30 min). La fase acuosa se extrajo con DCM (10 mL), luego los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un aceite color rojo oscuro (745 mg, 92%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 1,25 (3H, d, J 7,0), 1,42-1,77 (6H, m), 3,07 (1H, br s), 4,17 (1H, dd, J 13,8, 4,0), 4,62 (1H, apparent quin, J 6,3).

b. N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida de ácido (S)-2-metil-piperidin-1-carboxílico (Intermediario 81b)



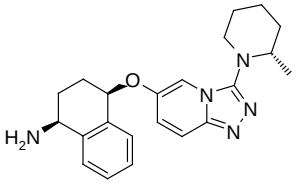
A una solución de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (582 mg, 4,58 mmol) y DIPEA (0,997 mL, 5,72 mmol) en DCM seco (20 mL) se agregó el Intermediario 81a (740 mg, 4,58 mmol) y la solución roja resultante se agitó a temperatura ambiente durante 66 h, y a reflujo durante 4 h. A la solución enfriada se agregó agua (20 mL) y la mezcla se agitó. La fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL), luego los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para dar un sólido color marrón pálido. La purificación por FCC, usando 0-5% MeOH en DCM, dio el compuesto del título como un sólido color amarillo pálido (657 mg, 57%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 1,22 (3H, d, J 6,9), 1,40-1,77 (6H, m), 2,96 (1H, td, J 13,0, 2,9), 3,85 (1H, ddd, J 13,3, 4,5, 2,2), 4,31 (1H, m), 6,50 (1H, s), 6,59 (1H, br s), 6,75 (1H, ddd, J 9,0, 3,6, 0,7), 7,27 (1H, ddd, J 9,1, 8,1, 3,1), 8,02 (1H, d, J 2,9).

c. 6-fluoro-3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermediario 81c)



A una solución del Intermediario 81b (657 mg, 2,60 mmol), Ph_3P (1,37 g, 5,21 mmol) y Et_3N (1,45 mL, 10,4 mmol) en THF (20 mL) a 0°C se agregó hexacloroetano (1,23 g, 5,21 mmol) y la suspensión amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y a reflujo durante 19 h. La solución enfriada se filtró y se concentró al vacío. El aceite marrón se disolvió nuevamente en MeOH (3 mL) y se aplicó a un cartucho SCX-2 (20 g), lavando con MeOH (100 mL). El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M (75 mL). La concentración al vacío dio un aceite color marrón. La purificación por FCC, usando 1-5% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título como un aceite color marrón (542 mg, 89%). LCMS (Método 3): Rt 3,00 min, m/z 235 [MH^+].

d. (1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 81d)



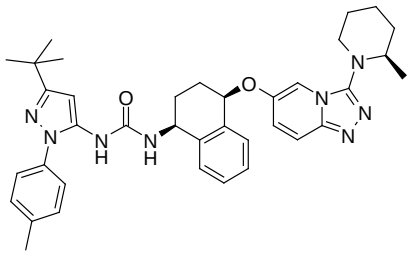
A una solución del Intermediario A (374 mg, 2,29 mmol) en DMF seco (3 mL) bajo N_2 se agregó NaH (dispersión al 60% en aceite, 183 mg, 4,58 mmol) y la solución opaca color marrón resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min (precaución: evolución de gas). Una solución del Intermediario 81c (537 mg, 2,29 mmol) en DMF seco (7 mL) se agregó y la solución color marrón oscuro se agitó a 60°C bajo N_2 durante 90 min. La solución enfriada se concentró al vacío, se redisolvió en MeOH (3 mL) y AcOH (0,10 mL) y luego se aplicó a un cartucho SCX-2 (20 g), lavando con MeOH (50 mL). El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M (50 mL). La concentración al vacío dio un sólido color marrón oscuro. La purificación por FCC, usando 2-7% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título como una

espuma color marrón pálido (505 mg, 58%). LCMS (Método 3): Rt 2,29 min, m/z 378 [MH^+].

e. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea. (Ejemplo 81)

Una solución color marrón anaranjado de 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 106 mg, 0,263 mmol), el Intermediario 81d (94,4 mg, 0,250 mmol) y DIPEA (0,054 mL, 0,313 mmol) en dioxano seco (3 mL) se agitó a 70°C durante 16 h. La solución enfriada se concentró al vacío, se suspendió en agua (5 mL) y se extrajo con DCM (2 × 5 mL). Los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para dar una goma color marrón. La purificación por FCC, usando 2-6% MeOH en DCM, dio un sólido color amarillo pálido (123 mg). La purificación adicional mediante HPLC (columna XBridge C18, 40-90% MeCN en H_2O, 0,1% NH_4OH) dio el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (72,4 mg, 46%). LCMS (Método 5): Rt 5,04 min, m/z 633 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J 6,3), 1,27 (9H, s), 1,48-1,55 (2H, m), 1,63-1,71 (2H, m), 1,75-1,97 (4H, m), 2,00-2,16 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,90 (1H, ddd, J 12,1, 9,0, 3,9), 3,16 (1H, dt, J 12,1, 4,3), 3,29 (1H, m), 4,82 (1H, td, J 8,6, 5,5), 5,51 (1H, t, J 4,4), 6,32 (1H, s), 7,08 (1H, d, J 8,6), 7,19 (1H, dd, J 9,9, 2,2), 7,25-7,38 (8H, m), 7,64 (1H, dd, J 9,8, 0,8), 7,69 (1H, d, J 2,1), 8,04 (1H, s).

Ejemplo 82

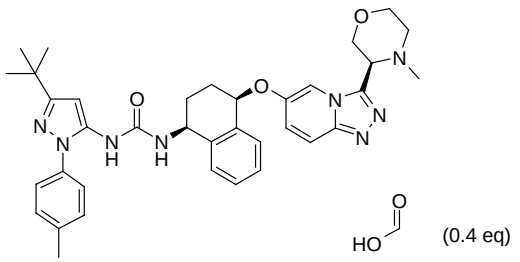


1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea

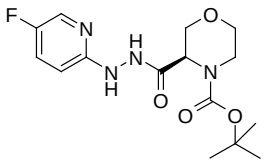
El compuesto del título se preparó comenzando con (R)-2-metilpiperidina (ABCR) usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 81. LCMS (Método 5): Rt 5,03 min, m/z 633 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,88 (3H, d, J 6,3), 1,27 (9H, s), 1,48-1,55 (2H, m), 1,65-1,71 (2H, m), 1,76-1,98 (4H, m), 2,01-2,14 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,94 (1H, ddd, J 12,2, 8,1, 4,8), 3,17 (1H, dt, J 12,1, 4,3), 3,26-3,30 (1H, m), 4,82 (1H, td, J 8,6, 5,4), 5,54 (1H, t, J 4,4), 6,32 (1H, s), 7,08 (1H, d, J 8,6), 7,18 (1H, dd, J 9,8, 2,2), 7,26-7,38 (8H, m), 7,64 (1H, d, J 9,9), 7,70 (1H, d, J 2,1), 8,04 (1H, s).

<u>Ejemplo 83</u>

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-4-metil-morfolin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato parcial

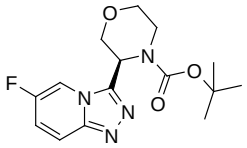


a. tert-butiléster de ácido (*R*)-3-[*N*'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazinocarbonil]-morfolin-4-carboxílico (Intermediario 83a)



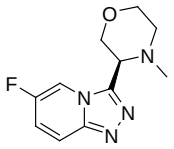
A una solución de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (143 mg, 1,13 mmol) en DCM (10,0 mL) se agregó 4-tert-butiléster de ácido (*R*)-morfolin-3,4-dicarboxílico (260 mg, 1,13 mmol), EDC (238 mg, 1,24 mmol) y HOBt.H_2O (15,0 mg, 0,11 mmol). La reacción se agitó durante la noche y luego se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título (375 mg, 98%). LCMS (Método 1): Rt 2,69, m/z 341,2 [MH^+].

b. tert-butiléster de ácido (*S*)-3-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)-morfolin-4-carboxílico (Intermediario 83b)



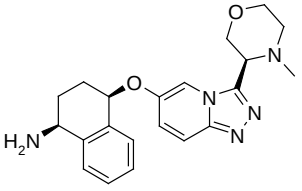
A una solución del Intermediario 83a (375 mg, 1,10 mmol), Ph_3P (578 mg, 2,20 mmol) y Et_3N (614 μL, 4,41 mmol) en THF (11,0 mL) a 0°C se agregó hexacloroetano (523 mg, 2,20 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se colocó en MeOH y se cargó en un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH y se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio el compuesto del título (297 mg, 84%). LCMS (Método 1): Rt 2,73, m/z 323,2 [MH^+].

c. 6-fluoro-3-((*S*)-4-metil-morfolin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (Intermediario 83c)



A una solución del Intermediario 83b (297 mg, 0,92 mmol) en DCM (8,0 mL) a 0°C se agregó TFA (400 μL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó más TFA (600 μL) y la reacción se agitó durante 1 h y luego se particionó entre DCM y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa luego se extrajo con DCM (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se colocó en DCM (4,0 ml) y se agregó MeOH (3 gotas). Se agregó solución de formaldehído (37 % en peso en agua, 162 μL, 2,00 mmol) seguida por triacetoxiborhidruro de sodio (372 mg, 2,40 mmol). La reacción se agitó durante la noche y luego se cargó en un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH y se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio el compuesto del título (75,0 mg, 34%). ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOD): 2,09 (3H, s), 2,49 (1H, td, J 11,4, 3,8), 2,98 (1H, dt, J 11,9, 2,0), 3,79-3,90 (3H, m), 3,94 (1H, m), 4,01 (1H, dd, J 10,1, 4,0), 7,50 (1H, ddd, J 10,0, 7,7, 2,2), 7,81 (1H, ddd, J 10,1, 4,9, 0,8), 8,98 (1H, ddd, J 4,0, 2,3, 0,8).

d. (1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-4-metil-morfolin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 83d)



A una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 51,0 mg, 1,27 mmol) en DMF (1,50 mL) se agregó el Intermediario A (51,0 mg, 0,32 mmol) y la reacción se agitó

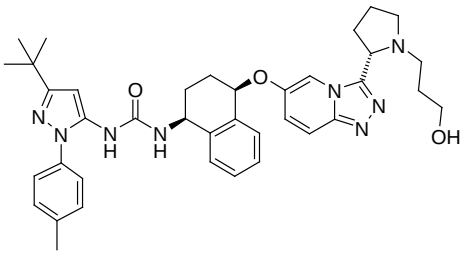
durante 20 min. El Intermediario 83c (75,0 mg, 0,32 mmol) se agregó en DMF (1,50 mL) y la reacción se calentó a 60°C durante 1 h. La reacción se enfrió y se detuvo mediante la adición por goteo de metanol, antes de eluirse con metanol y se cargó en un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título (31 mg, 26%). LCMS (Método 4): Rt 0,32, m/z 380,0 [MH^+].

e. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-4-metil-morfolin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato parcial (Ejemplo 83)

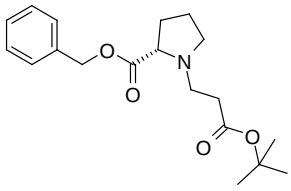
A una solución del Intermediario 83d (31,0 mg, 0,082 mmol) en 1,4-dioxano (2,00 mL) se agregó DIPEA (28,0 μL, 0,16 mmol) y 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 33,0 mg, 0,082 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante la noche y luego se enfrió y se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% MeOH en DCM. La purificación adicional mediante HPLC (columna C18 X-select, 10-98% MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H) dio el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (10 mg, 19%). LCMS (Método 5): Rt 3,90 min, m/z 635,2 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,86-2,06 (3H, m), 2,11 (1H, m), 2,08 (3H, s), 2,25 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,46 (1H, td, J 11,7, 3,5), 2,92 (1H, dt, J 11,8, 1,7), 3,73-3,91 (3H, m), 3,97 (1H, dd, J 9,9, 4,0), 4,90 (1H, dd, J 8,6, 5,6), 5,39 (1H, t, J 4,1), 6,33 (1H, s), 7,21-7,36 (9H, m), 7,65 (1H, d, J 9,9), 8,24 (0,4H, br s), 8,55 (1H, d, J 1,4).

Ejemplo 84

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

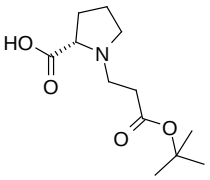


a. benciléster de ácido (*S*)-1-(2-tert-Butoxicarbonil-etil)-pirrolidin-2-carboxílico (Intermediario 84a)



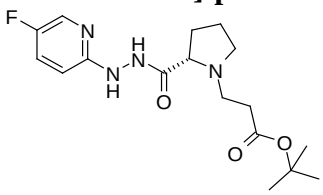
Se agregó acrilato de tert-butilo (5,00 mL) a una solución de sal clorhidrato de benciléster de L-prolina (1,10 g, 4,54 mmol) y Et_3N (632 μL, 4,54 mmol) en tert-butanol (5,00 mL). La reacción se calentó a 80°C durante 3 h y luego se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-50% EtOAc en ciclohexano, para dar el compuesto del título (1,20 g, 79%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 1,43 (9H, s), 1,72-2,00 (3H, m), 2,08 (1H, m), 2,39-2,48 (3H, m), 2,72 (1H, ddd, J 12,2, 8,4, 6,7), 3,00 (1H, dt, J 12,3, 7,8), 3,13 (1H, m), 3,28 (1H, dd, J 8,6, 5,4), 5,13 (1H, d, J 12,3), 5,18 (1H, d, J 12,3), 7,29-7,39 (5H, m).

b. ácido (*S*)-1-(2-tert-Butoxicarbonil-etil)-pirrolidin-2-carboxílico (Intermediario 84b)



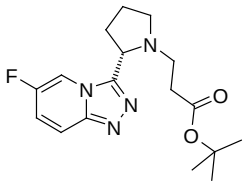
Una solución del Intermediario 84a (1,10 g, 3,29 mmol) en IMS (25,0 mL) se agregó a paladio sobre carbón (10 % en peso, 110 mg) y la reacción se agitó bajo H_2 durante 1 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (840 mg, 99%). ¹H RMN (300 MHz, d_4-MeOD): 1,48 (9H, s), 1,91 (1H, m), 2,02-2,24 (2H, m), 2,41 (1H, m), 2,74 (2H, t, J 7,1), 3,13 (1H, ddd, J 11,1, 10,2, 7,0), 3,32-3,53 (2H, m), 3,72 (1H, ddd, J 11,0, 7,2, 3,5), 3,89 (1H, dd, J 9,5, 5,3).

c. tert-butiléster de ácido 3-{(*S*)-2-[*N*'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazinocarbonil]-pirrolidin-1-il}-propiónico (Intermediario 84c)



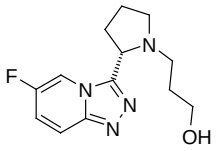
Se agregó HOBt.H_2O (695 mg, 3,62 mmol) a una suspensión de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (418 mg, 3,29 mmol), el Intermediario 84b (840 mg, 3,29 mmol), y EDC (44,0 mg, 0,33 mmol) en DMF (25,0 mL). La reacción se agitó durante la noche y luego se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título (1,16 g, 99%). LCMS (Método 1): Rt 2,06 min, m/z 353,3 [MH^+].

d. tert-butiléster de ácido 3-[(*S*)-2-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-propiónico (Intermediario 84d)



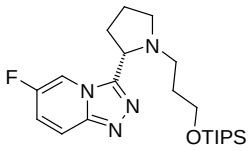
Se agregó hexacloroetano (1,56 g, 6,58 mmol) a una solución del Intermediario 84c (1,16 g, 3,29 mmol), Ph_3P (1,72 g, 6,58 mmol) y Et_3N (1,80 mL, 13,1 mmol) en THF (30,0 mL) a 0°C. La reacción se agitó durante la noche y luego se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando EtOAc y luego 10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título (1,06 g, 99%). LCMS (Método 4): Rt 1,97 min, m/z 335,1 [MH^+].

e. 3-[(*S*)-2-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ol (Intermediario 84e)



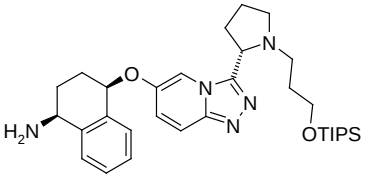
Se agregó solución de hidruro de litio y aluminio (2M en THF, 1,64 mL, 3,28 mmol) a una solución del Intermediario 84d (550 mg, 1,64 mmol) en THF (15,0 mL) a -10°C. La reacción se agitó durante 1 h y luego se detuvo por adición por goteo de agua (125 μL), hidróxido de sodio (3M aqueous, 125 μL) y agua (375 μL). La reacción se agitó durante 10 min y luego se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 2-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título (145 mg, 33%). LCMS (Método 4): Rt 0,32 min, m/z 265,2 [MH^+].

f. 6-fluoro-3-[(*S*)-1-(3-triisopropilsilaniloxi-propil)-pirrolidin-2-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (Intermediario 84f)



Se agregó cloruro de triisopropilsililo (266 μL, 1,24 mmol) a una solución del Intermediario 84e (218 mg, 0,82 mmol) y Et_3N (266 μL, 1,24 mmol) en DCM (8,00 mL). La reacción se agitó durante la noche y luego se agregó 4-(dimetilamino)piridina (10,0 mg, 0,082 mmol). La reacción se agitó durante 3 h y luego se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-7,5% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título (317 mg, 92%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 0,92 (21H, s), 1,56-1,68 (2H, m), 1,89-2,10 (3H, m), 2,21-2,40 (3H, m), 2,56 (1H, dt, J 12,1, 7,9), 3,40 (1H, m), 3,46-3,64 (2H, m), 4,22 (1H, t, J 8,4), 7,16 (1H, ddd, J 9,9, 7,5, 2,3), 7,71 (1H, ddd, J 10,0, 4,9, 0,6), 8,64 (1H, m).

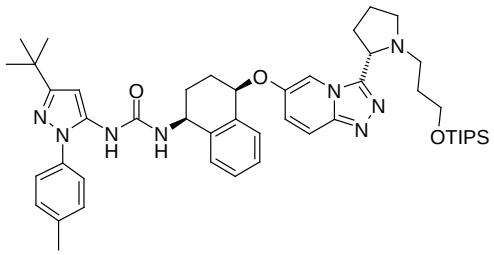
g. (1*S*,4*R*)-4-{3-[(*S*)-1-(3-Triisopropilsilaniloxi-propil)-pirrolidin-2-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 84g)



A una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 121 mg, 3,02 mmol) en DMF (2,00 mL) se agregó el Intermediario A (122 mg, 0,75 mmol) y la reacción se agitó durante 20 min. El Intermediario 84f (317 mg, 0,75 mmol) se agregó en DMF (2,00 mL) y la reacción se calentó a 60°C durante 1 h. La reacción enfriada se detuvo

mediante la adición por goteo de metanol, antes de eluirse con metanol y se cargó en un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 2-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título (140 mg, 33%). LCMS (Método 4): Rt 2,37, m/z 564,2 [MH^+].

h. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1*S*,4*R*)-4-{3-[(*S*)-1-(3-triisopropilsilaniloxi-propil)-pirrolidin-2-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Intermediario 84h)



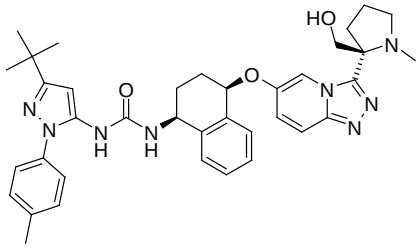
A una solución del Intermediario 84g (140 mg, 0,25 mmol) en 1,4-dioxano (3,00 mL) se agregó DIPEA (86,0 μL, 0,50 mmol) y 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 100 mg, 0,25 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante la noche y luego se agregó más 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (50,0 mg, 0,12 mmol) y se continuó el calentamiento a 60°C durante la noche. La reacción se enfrió y se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título (70,0 mg, 34%). LCMS (Método 1): Rt 3,46, m/z 820,4 [MH^+].

i. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1*S*,4*R*)-4-{3-[(*S*)-1-(3-hidroxi-propil)-pirrolidin-2-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 84)

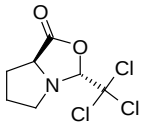
Se agregó TBAF (1M en THF, 100 μL, 0,10 mmol) a una solución del Intermediario 84h (70,0 mg, 0,085 mmol) en THF (2,00 mL). La reacción se agitó durante 2 h y luego se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM. La purificación adicional mediante HPLC (columna C18 X-select, 10-98% MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H) dio el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (29 mg, 52%). LCMS (Método 5): Rt 3,63 min, m/z 663,3 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,54-1,62 (2H, quin, J 7,0), 1,88-2,15 (6H, m), 2,20-2,37 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,55 (1H, dt, J 12,0, 8,1), 3,32-3,48 (3H, m), 4,11 (1H, t, J 8,0), 4,90 (1H, dd, J 9,1, 5,7), 5,31 (1H, t, J 4,0), 6,33 (1H, s), 7,20-7,36 (9H, m), 7,65 (1H, d, J 9,9), 8,32 (1H, d, J 1,7).

<u>Ejemplo 85</u>

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

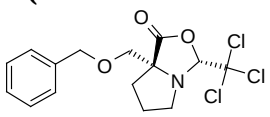


a. (3R,7aS)-3-Triclorometil-tetrahidro-pirrolo[1,2-c]oxazol-1-ona (Intermediario 85a)



Una suspensión de L-prolina (10,0 g, 87,0 mmol) e hidrato de cloral (21,6 g, 130 mmol) en cloroformo (100 mL) se calentó a reflujo durante 6 h bajo un extractor Soxhlet cargado con sulfato de sodio. La mezcla enfriada se lavó con agua (2 ×), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El producto se recristalizó desde etanol absoluto en ebullición para dar el compuesto del título como agujas blancas (13,3 g, 63%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,65-1,83 (1H, m), 1,86-2,01 (1H, m), 2,04-2,31 (2H, m), 3,06-3,18 (1H, m), 3,36-3,49 (1H, m), 4,12 (1H, dd, J 4,6, 4,0), 5,16 (1H, s).

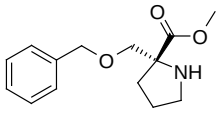
b. (3R,7aR)-7a-Benciloximetil-3-triclorometil-tetrahidro-pirrolo[1,2-c]oxazol-1-ona (Intermediario 85b)



A una solución de LDA (531 mL, 0,109M, 58,1 mmol) a -78°C se agregó una solución del Intermediario 85a (10,0 g, 41,2 mmol) en THF (200 mL) a lo largo de 30 min manteniendo la temperatura por debajo de -70°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 2 h, luego se agregó una solución de cloruro de benciloximetilo (11,6 g, 74,1 mmol) en THF (50 mL), manteniendo la temperatura por debajo de -70°C. La mezcla se dejó calentar a -30°C durante 3 h antes de detenerse con la adición por goteo de agua (300 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 ×). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-60% éter dietílico en ciclohexano, para dar el compuesto del título como un aceite traslúcido (6,39 g, 42%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,63-1,77 (1H, m), 1,94-

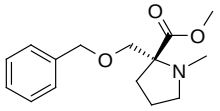
2,04 (1H, m), 2,08-2,17 (1H, m), 2,26-2,36 (1H, m), 3,22-3,29 (1H, m), 3,30-3,38 (1H, m), 3,74, (2H, s), 4,62 (2H, s), 4,99 (1H, s), 7,26-7,37 (5H, m).

c. metiléster de ácido (R)-2-Benciloximetil-pirrolidin-2-carboxílico (Intermediario 85c)



Una solución del Intermediario 85b (6,39 g, 17,9 mmol) y metóxido de sodio (580 mg, 10,8 mmol) en MeOH (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se enfrió a 0°C, luego se agregó cloruro de acetilo (28,4 g, 359 mmol). Esta mezcla se agitó a reflujo durante 1 h, luego se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se dividió, se aplicó a cartucho SCX-2s (3 × 70 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio el compuesto del título como un aceite color amarillo pálido (3,92 g, 87%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,62-1,86 (3H, m), 1,07-2,13 (1H, m), 2,48 (1H, br s), 2,93-3,11 (2H, m), 3,69-3,78 (4H, m), 4,53 (1H, d, J 12,9), 4,55 (1H, d, J 12,9), 7,21-7,37 (5H, m).

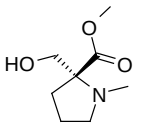
d. metiléster de ácido (R)-2-Benciloximetil-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico (Intermediario 85d)



Una solución del Intermediario 85c (3,37 g, 13,5 mmol) y formaldehído (acuoso 37%, 4,38 mL, 54,1 mmol) en DCM (140 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (5,74 g, 27,1 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y luego se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del

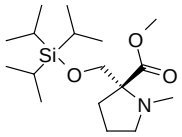
título como un aceite traslúcido (2,59 g, 72%). LCMS (Método 4): Rt 1,85 min, m/z 263 [MH^+].

e. metiléster de ácido (R)-2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico (Intermediario 85e)



Una suspensión del Intermediario 85d (2,59 g, 9,84 mmol), hidróxido de paladio sobre carbón (10%, 250 mg) y ácido acético glacial (1 mL) en IMS (20 mL) bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) se agitó a temperatura ambiente durante 5 d. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un aceite traslúcido (1,70 g, 99%), como una mezcla de ésteres de metilo y etilo. Datos para el producto mayoritario, metiléster: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,75-1,95 (2H, m), 2,01-2,18 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,86-2,99 (2H, m), 3,65 (3H, s), 4,19 (2H, m), 4,91 (1H, br s).

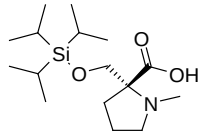
f. metiléster de ácido (R)-1-metil-2-triisopropilsilaniloximetil-pirrolidin-2-carboxílico (Intermediario 85f)



Se agregó trifluorometansulfonato de triisopropilsililo (11,7 g, 38,1 mmol) a una solución del Intermediario 85e (2,20 g, 12,7 mmol) y Et_3N (12,8 g, 127 mmol) en DCM (100 mL) a 0°C, luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa de K_2CO_3 10%, agua, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-5% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título como un sólido color amarillo pálido (2,51 g, 65%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0,97-

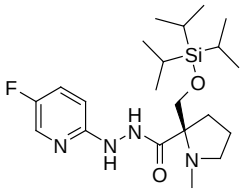
1,15 (21H, m), 1,72-1,96 (2H, m), 2,23-2,35 (2H, m), 2,46 (3H, s), 2,89-2,99 (2H, m), 3,69 (3H, m), 4,12-4,22 (2H, m).

g. ácido (R)-1-metil-2-triisopropilsilaniloximetil-pirrolidin-2-carboxílico (Intermediario 85g)



Una solución del Intermediario 85f (2,50 g, 7,93 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (3,33 g, 79,3 mmol) en MeOH y agua (50mL) se agitó a reflujo durante 2 h. La solución enfriada se acidificó con HCl 1M hasta pH 5. El MeOH se retiró al vacío y la fase acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como una espuma blanca (2,21 g, 92%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,00-1,21 (21H, m), 1,93-2,04 (2H, m), 2,32-2,42 (1H, m), 2,43-2,56 (1H, m), 2,96-3,09 (4H, m), 3,90-4,00 (1H, m), 4,20 (1H, d, J 10,9), 4,22 (1H, d, J 10,9).

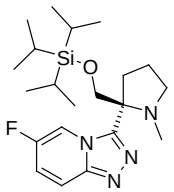
h. N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida de ácido (R)-1-metil-2-triisopropilsilaniloximetil-pirrolidin-2-carboxílico (Intermediario 85h)



A una solución del Intermediario 85g (1,08 g, 3,58 mmol), (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (500 mg, 3,93 mmol) y DIPEA (1,38 g, 10,7 mmol) en DCM (120 mL) se agregó HATU (2,04 g, 5,37 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se lavó con solución acuosa de K_2CO_3 10%, salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-6%

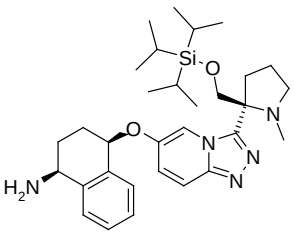
[NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título como un aceite color amarillo pálido (1,37 g, 90%). LCMS (Método 4): Rt 2,74 min, m/z 425 [MH^+].

i. 6-fluoro-3-((S)-1-metil-2-triisopropilsilaniloximetil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermediario 85i)



A una solución del Intermediario 85h (1,37 g, 2,08 mmol), Ph_3P (1,09 g, 4,16 mmol) y Et_3N (840 mg, 8,32 mmol) en THF (60 mL) se agregó hexacloroetano (980 mg, 4,16 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con solución acuosa de K_2CO_3 10%, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-100% EtOAc en ciclohexano, para dar el compuesto del título como un aceite traslúcido (350 mg, 41%). LCMS (Método 4): Rt 3,07 min, m/z 407 [MH^+].

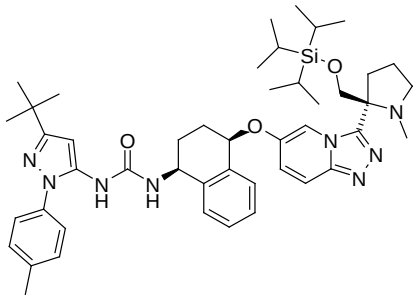
j. (1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-2-triisopropilsilaniloximetil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 85j)



A una solución del Intermediario A (170 mg, 1,03 mmol) en DMF (4 mL) se agregó NaH (60% en aceite, 103 mg, 2,59 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, antes de agregar el Intermediario 85i (350 mg, 0,862 mmol). Esta mezcla se agitó a 60°C durante 4 h. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc, se lavó

con agua (3 ×), salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título como un aceite viscoso transparente (230 mg, 48%). LCMS (Método 1): Rt 2,28 min, m/z 550 [MH^+].

k. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-2-triisopropilsilaniloximetil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Intermediario 85k)



Una solución del Intermediario 85j (230 mg, 0,418 mmol), 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 253 mg, 0,628 mmol) y DIPEA (215 mg, 1,67 mmol) en DMF (4 mL) se agitó a 50°C durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2 ×), salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título como una espuma blanca (250 mg, 48%). LCMS (Método 3): Rt 3,70 min, m/z 805 [MH^+].

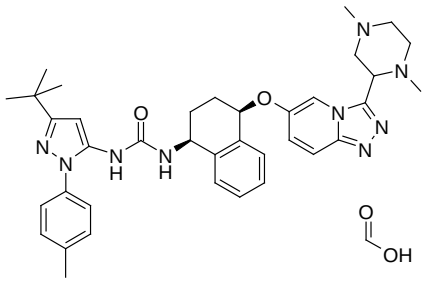
l. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Ejemplo 85)

A una solución del Intermediario 85k (250 mg, 0,310 mmol) en THF (10 mL) a -30°C se agregó TBAF (1M en THF, 620 µL, 0,620 mmol) y la mezcla se dejó calentar a

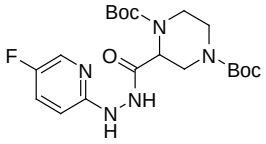
temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (10 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio un producto crudo. La recristalización desde éter dietílico caliente (50 mL), EtOAc (10 mL) y ciclohexano (20 mL) dio el compuesto del título como un polvo blanco (113 mg, 56%). LCMS (Método 5): Rt 3,68 min, m/z 649,1 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOD): 1,29 (9H, s), 1,86-2,34 (11H, m), 2,38 (3H, s), 3,02 (1H, m), 3,09 (1H, dt, J 8,8, 3,5), 4,07 (1H, d, J 11,0), 4,25 (1H, d, J 4,3), 4,52 (1H, br s), 4,90 (1H, m), 5,25 (1H, t, J 4,3), 6,33 (1H, s), 7,18-7,36 (9H, m), 7,62 (1H, d J 7,6), 8,44 (1H, s).

Ejemplo 86

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1,4-dimetil-piperazin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato



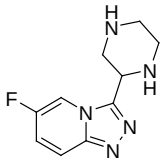
a. di-tert-butiléster de ácido 2-[N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazinocarbonil]-piperazin-1,4-dicarboxílico (Intermediario 86a)



A una solución de 1,4-di-tert-butiléster de ácido piperazin-1,2,4-tricarboxílico (780 mg, 2,4 mmol), (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (250 mg, 2,0 mmol) y Et_3N (0,83 mL,

6 mmol) en DCM (20 mL) se agregaron HOBt.H_2O (27 mg, 0,2 mmol) y EDC (542 mg, 2,4 mmol) en forma consecutiva, y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se particionó entre EtOAc/agua y se extrajo con EtOAc. Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título como un sólido color marrón (550 mg, 63%). LCMS (Método 4): Rt 3,28, m/z 440 [MH^+].

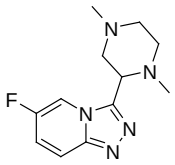
b. 6-fluoro-3-piperazin-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermediario 86b)



A una solución del Intermediario 86a (550 mg, 1,25 mmol), Et_3N (0,69 mL, 5 mmol) y Ph_3P (657 mg, 2,5 mmol) en THF (20 mL) a 0°C se agregó hexacloroetano (590 mg, 2,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 1 h, luego se particionó entre EtOAc/agua y se extrajo con EtOAc. Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-100% EtOAc en ciclohexano, para dar di-tert-butiléster de ácido 2-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-piperazin-1,4-dicarboxílico crudo, contaminado con óxido de trifenilfosfina, como un sólido color marrón pálido (500 mg).

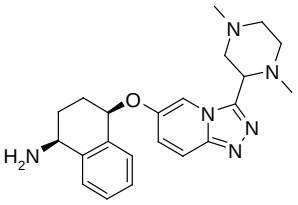
El sólido (500 mg) se trató con una solución de HCl en dioxano 4M (30 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La suspensión se diluyó con MeOH, luego se aplicó a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio el compuesto del título como un sólido color amarillo pálido (100 mg, 23% over 2 pasos). LCMS (Método 4): Rt 0,26, m/z 222 [MH^+].

c. 3-(1,4-dimetil-piperazin-2-il)-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermediario 86c)



A una suspensión del Intermediario 86b (100 mg) en 1,2-dicloroetano (10 mL) se agregaron formaldehído (30% en agua, 104 μL, 1,13 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (240 mg, 1,13 mmol) en forma consecutiva. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se aplicó a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio el compuesto del título como un sólido color amarillo pálido (100 mg, 89%). LCMS (Método 4): Rt 0,49, m/z 250 [MH^+].

d. (1S,4R)-4-[3-(1,4-dimetil-piperazin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 86d)



A una solución del Intermediario 86c (100 mg, 0,40 mmol) y el Intermediario A (79 mg, 0,40 mmol) en DMF (3 mL) se agregó NaH (60% en aceite mineral, 56 mg, 1,4 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 60°C durante 1,5 h y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se detuvo cuidadosamente volcándose sobre MeOH (10 mL) y luego se aplicó a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 0-20% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título

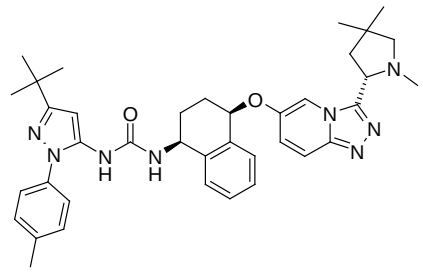
como un aceite color marrón (104 mg, 66%). LCMS (Método 4): Rt 0,26, m/z 393 [MH^+].

e. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1,4-dimetil-piperazin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato (Ejemplo 86)

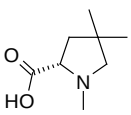
El compuesto del título se preparó como un sólido blanco opaco (70 mg, 42%) usando 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 107 mg, 0,26 mmol) y el Intermediario 86d (104 mg, 0,26 mmol) de manera similar al Ejemplo 1, paso d. LCMS (Método 5): Rt 3,64 min, m/z 648 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,83-1,98 (5H, m), 2,05-2,25 (6H, m), 2,30-2,42 (5H, m), 2,75 (2H, d, J 10,7), 2,89-2,94 (1H, m), 3,92-3,95 (1H, m), 4,80-4,86 (1H, m), 5,38-5,46 (1H, m), 6,32 (1H, s), 7,10 (1H, d, J 8,6), 7,26-7,42 (9H, m), 7,75 (1H, d, J 9,7), 8,04 (1H, s), 8,16 (1H, s), 8,46-8,50 (1H, m).

<u>Ejemplo 87</u>

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

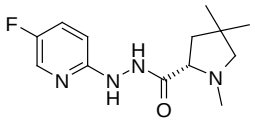


a. ácido (S)-1,4,4-Trimetil-pirrolidin-2-carboxílico (Intermediario 87a)



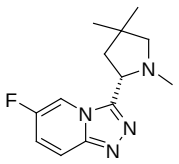
Una suspensión de clorhidrato de 4,4-dimetil-L-prolina (900 mg, 5,00 mmol), formaldehído (acuoso 37%, 450µL), DIPEA (645 mg, 5,00 mmol) y paladio sobre carbono (10%, 400 mg) en IMS (50 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 4 h. La suspensión se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un aceite viscoso rosado (780 mg, 99%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,47 (3H, s), 1,49 (3H, s), 2,04-2,16 (1H, m), 2,23-2,34 (1H, m), 2,93 (3H, s), 3,10 (2H, m), 3,78-3,89 (1H, m), 4,86 (1H, br s).

b. N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida de ácido (S)-1,4,4-Trimetil-pirrolidin-2-carboxílico (Intermediario 87b)



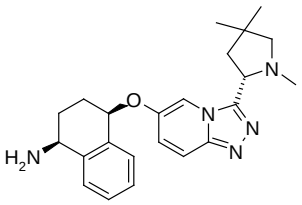
A una solución del Intermediario 87a (1,70 g, 5,00 mmol), (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (600 mg, 5,00 mmol) y DIPEA (1,29 g, 10,0 mmol) en DCM se agregó HATU (2,28 g, 6,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (70 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título como un aceite color amarillo (950 mg, 71%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,13 (3H, s), 1,15 (3H, s), 1,74 (1H, dd, J 12,5, 6,2), 2,12 (1H, dd, J 11,6, 10,0), 2,29 (1H, d, J 8,9), 2,46 (3H, s), 2,88 (1H, d, J 8,9), 3,15 (1H, dd, J 9,7, 6,5), 6,56-6,65 (2H, m), 7,28 (1H dt, J 8,6, 2,9), 8,03 (1H, d, J 2,5), 9,09 (1H, br s).

c. 6-fluoro-3-((S)-1,4,4-trimetil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermediario 87c)



A una solución del Intermediario 87b (950 mg, 3,57 mmol), Ph_3P (1,87 g, 7,14 mmol) y Et_3N (1,44 g, 14,28 mmol) en THF (40 mL) se agregó hexacloroetano (1,65 g, 7,14 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (70 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM dio el compuesto del título como un aceite traslúcido (750 mg, 84%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,22 (3H, s), 1,24 (3H, s), 1,84 (1H, dd, J 12,7, 10,8), 2,04 (1H, dd, J 12,4, 7,4), 2,16 (3H, s), 2,25 (1H, d J, 9,1), 3,04 (1H, d, J 9,3), 4,22 (1H, dd, J 10,0, 7,6), 7,14-7,23 (1H, m), 7,69-7,77 (1H, m), 8,75-8,80 (1H, m).

d. (1S,4R)-4-[3-((S)-1,4,4-Trimetil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 87d)



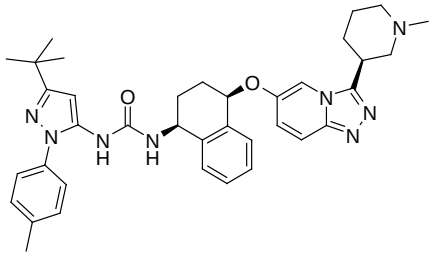
A una solución del Intermediario A (552 mg, 3,89 mmol) en DMF (25 mL) se agregó NaH (60% en aceite, 338 mg, 8,46 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, antes de agregar el Intermediario 87c (700 mg, 2,82 mmol). Esta mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se aplicó a un cartucho SCX-2 (70 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM dio el compuesto del título (820 mg, 74%). LCMS (Método 4): Rt 1,53 min, m/z 392 [MH^+].

e. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1,4,4-trimetil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Ejemplo 87)

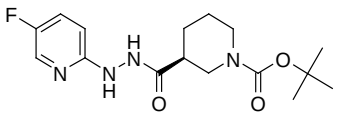
Una solución del Intermediario 87d (150 mg, 0,383 mmol), 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 232 mg, 0,575 mmol) y DIPEA (198 mg, 1,53 mmol) en DMF (4 mL) se agitó a 50°C durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se aplicó a un cartucho SCX-2 (10 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La concentración al vacío dio un residuo. La purificación por FCC, usando 0-6% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, seguida por la trituración con éter dietílico, dio el compuesto del título como un polvo blancuzco (170 mg, 68%). LCMS (Método 5): Rt 3,80 min, m/z 647,5 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH): 1,15 (3H, s), 1,24 (3H, s), 1,30 (9H, s), 1,85-2,05 (4H, m), 2,14 (3H, s), 2,19-2,31 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,97 (1H, d, J 10,3), 3,45 (1H, dd, J 7,5, 6,1), 4,06 (1H, t, J 9,3), 4,90 (1H, m), 5,30 (1H, t, J 4,2), 6,33 (1H, s), 7,20-7,36 (9H, m), 7,65 (1H, d, J 10,8), 8,46 (1H, d, J 1,1).

Ejemplo 88

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea

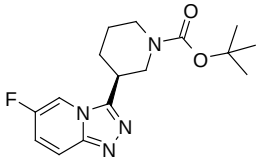


a. tert-butiléster de ácido (S)-3-[N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazinocarbonil]-piperidin-1-carboxílico (Intermediario 88a)



A una solución de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (1,27 g, 10,0 mmol), ácido (S)-1-BOC piperidin-3-carboxílico (Alfa Aesar, 2,29 g, 10,0 mmol) y HOBt.H_2O (153 mg, 1,00 mmol) en DCM (50 mL) se agregó EDC (2,30 g, 12,0 mmol) y la solución anaranjada resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó agua (25 mL) y la mezcla se agitó. La fase acuosa se extrajo con DCM (25 mL) y luego los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para dar una espuma color marrón pálido. La purificación por FCC, usando 0-5% MeOH en DCM, dio el compuesto del título como una espuma color anaranjado pálido (3,21 g, 95%). LCMS (Método 3): Rt 3,14 min, m/z 361 [MNa^+].

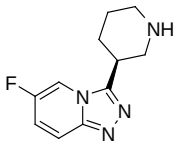
b. tert-butiléster de ácido (S)-3-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Intermediario 88b)



A una solución del Intermediario 88a (3,21 g, 9,49 mmol), Ph_3P (4,98 g, 19,0 mmol) y Et_3N (5,29 mL, 37,9 mmol) en THF (100 mL) a 0°C se agregó hexacloroetano (4,49 g, 19,0 mmol) y la solución opaca anaranjada resultante se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 2 h. La suspensión se filtró, y la almohadilla de filtrado se lavó con THF (20 mL). Los materiales orgánicos combinados se concentraron al vacío, se redisolvió en MeOH (5 mL), se aplicó a un cartucho SCX-2 (70 g) y se lavó con MeOH (150 mL). El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M (150 mL). La concentración al vacío dio un sólido color anaranjado pálido (2,62 g). La purificación por FCC, usando 2-5% MeOH en DCM, dio el compuesto del título como un sólido

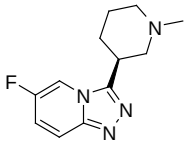
color amarillo pálido (2,01 g, 66%). LCMS (Método 3): Rt 3,09 min, m/z 221 [M-$C_5H_9O_2$+H^+].

c. 6-fluoro-3-(S)-piperidin-3-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermediario 88c)



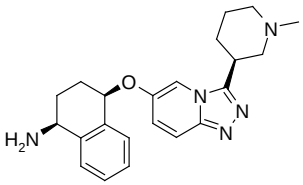
Una solución amarilla del Intermediario 88b (2,01 g, 6,27 mmol) y TFA (11,0 mL, 148 mmol) en DCM (50 mL) se agitó a reflujo durante 30 min. La solución enfriada se concentró al vacío, se redisolvió en MeOH (3 mL), se aplicó a un cartucho SCX-2 (50 g) y se lavó con MeOH (150 mL). El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M (100 mL). La concentración al vacío dio el compuesto del título como un sólido color anaranjado pálido (1,26 g, 91%). LCMS (Método 3): Rt 0,35 min, m/z 221 [MH^+].

d. 6-fluoro-3-((S)-1-metil-piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermediario 88d)



A una solución amarilla del Intermediario 88c (220 mg, 1,00 mmol), formaldehído (37% en agua, 0,811 mL, 10,0 mmol) y AcOH (0,057 mL, 1,00 mmol) en DCM-MeOH (5:1, 12 mL) se agregó $NaBH(OAc)_3$ (424 mg, 2,00 mmol) (precaución: evolución de gas) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se concentró al vacío hasta ~5 mL del volumen, luego se aplicó a un cartucho SCX-2 (10 g) y se lavó con MeOH (50 mL). El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M (50 mL). La concentración al vacío dio el compuesto del título como una goma color amarillo pálido, que se convirtió en un sólido blanco al dejarse en reposo (234 mg, cuant.). LCMS (Método 3): Rt 0,45 min, m/z 235 [MH^+].

e. (1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 88e)



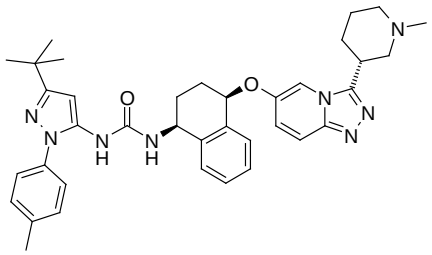
A una solución del Intermediario A (196 mg, 1,20 mmol) en DMF seco (3 mL) a temperatura ambiente bajo N_2 se agregó NaH (dispersión al 60% en aceite, 80 mg, 2,00 mmol) y la solución opaca color marrón resultante se agitó durante 45 min. Una solución del Intermediario 88d (234 mg, 1,00 mmol) en DMF seco (2 mL) se agregó y la solución color marrón oscuro resultante se agitó a 60°C durante 90 min. La solución enfriada se concentró al vacío, se redisolvió en MeOH (2 mL) y AcOH (0,1 mL), se aplicó a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH (75 mL). El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M (60 mL). La concentración al vacío dio un sólido color marrón oscuro. La purificación por FCC, usando 3-13% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título como un sólido color marrón claro después del secado por congelamiento (280 mg, 74%). LCMS (Método 3): Rt 0,44 min, m/z 378 [MH^+].

f. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea. (Ejemplo 88)

Una solución color marrón anaranjado de 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 243 mg, 0,600 mmol), el Intermediario 88e (151 mg, 0,400 mmol) y DIPEA (0,122 mL, 0,700 mmol) en dioxano seco (5 mL) se agitó a 65°C durante 15 h. La solución enfriada se concentró al vacío, se redisolvió en MeOH (2 mL), se aplicó a un cartucho SCX-2 (10 g) y se lavó con MeOH (50 mL). El producto se eluyó con NH_3 en

MeOH 2M (30 mL). La concentración al vacío dio un sólido color marrón. La purificación por FCC, usando 2-7% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título como un sólido color amarillo pálido (188 mg, 74%). LCMS (Método 5): Rt 3,63 min, m/z 633 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,55 (1H, qd, J 11,9, 5,3), 1,68-1,79 (2H, m), 1,83-2,03 (4H, m), 2,06-2,14 (2H, m), 2,22 (1H, t, J 10,9), 2,22 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,83 (1H, br d, J 10,9), 3,01 (1H, ddd, J 11,1, 3,6, 1,6), 3,54 (1H, tt, J 11,1, 3,7), 4,83 (1H, td, J 8,4, 5,5), 5,57 (1H, t, J 4,5), 6,33 (1H, s), 7,09 (1H, d, J 8,5), 7,15 (1H, dd, J 9,8, 2,0), 7,27-7,42 (8H, m), 7,68 (1H, d, J 9,9), 8,03 (1H, s), 8,32 (1H, d, J 2,0).

Ejemplo 89

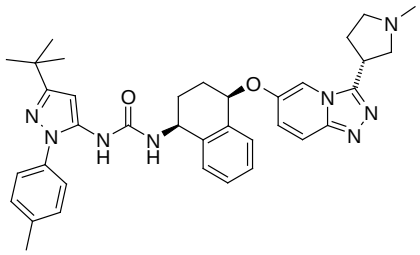


1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-metil-piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea

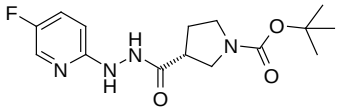
El compuesto del título se preparó comenzando con ácido (R)-1-BOC-piperidin-3-carboxílico (Alfa Aesar) usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 88. LCMS (Método 5): Rt 3,62 min, m/z 633 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,55 (1H, qd, J 12,0, 5,5), 1,67-1,79 (2H, m), 1,82-2,16 (6H, m), 2,22 (3H, s), 2,23 (1H, t, J 11,0), 2,36 (3H, s), 2,83 (1H, br d, J 11,0), 2,99 (1H, br d, J 11,2), 3,53 (1H, tt, J 11,1, 3,7), 4,83 (1H, td, J 8,4, 5,5), 5,57 (1H, t, J 4,5), 6,33 (1H, s), 7,09 (1H, d, J 8,5), 7,16 (1H, dd, J 9,8, 2,1), 7,35-7,33 (8H, m), 7,68 (1H, d, J 9,9), 8,04 (1H, s), 8,29 (1H, d, J 2,0).

Ejemplo 90

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

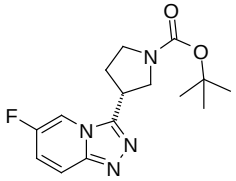


a. tert-butiléster de ácido (R)-3-[N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazinocarbonil]-pirrolidin-1-carboxílico (Intermediario 90a)



A una solución marrón de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (590 mg, 4,64 mmol), (R)-1-N-BOC-beta-prolina (Manchester Organics, 1,00 g, 4,64 mmol) y HOBt.H_2O (71,1 mg, 0,464 mmol) en DCM (20 mL) a temperatura ambiente se agregó EDC (1,07 g, 5,57 mmol) (precaución: reacción exotérmica a ~35°C) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se agregó agua (20 mL) y la mezcla se agitó. La fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL), luego los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío hasta ~1 mL de volumen. La purificación por FCC, usando 1-10% MeOH en DCM, dio el compuesto del título como una espuma color marrón pálido (1,37 g, 91%). LCMS (Método 3): Rt 2,93 min, m/z 347 [MNa^+].

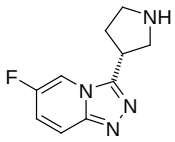
b. tert-butiléster de ácido (R)-3-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-pirrolidin-1-carboxílico (Intermediario 90b)



A una solución marrón del Intermediario 90a (1,37 g, 4,22 mmol), Ph_3P (2,22 g, 8,45 mmol) y Et_3N (2,35 mL, 16,9 mmol) en THF (25 mL) a 0°C se agregó hexacloroetano (2,00 g, 8,45 mmol) en 3 porciones a intervalos de 1 min. La solución se agitó a 0°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 3,5 h. La suspensión se filtró y la almohadilla de filtrado se lavó con THF (10 mL). Los materiales orgánicos combinados se aplicaron a un cartucho SCX-2 (50 g), luego se lavó con DCM-MeOH (1:1, 50 mL) y MeOH (50 mL). El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M (75 mL). La concentración al vacío dio un aceite color marrón que solidificó al dejarse en reposo.

El sólido se disolvió en DCM (10 mL) y luego Et_3N (0,580 mL, 4,16 mmol) y se agregó anhídrido BOC (454 mg, 2,08 mmol) en forma consecutiva. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, luego se agregó agua (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (5 mL). Los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para dar una goma color marrón. La purificación por FCC, usando 2,5-3% MeOH en DCM, dio el compuesto del título como un sólido color marrón pálido (933 mg, 73%). LCMS (Método 3): Rt 2,94 min, m/z 207 [MH^+-$C_5H_9O_2$].

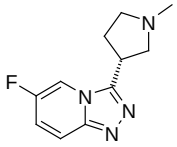
c. 6-fluoro-3-(R)-pirrolidin-3-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermediario 90c)



Una mezcla del Intermediario 90b (335 mg, 1,09 mmol) y TFA (0,812 mL, 10,9 mmol) en DCM (5 mL) se agitó a reflujo durante 45 min. La solución enfriada se concentró al vacío, se redisolvió en MeOH (2 mL), se aplicó a un cartucho SCX-2 (10 g) y se lavó con MeOH (50 mL). El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. La

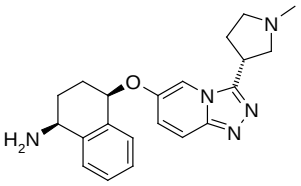
concentración al vacío dio el compuesto del título como un sólido color amarillo pálido (225 mg, >99%). LCMS (Método 3): Rt 0,44 min, m/z 207 [MH^+].

d. 6-fluoro-3-((R)-1-metil-pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermediario 90d)



A una solución del Intermediario 90c (225 mg, 1,09 mmol), formaldehído (37% en agua, 0,885 mL, 10,9 mmol) y AcOH (0,0625 mL, 1,09 mmol) en DCM (20 mL) y MeOH (1 mL) se agregó $NaBH(OAc)_3$ (462 mg, 2,18 mmol) (precaución: evolución de gas) y la solución color amarillo pálido se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró a ~2 mL del volumen, luego se aplicó a un cartucho SCX-2 y se lavó con MeOH (25 mL). El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M (25 mL). La concentración al vacío dio el compuesto del título como un aceite viscoso color marrón pálido (228 mg, 95%). LCMS (Método 3): Rt 0,44 min, m/z 221 [MH^+].

e. (1S,4R)-4-[3-((R)-1-metil-pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 90e)



A una solución del Intermediario A (203 mg, 1,24 mmol) en DMF seco (3 mL) bajo N_2 se agregó NaH (dispersión al 60% en aceite, 83,0 mg, 2,07 mmol) (precaución: evolución de gas) y la solución opaca color marrón resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Una solución del Intermediario 90d (228 mg, 1,03 mmol) en DMF seco (2 mL) se agregó y la solución color marrón oscuro se agitó a 60°C bajo N_2 durante 90 min. La solución enfriada se concentró al vacío, se redisolvió en MeOH (2

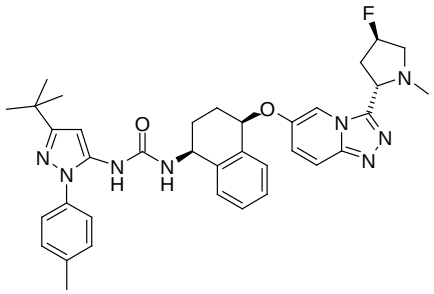
mL) y AcOH (0,1 mL), se aplicó a un cartucho SCX-2 (20 g) y se lavó con MeOH (75 mL). El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M (50 mL). La concentración al vacío dio un sólido color marrón oscuro. La purificación por FCC, usando 5-15% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título como un polvo color marrón claro después del secado por congelamiento (299 mg, 80%). LCMS (Método 3): Rt 0,44 min, m/z 364 [MH^+].

f. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-1-metil-pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea. (Ejemplo 90)

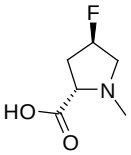
Una solución marrón de 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 227 mg, 0,560 mmol), el Intermediario 90e (145 mg, 0,400 mmol) y DIPEA (0,111 mL, 0,640 mmol) en dioxano seco (5 mL) se agitó a 65°C durante 15 h. La solución enfriada se concentró al vacío, se redisolvió en MeOH (2 mL), se aplicó a un cartucho SCX-2 (10 g) y se lavó con MeOH (50 mL). El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M (30 mL). La concentración al vacío dio un sólido color marrón. La purificación por FCC, usando 2-7% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio un sólido color marrón pálido (195 mg). La purificación adicional por MDAP (Método 8) dio el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (10,0 mg, 4%). LCMS (Método 5): Rt 3,62 min, m/z 619 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,83-1,98 (2H, m), 2,08-2,20 (3H, m), 2,32 (3H, s), 2,33-2,40 (1H, m), 2,36 (3H, s), 2,59-2,70 (2H, m), 2,75 (1H, dd, J 9,2, 6,1), 2,96 (1H, t, J 8,7), 3,93-4,01 (1H, m), 4,83 (1H, td, J 8,4, 5,4), 5,46 (1H, t, J 4,6), 6,32 (1H, s), 7,10 (1H, d, J 8,5), 7,18 (1H, dd, J 9,9, 2,1), 7,27-7,40 (8H, m), 7,69 (1H, dd, J 9,9, 0,8), 8,04 (1H, s), 8,44 (1H, d, J 2,0).

Ejemplo 91

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

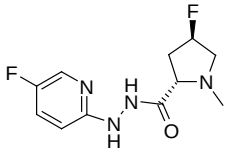


a. ácido (2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico (Intermediario 91a)



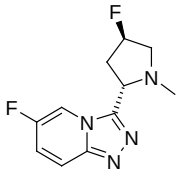
Una solución de ácido (2S,4R)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico (1,00 g, 7,52 mmol), formaldehído (37% en peso en agua, 1,00 mL, 30,8 mmol) y HCl 12N (0,5 mL) en IMS (38 mL) se purgó con argón. A la solución se agregó Pd/C (100 mg), luego el recipiente se evacuó y se llenó con H_2. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 d. La mezcla de reacción se pasó a través de una almohadilla de Celite y la mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título como una goma color amarillo pálido (600 mg, 54%). ^{1}H RMN (300 MHz, d_6-DMSO): 2,29-2,37 (1H, m), 2,63-2,67 (1H, m), 2,97 (3H, s), 3,44-3,53 (1H, m), 4,00-4,04 (1H, m), 4,58 (1H, dd, J 11,6, 7,11), 5,41-5,45 (1H, m).

b. N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida de ácido (2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico (Intermediario 91b)



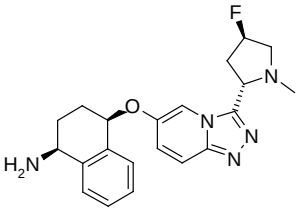
Una solución de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (378 mg, 2,98 mmol), el Intermediario 91a (600 mg, 4,08 mmol) y HOBt.H_2O (44 mg, 0,12 mmol) en DCM (10 mL) y DMF (3 mL) se agregó EDC (628 mg, 3,28 mmol) en porciones a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La solución se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-7,5% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título como un polvo anaranjado claro (366 mg, 35%). LCMS (Método 3): Rt 0,56 min, m/z 257 [MH^+].

c. 6-fluoro-3-((2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermediario 91c)



A una solución del Intermediario 91b (189 mg, 0,79 mmol), Ph_3P (416 mg, 1,59 mmol) y Et_3N (0,44 mL, 3,17 mmol) en THF (10 mL) a temperatura ambiente se agregó hexacloroetano (375 mg, 1,59 mmol) en porciones y la mezcla se agitó durante 4 h. La solución se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título como un polvo color amarillo claro (214 mg, 63%). LCMS (Método 3): Rt 0,42 min, m/z 239 [MH^+].

d. (1S,4R)-4-[3-((2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina. (Intermediario 91d)



A una solución del Intermediario A (161 mg, 0,99 mmol) en DMF seco (2,5 mL) a temperatura ambiente se agregó NaH (60% en aceite mineral, 108 mg, 2,70 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min. El Intermediario 91c (214 mg, 0,89 mmol) en DMF (2,5 mL) luego se agregó y la mezcla se calentó a 60°C durante 1 h. Luego de enfriar, la mezcla color marrón oscuro resultante se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% MeOH en DCM, para dar producto crudo. La purificación por FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título como una espuma color marrón claro (175 mg, 51%). LCMS (Método 3): Rt 0,43 min, m/z 382 [MH^+].

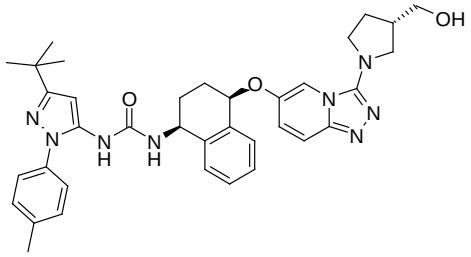
e. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Ejemplo 91)

Una solución del Intermediario 91d (164 mg, 0,43 mmol) y 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido 5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 191 mg, 0,47 mmol) y DIPEA (225 µL, 1,14 mmol) en THF (5 mL) se agitó a reflujo durante 18,5 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-5% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar producto impuro. Este residuo se purificó adicionalmente mediante HPLC (columna XBridge C18, 30-98% MeCN en H_2O, 0,1% NH_4OH) para dar el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (63

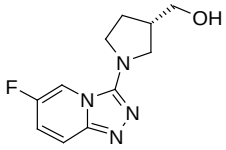
mg, 23%). LCMS (Método 5): Rt 3,88 min, m/z 637 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,88-1,93 (2H, m), 2,06-2,10 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,30-2,41 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,61-2,64 (2H, m), 3,49 (1H, ddd, J 25,6, 11,5, 5,5), 4,54 (1H, t, J 7,7), 4,80-4,83 (1H, m), 5,49 (1H, t, J 4,3), 6,32 (1H, s), 7,10 (1H, d, J 8,5), 7,30-7,42 (9H, m), 7,75 (1H, dd, J 9,9, 0,8), 8,05 (1H, s), 8,35 (1H, d, J 2,1).

Ejemplo 92

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

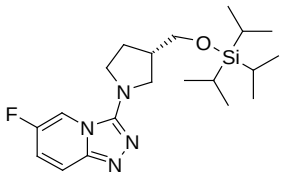


a. [(S)-1-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-pirrolidin-3-il]-metanol (Intermediario 92a)



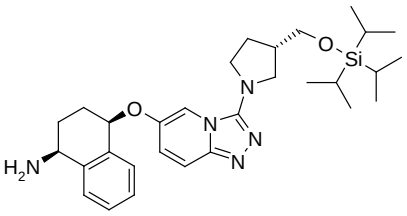
Una solución del Intermediario 24b (485 mg, 2,83 mmol) y (S)-3-(hidroximetil)pirrolidina (1,00 g, 9,90 mmol) en DMA (10 mL) se calentó en el microondas a 175°C durante 2,5 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-20% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título como una goma color marrón (670 mg, cuant.). LCMS (Método 3): Rt 0,44 min, m/z 237 [MH^+].

b. 6-fluoro-3-((S)-3-triisopropilsilaniloximetil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermediario 92b)



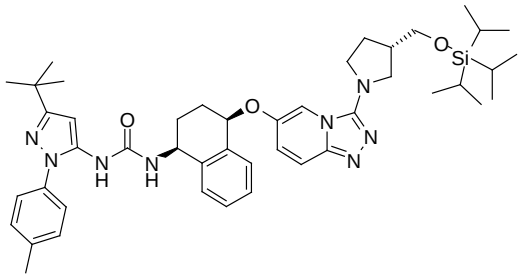
A una solución del Intermediario 92a (667 mg, 2,83 mmol) y Et_3N (630 µL, 4,53 mmol)en DCM (5 mL) se agregó sulfonato de triisopropilsililtrifluorometano (950 µL, 3,54 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se lavó con solución saturada de carbonato ácido de sodio y luego salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, 2-6% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título como un aceite viscoso color verde pálido (1,11 g, cuant.). LCMS (Método 3): Rt 4,76 min, m/z 393 [MH^+].

c. (1S,4R)-4-[3-((S)-3-Triisopropilsilaniloximetil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 92c)



A una solución del Intermediario A (179 mg, 1,10 mmol) en DMF (3 mL) se agregó NaH (dispersión al 60% en aceite, 120 mg, 3,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 min. Una solución del Intermediario 92b (958 mg, 1,10 mmol) en DMF (3 mL) se agregó y la mezcla se agitó a 60°C durante 1,5 h. La solución se enfrió, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con DCM (4 × 25 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-16% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título como una goma color marrón (216 mg, 37%). LCMS (Método 3): Rt 3,08 min, m/z 536 [MH^+].

d. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-triisopropilsilaniloxi-metil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Intermediario 92d)



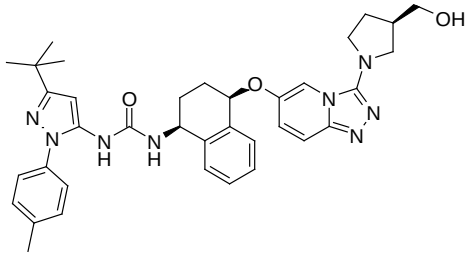
Una solución del Intermediario 92c (210 mg, 0,39 mmol) y 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 159 mg, 0,390 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y DIPEA (105 µL, 0,600 mmol) se agitó a 65°C durante 15,5 h y a 90°C durante 1,5 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título como un sólido color marrón pálido (242 mg, 79%). LCMS (Método 3): Rt 5,18 min, m/z 791 [MH^+].

e. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Ejemplo 92)

Una solución del Intermediario 92d (240 mg, 0,300 mmol) y TBAF (1M en THF, 0,400 mL, 0,400 mmol) en THF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con DCM (4 × 20 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-14% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título como un polvo blancuzco después del secado por congelamiento (154 mg, 81%). LCMS (Método 5): Rt 4,01 min, m/z 635,3 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,68-1,79 (1H, m), 1,79-1,97 (2H, m), 1,98-2,14 (3H, m), 2,36 (3H, s), 2,40-2,48 (1H, m), 3,23-

3,30 (1H, m), 3,41-3,64 (5H, m), 4,71 (1H, t, J 5,3), 4,77-4,85 (1H, m), 5,51 (1H, br t, J 4,4), 6,33 (1H, s), 7,03-7,10 (2H, m), 7,25-7,40 (8H, m), 7,53 (1H, d, J 9,9), 7,82 (1H, d, J 1,8), 8,03 (1H, s).

Ejemplo 93

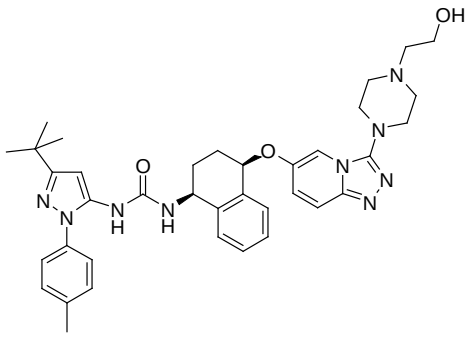


1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea

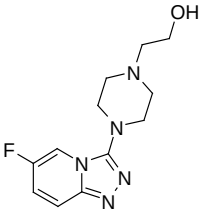
El compuesto del título se preparó comenzando con (R)-3-(hidroximetil)pirrolidina usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 92. LCMS (Método 5): Rt 4,01 min, m/z 635,3 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,67-1,77 (1H, m), 1,79-1,97 (2H, m), 1,98-2,15 (3H, m), 2,37 (3H, s), 2,40-2,48 (1H, m), 3,25-3,30 (1H, m), 3,41-3,62 (5H, m), 4,71 (1H, t, J 5,3), 4,77-4,85 (1H, m), 5,51 (1H, br t, J 4,3), 6,33 (1H, s), 7,04-7,10 (2H, m), 7,25-7,40 (8H, m), 7,53 (1H, d, J 9,9), 7,82 (1H, d, J 1,6), 8,04 (1H, s).

Ejemplo 94

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

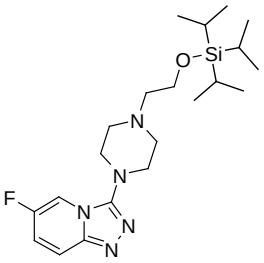


a. 2-[4-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-piperazin-1-il]-etanol (Intermediario 94a)



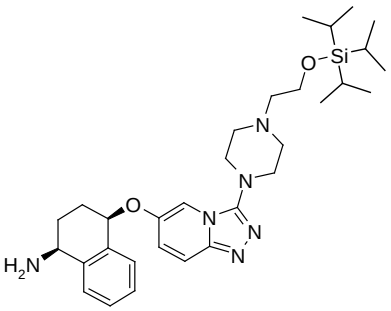
Una solución del Intermediario 24b (485 mg, 2,82 mmol) y 1-(2-hidroxiletil)-piperazina (1,39 mL, 11,3 mmol) en DMA (10 mL) se calentó en el microondas a 170°C durante 8 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-20% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar producto impuro. Se purificó adicionalmente por FCC, usando 0-7% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM para dar el compuesto del título como una goma color marrón pálido (175 mg, 23%). LCMS (Método 3): Rt 0,43 min, m/z 266 [MH^+].

b. 6-fluoro-3-[4-(2-triisopropilsilaniloxi-etil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermediario 94b)



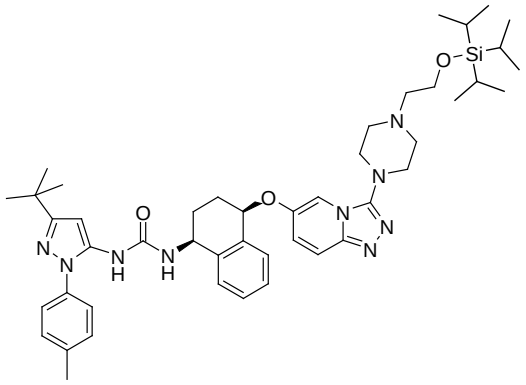
A una solución del Intermediario 94a (169 mg, 0,64 mmol) y Et_3N (265 µL, 1,91 mmol) en DCM (6 mL) se agregó trifluorometansulfonato de triisopropilsililo (189 µL, 0,70 mmol). La solución se agitó durante 2,5 h, luego se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-5% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título como una goma color marrón pálido (242 mg, 90%). LCMS (Método 3): Rt 2,93 min, m/z 422 [MH^+].

c. (1S,4R)-4-{3-[4-(2-Triisopropilsilaniloxi-etil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 94c)



A una solución del Intermediario A (102 mg, 0,63 mmol) en DMF (1,5 mL) se agregó NaH (dispersión al 60% en aceite, 68 mg, 1,71 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, luego se agregó una solución del Intermediario 94b (240 mg, 0,57 mmol) en DMF (1,5 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1,25 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM (4 × 25 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título como una goma color marrón pálido (219 mg, 68%). LCMS (Método 3): Rt 2,65 min, m/z 565 [MH^+].

d. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-{3-[4-(2-triisopropilsilaniloxi-etil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Intermediario 94d)



Una solución del Intermediario 94c (170 mg, 0,42 mmol), 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido 5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 170 mg, 0,42 mmol) y DIPEA (199 µL, 1,14 mmol) en THF(4 mL) se agitó a reflujo durante 15,5 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-7,5% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título como un polvo amarillo (293 mg, 93%). LCMS (Método 3): Rt 3,70 min, m/z 820 [MH^+].

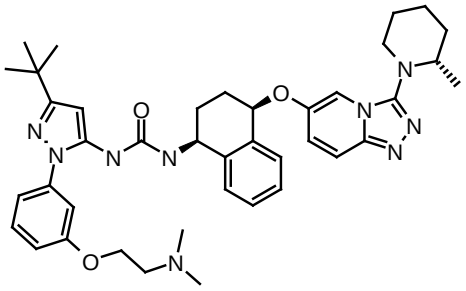
e. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-((1S,4R)-4-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-urea (Ejemplo 94)

Una solución del Intermediario 94d (243 mg, 0,29 mmol) y TBAF (1M en THF, 0,53 mL, 0,53 mmol) en THF (3,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, luego se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 × 20 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-7,5% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título como un

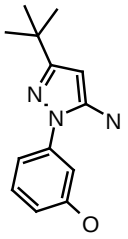
polvo blanco después del secado por congelamiento (135 mg, 58%). LCMS (Método 5): Rt 3,52 min, m/z 664 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,86-1,92 (2H, m), 2,04-2,11 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,48 (2H, q, J 5,8), 2,66 (4H, t, J 4,8), 3,19 (4H, t, J 4,5), 3,55 (2H, q, J 5,8), 4,44 (1H, t, J 5,4), 4,79-4,82 (1H, m), 5,57 (1H, t, J 4,4), 6,32 (1H, s), 7,07 (1H, d, J 8,5), 7,15 (1H, dd, J 9,9, 2,1), 7,32-7,44 (8H, m), 7,60-7,63 (1H, m), 7,68 (1H, d, J 2,0), 8,04 (1H, s).

Ejemplo 95

1-{5-tert-butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-urea



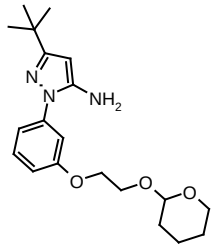
a. 3-(5-Amino-3-tert-butil-pirazol-1-il-fenol (Intermediario 95a)



Una mezcla de 5-tert-butil-2H-pirazol-3-ilamina (1 g, 7,18 mmol), 3-iodofenol (1,7 4g, 7,90 mmol), ioduro de cobre (I) (68 mg, 0,36 mmol), (1S,2S)-N.N'-dimetilciclohexan-1,2-diamina (204 mg, 1,44 mmol) y carbonato de potasio (2,08 g, 15,09 mmol) en tolueno (8 mL) se desgasificó y se purgó con argón (3x). La mezcla de reacción luego se trató con irradiación de microondas, a 150°C durante 1 h. La mezcla

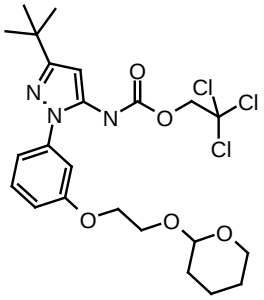
se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con otros 20 mL de EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante FCC, usando 0-100% EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título como una goma color marrón (1,42 g, 86%). LCMS (Método 3): Rt 2,21 min, m/z 232 [MH^+].

b. 5-tert-butil-2-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-ilamina (Intermediario 95b)



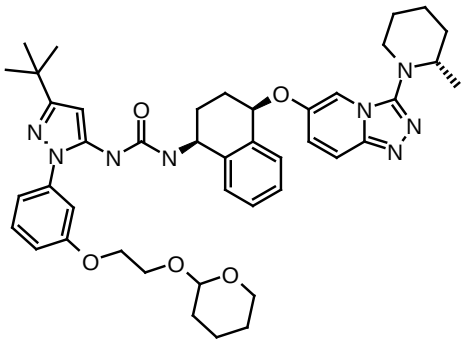
Una solución del Intermediario 95a (1,42 g, 6,15 mmol) y trifenilfosfina (3,22 g, 12,29 mmol) en THF (50 mL), bajo una atmósfera de argón se trató con 2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etanol (1,25 mL, 9,22 mmol), y luego se agregó por goteo azodicarboxilato de dietilo (1,94 mL, 12,29 mmol). La mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó agua (0,5 mL) y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se colocó en EtOAc (8 mL) y se agregó ciclohexano haber precipitado óxido de trifenilfosfina desde la solución. Éste se filtró y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-100% EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título como un aceite color marrón anaranjado (2,98 g, >100%). LCMS (Método 3): Rt 3,20 min, m/z 360 [MH^+].

c. 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Intermediario 95c)



Una solución del Intermediario 95b (2,21 g, 6,16 mmol) en EtOAc (20 mL) se trató con NaOH acuoso (1M, 11,08 mmol), seguido por 2,2,2-cloroformiato de tricloroetilo (1,01 mL, 7,39 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se particionó entre EtOAc (50 mL) y agua (50 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con otros 50 mL de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-100% EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título como un aceite color anaranjado oscuro (2,39 g, 73%). LCMS (Método 3): Rt 4,70 min, m/z 534/536 [MH^+].

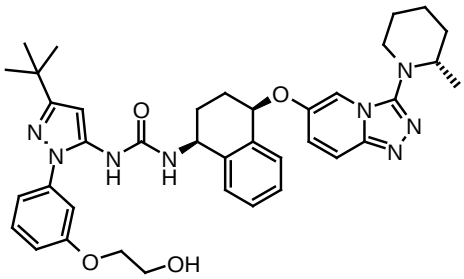
d. 1-(5-tert-butil-2-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-fenil}-2-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Intermediario 95d)



Una mezcla del Intermediario 95c (200 mg, 0,37 mmol), el Intermediario 81d (141 mg, 0,37 mmol) y DIPEA (98 µL, 0,56 mmol) en dioxano (1,5 mL) se calentó a 70°C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó

con DCM (5 mL) y se lavó con agua (2 x 5 mL). La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM para dar el compuesto del título como un vidrio color amarillo (158 mg, 55%). LCMS (Método 3): Rt 4,25 min, m/z 763 [MH^+].

e. 1-{5-tert-butil-2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Intermediario 95e)



Una mezcla del Intermediario 95d (158 mg, 0,21 mmol) y p-toluensulfonato de piridinio (156 mg, 0,62 mmol) en metanol se calentó a 45°C durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se particionó entre DCM (5 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM para dar el compuesto del título como un sólido color beige (105 mg, 74%). LCMS (Método 3): Rt 3,64 min, m/z 679 [MH^+].

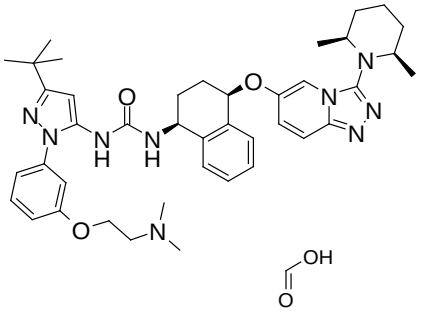
f. 1-{5-tert-butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-urea (Ejemplo 95)

A una solución del Intermediario 95e (105 mg, 0,15 mmol) y DIPEA (81 µL, 0,46 mmol) en DCM (2 mL) se agregó cloruro de metansulfonilo (16 µL, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se diluyó con DCM (5 mL) y se lavó con agua (2 x 5 mL). La fase orgánica se pasó a

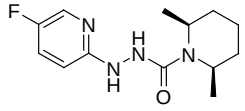
través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío. El residuo se colocó en THF (2 mL) y se agregó solución de dimetilamina en THF (2M, 1,55 mL). La mezcla de reacción se calentó a 60°C en un tubo sellado durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se trituró con Et_2O (1 mL) y el sólido obtenido se purificó mediante MDAP para dar el compuesto del título como un sólido vítreo (44 mg, 40%). LCMS (Método 5): Rt 3,64 min, m/z 706,6 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J 6,7 Hz), 1,28 (9H, s), 1,46-1,54 (2H, m), 1,63-1,72 (2H, m), 1,75-1,76 (4H, m), 2,00-2,18 (2H, m), 2,22 (6H, s), 2,66 (2H, t, J 5,8 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,12-3,20 (1H, m, oscurecido por agua), 3,27-3,35 (1H, m, oscurecido por agua), 4,10 (2H, t, J 5,4 Hz), 4,78-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J 4,0 Hz), 6,33 (1H, s), 6,95-6,99 (1H, m), 7,06-7,14 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J 10,0Hz), 7,25-7,43 (5H, m), 7,64 (1H, d, J 10,6 Hz), 7,69 (1H, d, J 1,8 Hz), 8,12 (1H, s).

Ejemplo 96

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



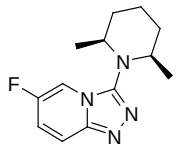
***a.* *N*'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida de ácido *cis*-2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico (Intermediario 96a)**



Se agregó piridina (2,40 mL, 29,7 mmol) por goteo a una suspensión helada de trifosgeno (4,42 g, 14,9 mmol) en DCM (30,0 mL). Se agregó *cis*-2,6-dimetilpiperidina (2,00 mL, 14,9 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas, luego se detuvo por adición por goteo de HCl (acuoso 1M, 30 mL). La mezcla se extrajo con DCM (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación.

Se disolvió cloruro de *cis*-2,6-dimetilpiperidin-carbamoilo (1,79 g, 10,2 mmol) en DCM (90,0 mL) y se agregó DIPEA (2,42 mL, 13,9 mmol) seguido por (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (WO2010022076, 1,18 g, 9,30 mmol) y la reacción se calentó a 45°C durante la noche. La reacción se enfrió y se detuvo con agua. La mezcla se extrajo con DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC usando 0-6% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM para dar el compuesto del título (1,38 g, 56%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 1,29 (6H, d, J 7,1 Hz), 1,48-1,90 (6H m), 4,26 (2H, qn, J 6,9 Hz), 6,39 (1H, d, J 2,3 Hz), 6,50 (1H, d, J 2,3 Hz), 6,74 (1H, dd, J 9,0, 3,6 Hz), 7,27 (1H, ddd, J 8,9, 8,0, 2,9 Hz), 8,03 (1H, d, J 2,9 Hz).

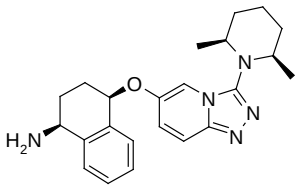
b. 3-(*cis*-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (Intermediario 96b)



A una solución helada del Intermediario 96a (1,38 g, 5,19 mmol) en THF (50,0 mL) se agregó en forma consecutiva trifenilfosfina (2,72 g, 10,4 mmol), Et_3N (2,89 mL, 20,8 mmol) y hexacloroetano (2,46 g, 10,4 mmol). El baño de frío se retiró y la reacción se calentó a 55°C durante la noche. La reacción se enfrió y se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 ×). Las fases orgánicas combinadas

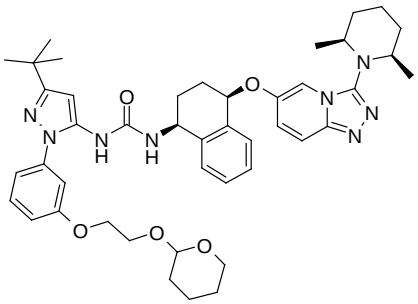
se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se colocó en MeOH y se cargó en un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH y se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. El residuo se concentró al vacío y luego se sometió nuevamente a las condiciones de reacción durante la noche. Después de un tratamiento posterior análogo el residuo se concentró al vacío para dar el compuesto del título (1,03 g, 80%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 0,68 (6H, d, J 6,2 Hz), 1,36-1,68 (3H m), 1,74-1,90 (3H, m), 3,35 (2H, m), 7,14 (1H, ddd, J 9,8, 7,5, 2,3 Hz), 7,65 (1H, ddd, J 9,9, 4,7, 0,8 Hz), 8,02 (1H, ddd, J 3,2, 2,3, 0,8 Hz).

c. (1*S*,4*R*)-4-[3-(*cis*-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 96c)



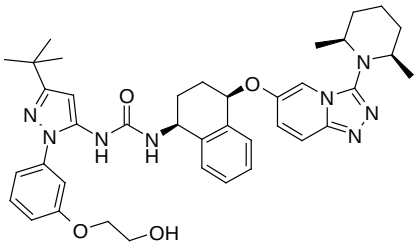
A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 323 mg, 8,06 mmol) en DMF (10,0 mL) se agregó (1*R*,4*S*)-4-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ol (329 mg, 2,02 mmol) y la reacción se agitó durante 20 min. El Intermediario 96b (500 mg, 2,02 mmol) se agregó en DMF (2,00 mL) y la reacción se calentó a 60°C durante 1 h. La reacción se enfrió y se detuvo mediante la adición por goteo de metanol, antes de eluirse con metanol y se cargó en un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título (453 mg, 57%). LCMS (Método 4): Rt 2,13, m/z 392 [MH^+].

d. 1-(5-tert-butil-2-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-(*cis*-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Intermediario 96d)



A una solución del Intermediario 96c (100 mg, 0,25 mmol) en 1,4-dioxano (3,00 mL) se agregó DIPEA (89,0 μL, 0,51 mmol) y el Intermediario 39b (133 mg, 0,25 mmol). La reacción se calentó a 70°C durante la noche y luego se enfrió y se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC usando 0-8% MeOH en DCM para dar el compuesto del título. LCMS (Método 4): Rt 4,09 min, m/z 777 [MH^+].

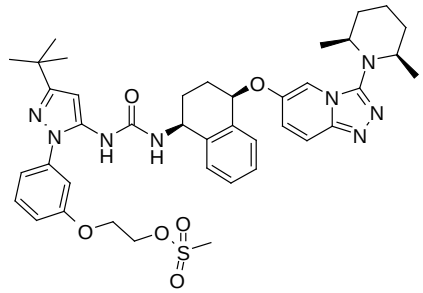
e. 1-{5-tert-butil-2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-(*cis*-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Intermediario 96e)



Se agregó p-toluensulfonato de piridinio (65,0 mg, 0,26 mmol) a una solución del Intermediario 96d en MeOH (2,0 mL). La reacción se calentó a 60°C durante 3,5 h y luego se enfrió y se redujo el volumen del solvente al vacío. El residuo se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó

al vacío para dar el compuesto del título (89,0 mg, 99%). LCMS (Método 4): Rt 3,49 min, m/z 693 [MH^+].

f. 2-{3-[3-tert-butil-5-(3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*2S,6R)*-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-ureido)-pirazol-1-il]-fenoxi}-etiléster de ácido metansulfónico (Intermediario 96f)



Se agregó cloruro de metansulfonilo (11,0 μL, 0,13 mmol) a una solución helada del Intermediario 96e (89,0 mg, 0,13 mmol) y DIPEA (27,0 μL, 0,15 mmol) en DCM (1,5 mL). Luego de 1 hora se agregó más DIPEA (27,0 μL, 0,15 mmol) y cloruro de metansulfonilo (11,0 μL, 0,13 mmol). Después de otra hora se agregó más DIPEA (27,0 μL, 0,15 mmol) y cloruro de metansulfonilo (11,0 μL, 0,13 mmol). Luego de 1 hora la reacción se particionó entre DCM y agua. La fase acuosa luego se extrajo con DCM (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (100 mg, 99%). LCMS (Método 1): Rt 3,73 min, m/z 771 [MH^+].

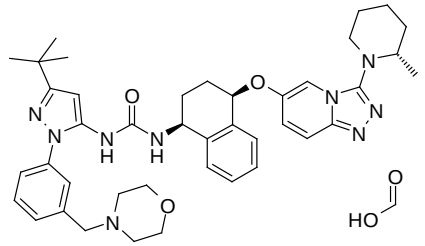
g. 1-{5-tert-butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-(*cis*-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato (Ejemplo 96)

Se agregó dimetilamina (2M en MeOH, 520 μL, 1,04 mmol) a una solución del Intermediario 96f (100 mg, 0,13 mmol) en THF (1,5 mL). La reacción se calentó a 50°C en un recipiente sellado durante la noche. La mezcla se enfrió y se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 ×). Las fases orgánicas

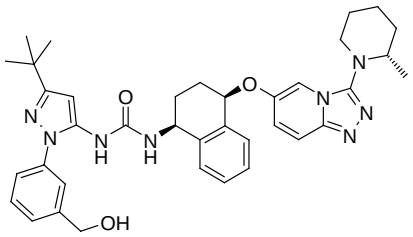
combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM. La purificación adicional mediante HPLC (columna C18 X-select, 10-98% MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H) dio el compuesto del título como un polvo blanco después del secado por congelamiento (50 mg, 54%). LCMS (Método 5): Rt 3,79 min, m/z 720,5 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOD): 0,65 (3H, d, J 6,0 Hz), 0,68 (3H, d, J 6,0 Hz), 1,31 (9H, s), 1,40-1,50 (2H, m), 1,53-1,65 (1H, m), 1,73-1,87 (3H, m), 1,92-2,05 (2H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,19-2,26 (1H, m), 2,43 (6H, s), 2,92 (2H, t, J 5,2 Hz), 3,24 (2H, m), 4,18 (2H, t, J 5,3 Hz), 4,90 (1H, dd, J 8,7, 5,8), 5,42 (1H, t, J 8,2), 6,34 (1H, s), 7,02-7,06 (1H, ddd, J 8,5, 2,4, 0,6), 7,08-7,13 (2H, m), 7,17-7,25 (3H, m), 7,26-7,31 (2H, m), 7,38-7,44 (1H, t, J 7,8), 7,56-7,60 (1H, dd, J 9,8, 0,7 Hz), 7,86 (1H, d, J 1,8 Hz), 8,45 (0,3H, br s).

Ejemplo 97

1-[5-tert-butil-2-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

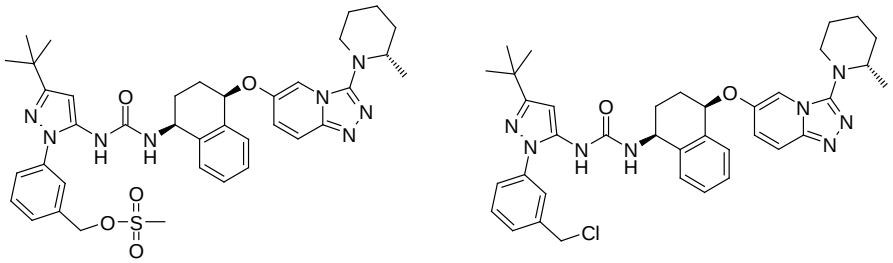


a. 1-[5-tert-butil-2-(3-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Intermediario 97a)



Una solución marrón del Intermediario 29c (177 mg, 0,420 mmol), el Intermediario 81d (151 mg, 0,400 mmol) y DIPEA (0,087 mL, 0,50 mmol) en dioxano seco (5 mL) se agitó a 100°C durante 3 h. La solución enfriada se concentró al vacío, se suspendió en agua (10 mL) y se extrajo con DCM (2 × 10 mL). Los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró bajo vacío para dar una goma color marrón oscuro. La purificación por FCC, usando 3-8% MeOH en DCM, dio el compuesto del título como un sólido anaranjado (188 mg, 72%). LCMS (Método 4): Rt 3,63 min, m/z 649 [MH^+].

b. 3-[3-tert-butil-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-ureido)-pirazol-1-il]-benciléster de ácido metansulfónico y **1-[5-tert-butil-2-(3-clorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (mezcla 1:1). (mezcla de Intermediarios 97b)**



A una solución del Intermediario 97a (187 mg, 0,288 mmol) y DIPEA (0,151 mL, 0,865 mmol) en DCM (5 mL) a 0°C se agregó cloruro de mesilo (0,056 mL, 0,721 mmol) y la solución anaranjada resultante se agitó a 0°C durante 1 h. Se agregó agua (5 mL) y la mezcla se agitó. La fase acuosa se extrajo con DCM (5 mL), luego los

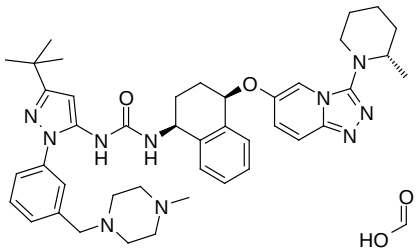
materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para dar la mezcla de los compuestos del título como una goma color marrón. LCMS (Método 4): relación 1:1, Rt 3,87 min, m/z 727 [MH^+] y Rt 4,11, m/z 667 [MH^+].

c. 1-[5-tert-butil-2-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato (Ejemplo 97)

Una solución marrón de la mezcla de Intermediarios 97b (0,144 mmol) y morfolina (0,063 mL, 0,72 mmol) en DMF seco (3 mL) se agitó a 75°C durante 2 h. La solución enfriada se concentró al vacío, se suspendió en agua (10 mL) y se extrajo con DCM (2 × 10 mL). Los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para dar una goma color marrón. La purificación por FCC, 3-7% MeOH en DCM, dio un sólido color amarillo pálido (58,6 mg). La purificación por MDAP (Método 7) dio el compuesto del título como un sólido color amarillo pálido (31 mg, 28%). LCMS (Método 5): Rt 3,59 min, m/z 718,6 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J 6,3), 1,28 (9H, s), 1,48-1,55 (2H, m), 1,63-1,71 (2H, m), 1,75-1,97 (4H, m), 2,00-2,16 (2H, m), 2,37 (4H, t, J 4,2), 2,90 (1H, ddd, J 12,2, 9,0, 4,0), 3,15 (1H, dt, J 12,0, 4,2), 3,51 (2H, s), 3,55 (4H, t, J 4,4), 4,82 (1H, td, J 8,6, 5,6), 5,51 (1H, t, J 4,3), 6,33 (1H, s), 7,04 (1H, d, J 8,6), 7,19 (1H, dd, J 9,9, 2,2), 7,25-7,29 (2H, m), 7,31-7,48 (6H, m), 7,64 (1H, dd, J 9,8, 0,8), 7,69 (1H, d, J 2,1), 8,10 (1H, s), 8,16 (1H, s). Una señal 1H bajo el pico de solvente.

Ejemplo 98

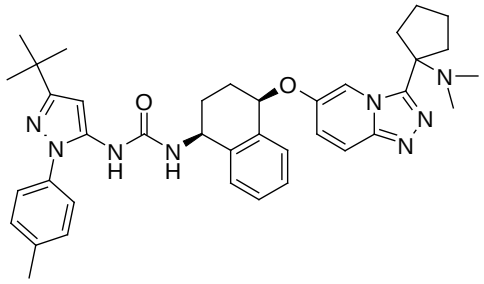
1-{5-tert-butil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato



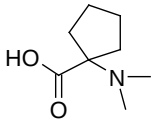
El compuesto del título se preparó comenzando con N-metilpiperazina usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 97. LCMS (Método 5): Rt 3,61 min, m/z 731,6 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J 6,3), 1,28 (9H, s), 1,48-1,56 (2H, m), 1,63-1,71 (2H, m), 1,75-1,96 (4H, m), 2,00-2,16 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,26-2,43 (8H, m), 2,90 (1H, ddd, J 11,8, 9,2, 4,2), 3,16 (1H, dt, J 12,0, 4,2), 3,28-3,34 (1H, m), 3,50 (2H, s), 4,82 (1H, td, J 8,6, 5,5), 5,52 (1H, t, J 4,3), 6,33 (1H, s), 7,04 (1H, d, J 8,6), 7,19 (1H, dd, J 9,9, 2,2), 7,25-7,47 (8H, m), 7,64 (1H, dd, J 9,8, 0,8), 7,69 (1H, d, J 2,1), 8,11 (1H, s), 8,18 (1H, s).

Ejemplo 99

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-dimetilamino-ciclopentil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea



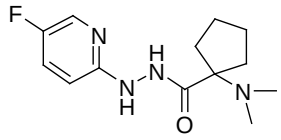
a. ácido 1-dimetilamino-ciclopentancarboxílico (Intermediario 99a)



Una solución de ácido 1-amino-ciclopentancarboxílico (2,0 g, 15,5 mmol) y formaldehído (solución acuosa al 37%, 3 mL) en ácido fórmico (4 mL) se calentó a 80

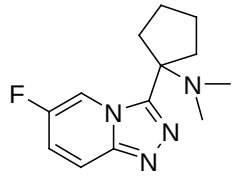
ºC durante 2,5 h. Los materiales volátiles se concentraron al vacío y el residuo resultante se cargó en un cartucho SCX. El cartucho se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M para dar el compuesto del título (1,82 g, 75%). ¹H RMN (400 MHz, CD_3OD): 1,71-2,02 (6H, m), 2,16-2,29 (2H, m), 2,77 (6H, s).

b. N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida de ácido 1-dimetilamino-ciclopentancarboxílico (Intermediario 99b)



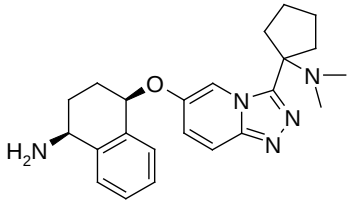
A una solución de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (como procedimiento de referencia, véase WO2010022076; 200 mg, 1,57 mmol) en DMF (10 mL) se agregaron el Intermediario 99a (247 mg, 1,57 mmol), EDC (333 mg, 1,73 mmol) y HOBt (21 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y luego se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-8% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título (282 mg, 67%). ¹H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,54-1,73 (4H, m), 1,76-2,04 (4H, m), 2,25 (6H, s), 6,46 (1H, s), 6,64 (1H, dd, J = 9,0, 3,5 Hz), 7,23-7,33 (1H, m), 8,04 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,94 (1H, s).

c. [1-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-ciclopentil]-dimetil-amina (Intermediario 99c)



Se agregó hexacloroetano (503 mg, 2,12 mmol) en porciones a lo largo de 5 minutos a temperatura ambiente a una mezcla agitada del Intermediario 99b (282 mg, 1,06 mmol), trietilamina (590 µL, 4,24 mmol) y trifenilfosfina (555 mg, 2,12 mmol) en THF (11 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 2,5 h y luego se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC usando un cartucho SCX-2. El cartucho se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M para dar el compuesto del título (207 mg, 79%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,67-1,78 (4H, m), 2,10-2,22 (8H, m), 2,24-2,34 (2H, m), 7,15 (1H, ddd, J = 10,0, 7,4, 2,3 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 10,0, 5,0 Hz), 8,65-8,68 (1H, m).

d. (1S,4R)-4-[3-(1-dimetilamino-ciclopentil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 99d)



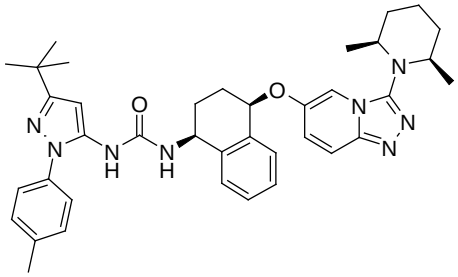
A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 133 mg, 3,34 mmol) en DMF (5 mL) se agregó el Intermediario A (136 mg, 0,83 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. Una solución del Intermediario 99c (207 mg, 0,83 mmol) en DMF (3 mL) se agregó y la mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 90 min. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se detuvo mediante la adición cuidadosa de MeOH y luego se cargó en un cartucho SCX. El cartucho se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. Las fracciones que contenían producto se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice,

usando un gradiente de 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título (211 mg, 65%). LCMS (Método 4): Rt 1,49 min, m/z 392 [MH^+].

e. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-(1-dimetilamino-ciclopentil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Ejemplo 99)

Una mezcla del Intermediario 99d (108 mg, 0,27 mmol), 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (como procedimiento de referencia, véase Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 105 mg, 0,27 mmol) y DIPEA (93 µL, 0,54 mmol) en dioxano (3 mL) se agitó a 60 ºC durante 18 h y luego a 80 ºC durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y luego se volcó sobre agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante MDAP (Método 7) para dar el compuesto del título (23 mg, 13%). LCMS (Método 5): Rt 3,90 min, m/z 647 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): 1,34 (9H, s), 1,59-1,85 (4H, m), 1,91-2,15 (3H, m), 2,18 (6H, s), 2,21-2,36 (5H, m), 2,42 (3H, s), 4,91-4,96 (1H, m), 5,34 (1H, t, J = 4,1 Hz), 6,37 (1H, s), 7,22-7,40 (9H, m), 7,65 (1H, d, J = 9,9 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,2 Hz).

Ejemplo 100

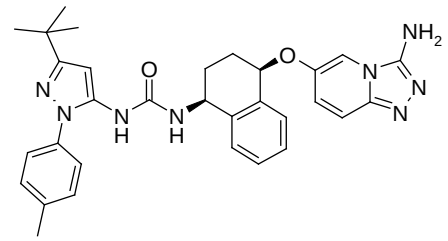


1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea

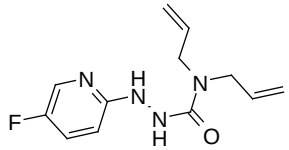
El compuesto del título se preparó comenzando con el Intermediario 96c y 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (como procedimiento de referencia, véase Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009) usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 3. LCMS (Método 5): Rt 5,33 min, m/z 647 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): 0,64-0,74 (6H, m), 1,34 (9H, s), 1,41-1,72 (3H, m), 1,75-2,19 (6H, m), 2,21-2,31 (1H, m), 2,42 (3H, s), 3,22-3,35 (2H, m), 4,90-4,98 (1H, m), 5,45 (1H, t, J = 4,1 Hz), 6,37 (1H, s), 7,19-7,40 (9H, m), 7,62 (1H, dd, J = 9,9, 0,8 Hz), 7,89 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Ejemplo 101

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



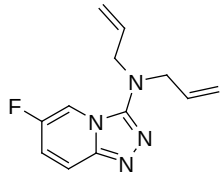
a. 2-(5-fluoropiridin-2-il)-N,N-di(prop-2-en-1-il)hidrazinecarboxamida (Intermediario 101a)



A una solución de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (como procedimiento de referencia, véase WO2010022076; 2,54 g, 20,0 mmol) en DCM (150 mL) y DIPEA (3,87 g, 30,0 mmol) se agregó cloruro de N,N-di-2-propen-1-il-carbámico (como procedimiento de referencia, véase por ejemplo Tetrahedron **1996**, *52*, 13739-13750; 4,13 g, 26,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (50 mL) y se cargó en un cartucho SCX.

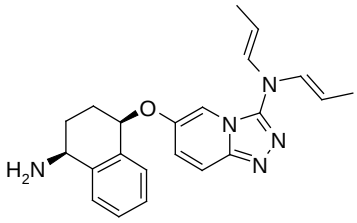
El cartucho se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. Las fracciones que contenían el compuesto se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-6% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título (2,30 g, 46%) como un sólido color amarillo. LCMS (Método 1): Rt 2,26 min, m/z 251 [MH^+].

b. Dialil-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-amina (Intermediario 101b)



Se agregó hexacloroetano (4,34 g, 18,4 mmol) en porciones a lo largo de 5 min a temperatura ambiente a una mezcla agitada del Intermediario 101a (2,30 g, 9,2 mmol), trietilamina (3,71 g, 36,8 mmol) y trifenilfosfina (4,82 g, 18,4 mmol) en THF (90 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se diluyó con MeOH y se purificó mediante FCC usando un cartucho SCX-2. El cartucho se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. Las fracciones que contenían el compuesto se combinaron y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió al siguiente procedimiento de purificación; FCC sobre sílice (0-6% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM), luego cartucho SCX-2 (condiciones descritas precedentemente) y finalmente más FCC sobre sílice (0-2% MeOH en EtOAc), para dar el compuesto del título (1,34 g, 62%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 3,87 (4H, d, J = 6,2 Hz), 5,16-5,35 (4H, m), 5,85-6,02 (2H, m), 7,11 (1H, ddd, J = 10,0, 7,6, 2,3 Hz), 7,58-7,67 (1H, m), 7,75-7,80 (1H, m).

c. [6-((1R,4S)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]-bis-((E)-propenil)-amina (Intermediario 101c)



A una suspensión de hidruro de sodio (40% en aceite mineral, 690 mg, 17,31 mmol) en DMF (20 mL) se agregó el Intermediario A (1,12 g, 6,92 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. Una solución del Intermediario 101b (1,34 g, 5,77 mmol) en DMF (20 mL) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se detuvo mediante la adición cuidadosa de MeOH y luego se cargó en un cartucho SCX. El cartucho se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. Las fracciones que contenían producto se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título (1,33 g, 61%) como una goma anaranjada. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0,92-1,13 (1H, m), 1,39 (6H, dd, J = 7,2, 1,7 Hz), 1,82-2,16 (4H, m), 2,26-2,38 (1H, m), 3,93-3,99 (1H, m), 4,99-5,10 (2H, m), 5,18 (1H, t, J = 4,4 Hz), 6,10 (2H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 9,9, 2,2 Hz), 7,25-7,44 (3H, m), 7,48-7,53 (1H, m), 7,57-7,66 (2H, m).

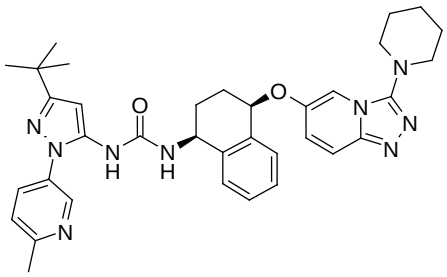
d. 1-[(1S,4R)-4-(3-Amino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea (Ejemplo 101)

Una mezcla del Intermediario 101c (1,33 g, 3,54 mmol), 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (como procedimiento de referencia, véase Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 2,0 g, 4,96 mmol) y DIPEA (1,82, 14,16 mmol) en DMF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se cargó en un cartucho SCX. El cartucho se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. Las

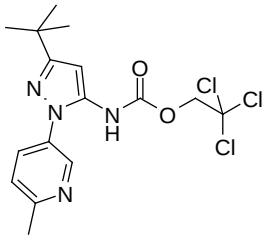
fracciones que contenían producto se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, seguido por recristalización desde 5% MeOH en DCM (se agregaron algunas gotas de ciclohexano para iniciar la recristalización), para dar el compuesto del título (760 mg, 39%) como un polvo blancuzco. LCMS (Método 5): Rt 3,81 min, m/z 551 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): 1,34 (9H, s), 1,86-2,08 (2H, m), 2,09-2,19 (1H, m), 2,22-2,34 (1H, m), 2,42 (3H, s), 4,89-4,96 (1H, m), 5,32 (1H, t, J = 4,4 Hz), 6,37 (1H, s), 7,05 (1H, dd, J = 10,0, 2,1 Hz), 7,23-7,44 (9H, m), 7,83 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ejemplo 102

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



a. 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido [5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Intermediario 102a)



A una mezcla de 5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-ilamina (como procedimiento de referencia, véase por ejemplo WO2003072569; 833 mg, 3,62 mmol) en NaOH (1M en agua, 5,4 mL, 4,4 mmol) y EtOAc (5 mL) se agregó 2,2,2-cloroformiato de tricloroetilo (548 µL, 3,98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 1 h. Se agregaron más NaOH (1M en agua, 5,4 mL) y 2,2,2-cloroformiato de tricloroetilo (548 µL) y la agitación a temperatura ambiente se continuó durante 1 h. Se agregaron más NaOH (1M en agua, 5,4 mL) y 2,2,2-cloroformiato de tricloroetilo (548 µL) y la agitación a temperatura ambiente se continuó durante 2 h. Se agregaron más NaOH (1M en agua, 10,8 mL) y 2,2,2-cloroformiato de tricloroetilo (1,10 mL) y la agitación a temperatura ambiente se continuó durante 24 h. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 10-50% EtOAc en ciclohexano, para dar el compuesto del título (550 mg, 37%) como una espuma blanca. LCMS (Método 3): Rt 3,87 min, m/z 405 [MH^+].

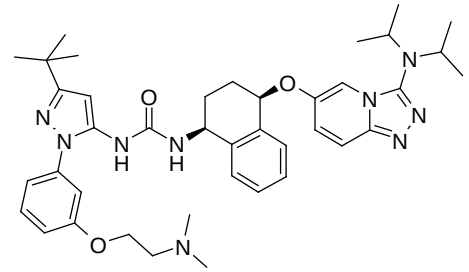
b. 1-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 102)

Una mezcla del Intermediario 102a (84 mg, 0,206 mmol), el Intermediario 3c (75 mg, 0,206 mmol) y DIPEA (45 µL, 0,258 mmol) en dioxano (3 mL) se agitó a 65 ºC durante 16 h. Luego de enfriar, los materiales volátiles se concentraron al vacío y el residuo resultante se particionó entre agua y DCM. La fase orgánica se secó a través de un separador de fases y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 2-7% MeOH en DCM seguido por HPLC (columna XBridge C18, 25-75% MeCN en H_2O, 0,1% NH_4OH), para dar el compuesto del título (41 mg, 32%) como un sólido blanco. LCMS (Método 5): Rt 4,06 min, m/z 620 [MH^+]. H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,56-1,66 (2H, m), 1,67-1,77 (4H, m), 1,79-1,96 (2H, m), 1,96-2,20 (2H, m), 2,53 (3H, s), 3,13 (4H, t, J = 5,2 Hz), 4,75-4,84 (1H, m), 5,54 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,35 (1H, s), 7,06 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,16

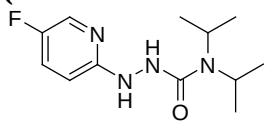
(1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,23-7,43 (5H, m), 7,58-7,64 (2H, m), 7,81 (1H, dd, J = 8,3, 2,6 Hz), 8,18 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 2,6 Hz).

Ejemplo 103

1-{5-tert-butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-diisopropilamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

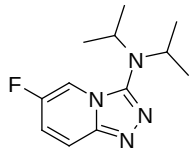


a. 2-(5-fluoropiridin-2-il)-*N*,*N*-di(propan-2-il)hidrazinecarboxamida (Intermediario 103a)



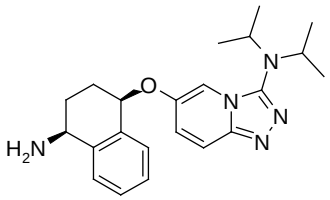
A una solución de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (como procedimiento de referencia, véase WO2010022076; 200 mg, 1,57 mmol) en DCM (15mL) se agregó trietilamina (328 µL, 2,35 mmol) seguida por cloruro de *N*,*N*-diisopropilcarbamoilo (282 mg, 1,73 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45 ºC durante 4 h y luego se volcó sobre agua y se extrajo con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-100% EtOAc en ciclohexano, para dar el compuesto del título (200 mg, 50%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,30 (12H, d, J = 6,8 Hz), 3,80-4,03 (2H, m), 6,17 (1H, s), 6,53 (1H, s), 6,67-6,81 (1H, m), 7,24-7,36-(1H, m), 8,02 (1H, d, J = 3,0 Hz).

b. (6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-diisopropil-amina (Intermediario 103b)



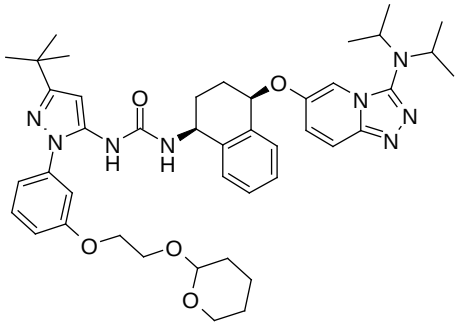
El compuesto del título se preparó comenzando con el Intermediario 103a usando procedimientos análogos a los descritos en el Intermediario 99c. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,09 (12H, d, J = 6,5 Hz), 3,60-3,79 (2H, m), 7,11-7,24 (1H, m), 7,44-7,62 (1H, m), 7,98-8,05 (1H, m).

c. [6-((1R,4S)-4-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]-diisopropil-amina (Intermediario 103c)



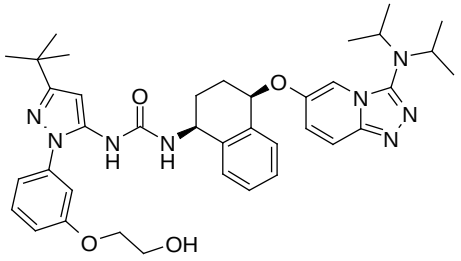
A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 136 mg, 3,39 mmol) en DMF (5 mL) se agregó el Intermediario A (138 mg, 0,85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Una solución del Intermediario 103b (200 mg, 0,85 mmol) en DMF (3 mL) se agregó y la mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se detuvo mediante la adición cuidadosa de MeOH y luego se cargó en un cartucho SCX. El cartucho se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. Las fracciones que contenían producto se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título (220 mg, 68%). LCMS (Método 4): Rt 2,07 min, m/z 380 [MH^+].

d. 1-(5-tert-butil-2-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-diisopropilamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Intermediario 103d)



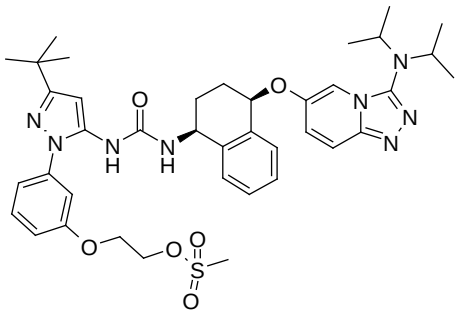
El compuesto del título se preparó comenzando con el Intermediario 103c y el Intermediario 95c usando procedimientos análogos a los descritos en el Intermediario 95d. LCMS (Método 4): Rt 3,92 min, m/z 765 [MH^+].

e. 1-{5-tert-butil-2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-diisopropilamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Intermediario 103e)



A una solución del Intermediario 103d (100 mg, 0,13 mmol) en MeOH (2 mL) se agregó p-toluensulfonato de piridinio (65 mg, 0,26 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 3 h. Los materiales volátiles se concentraron al vacío y el residuo resultante se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (97 mg, 99%). LCMS (Método 2): Rt 3,39 min, m/z 681 [MH^+].

f. 2-[3-(3-tert-butil-5-{3-[(1S,4R)-4-(3-diisopropilamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-ureido}-pirazol-1-il)-fenoxi]-etiléster de ácido metansulfónico (Intermediario 103f)



A una solución enfriada con un baño de hielo del Intermediario 103e (97 mg, 0,13 mmol) en DCM (2 mL) se agregó DIPEA (58 µL, 0,32 mmol) seguido por cloruro de metansulfonilo (22 µL, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y luego se particionó entre DCM y agua. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (130 mg, cuantitativo). LCMS (Método 1): Rt 3,69 min, m/z 759 [MH^+].

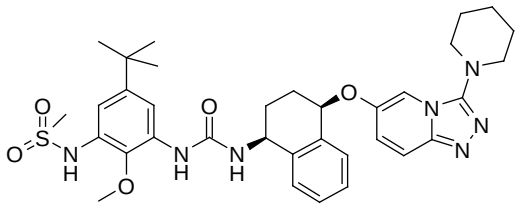
g. 1-{5-tert-butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-diisopropilamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 103)

A una solución del Intermediario 103f (130 mg, 0,13 mmol) en THF (1,5 mL) se agregó dimetilamina (2M en MeOH, 520 µL, 1,04 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 ºC durante 18 h, luego se enfrió y se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM seguido por HPLC (columna C18 X-select, gradiente de 10-98% MeCN en H_2O,

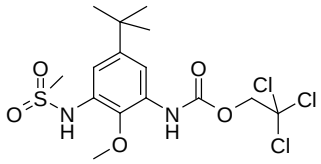
0,1% HCO_2H), para dar el compuesto del título (37 mg, 40%). LCMS (Método 5): Rt 3,70 min, m/z 708 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): 1,05 (12H, dd, J = 6,4, 1,8 Hz), 1,33 (9H, s), 21,89-2,30 (4H, m), 2,43 (6H, s), 2,91 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,62-3,74 (2H, m), 4,19 (2H, t, J = 5,3 Hz), 4,88-4,97 (1H, m), 5,42 (1H, t, J = 4,1 Hz), 6,37 (1H, s), 7,04-7,13 (3H, m), 7,19-7,34 (5H, m), 7,44 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,60 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Ejemplo 104

N-(5-tert-butil-2-metoxi-3-{3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-metansulfonamida



a. 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-carbámico (Intermediario 104a)



Se agregó NaOH (199 mg, 4,97 mmol) a una solución enfriada con un baño de hielo de *N*-[3-amino-5-(1,1-dimetiletil)-2-metoxifenil]-metansulfonamida (como procedimiento de referencia, véase por ejemplo WO2010026096; 500 mg, 1,84 mmol). El baño de hielo se retiró y ocurrió la disolución completa de los reactivos. Se agregó 2,2,2-cloroformiato de tricloroetilo (380 µL, 2,76 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 90 min. La mezcla de reacción se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al

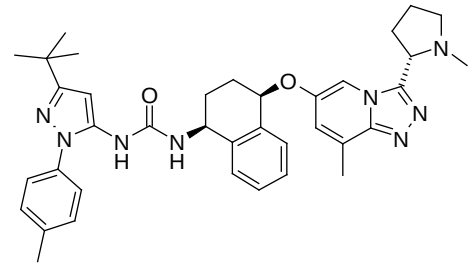
vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-60% EtOAc en ciclohexano, para dar el compuesto del título (620 mg, 75%) como un sólido blanco. LCMS (Método 1): Rt 3,98 min, m/z 445, 447, 449 [MH^+].

b. N-(5-tert-butil-2-metoxi-3-{3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-metansulfonamida (Ejemplo 104)

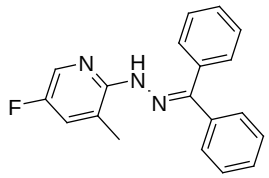
Una mezcla del Intermediario 3c (50 mg, 0,14 mmol), el Intermediario 104a (62 mg, 0,14 mmol) y DIPEA (48 µL, 0,27 mmol) en dioxano (1,5 mL) se agitó a 70 ºC durante 18 h y luego a 80 ºC durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y luego se volcó sobre agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 1-8% MeOH en DCM y luego mediante HPLC (columna C18 X-select, gradiente de 10-98% MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H), para dar el compuesto del título (19 mg, 21%). LCMS (Método 5): Rt 4,47 min, m/z 662 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,25 (9H, s), 1,57-1,66 (2H, m), 1,69-1,78 (4H, m), 1,83-1,95 (1H, m), 1,98-2,24 (3H, m), 3,05 (3H, s), 3,15 (4H, t, J = 5,3 Hz), 3,69 (3H, s), 4,87-4,96 (1H, m), 5,59 (1H, t, J = 4,5 Hz), 6,94 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,9, 2,1 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,2, 6,7 Hz), 7,35-7,45 (4H, m), 7,60-7,69 (2H, m), 8,07 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Ejemplo 105

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[8-metil-3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea

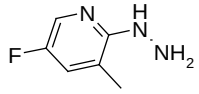


a. N-Benzhidriliden-N'-(5-fluoro-3-metil-piridin-2-il)-hidrazina (Intermediario 105a)



Una mezcla de 2-bromo-5-fluoro-3-metil-piridina (190 mg, 1,0 mmol), benzhidriliden-hidrazina (216 mg, 1,1 mmol), ácido fenilborónico (5 mol%, 6 mg) y tert-butóxido de potasio (157 mg, 1,4 mmol) en tolueno anhidro (6 mL) se desgasificó con una corriente de argón, se trató con $Pd(OAc)_2$ (2 mol%, 5 mg) y (1,1′-binaftalen-2,2′-diil)bis(difenilfosfina) racémica (2 mol%, 12 mg) y se agitó a 80 ºC durante 1 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua seguida por una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 1-10% MeOH en DCM seguido por 100% DCM, para dar el compuesto del título (196 mg, 64%). LCMS (Método 4): Rt 3,44 min, m/z 306 [MH^+].

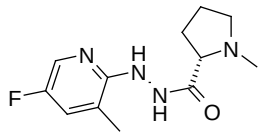
b. (5-fluoro-3-metil-piridin-2-il)-hidrazina (Intermediario 105b)



Una solución del Intermediario 105a (194 mg, 0,635 mmol) en tolueno (13 mL) se trató con HCl (37%, 3,5 mL) y se calentó a 110 ºC durante 1,5 h. Luego de enfriar a

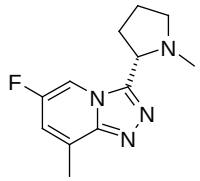
temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con tolueno (x 3). La fase acuosa se enfrió a 0 ºC, se neutralizó con NaOH 5N y se extrajo con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (78 mg, 86%) como un sólido color verde plateado. LCMS (Método 4): Rt 0,29 min, m/z 142 [MH^+].

c. N'-(5-fluoro-3-metil-piridin-2-il)-hidrazida de ácido (S)-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico (Intermediario 105c)



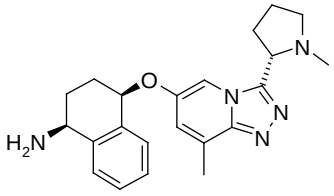
Una solución del Intermediario 105b (76 mg, 0,537 mmol), ácido (S)-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico (55 mg, 0,72 mmol) y HOBT (8 mg, 0,72 mmol) en DCM anhidro (5 mL) se trató con EDC (138 mg, 0,717 mmol) y se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 1-10% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título (76 mg, 56%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,74-2,05 (3H, m), 2,15-2,33 (4H, m), 2,34-2,46 (1H, m), 2,52 (3H, s), 3,02-3,12 (1H, m), 3,15-3,25 (1H, m), 6,70 (1H, s), 7,08-7,18 (1H, m), 7,90 (1H, d, J = 2,8 Hz), 9,52 (1H, br s).

d. 6-fluoro-8-metil-3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermediario 105d)



Se agregó hexacloroetano (141 mg, 0,587 mmol) en porciones a temperatura ambiente a una mezcla agitada del Intermediario 105c (74 mg, 0,293 mmol), trietilamina (166 µL, 1,17 mmol) y trifenilfosfina (154 mg, 0,587 mmol) en THF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 2 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El material filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante un cartucho SCX. El cartucho se lavó con 10% MeOH en DCM y el producto se eluyó con 10% (NH_3 en MeOH 2M) en DCM. Las fracciones que contenían producto se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 1-10% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título (59 mg, 86%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,88-2,12 (3H, m), 2,15-2,53 (5H, m), 2,69 (3H, s), 3,28 (1H, t, J = 7,8 Hz), 4,01-4,15 (1H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,50 (1H, s).

e. (1S,4R)-4-[8-metil-3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 105e)



Una mezcla del Intermediario A (44 mg, 0,267 mmol) e hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 29 mg, 0,729 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min bajo atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se agregó una solución del Intermediario 105d (57 mg, 0,243 mmol) en DMF anhidro (2 mL) y la agitación a 60 ºC se continuó durante 2,5 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se volcó sobre hielo-agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante un cartucho SCX lavando

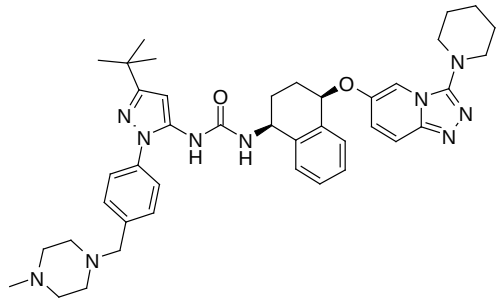
el cartucho con 10% MeOH en DCM y eluyendo el producto con 10% (NH_3 en MeOH 2M) en DCM y luego por FCC sobre sílice, usando 10% MeOH en DCM seguido por 10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título (53 mg, 58%). LCMS (Método 1): Rt 0,38, 1,54 min, m/z 378 [MH^+].

f. 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[8-metil-3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Ejemplo 105)

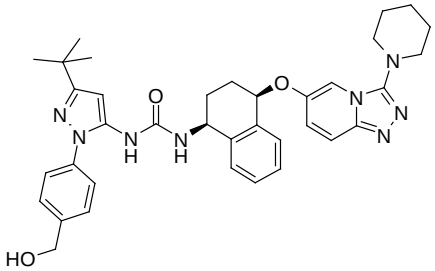
Una mezcla del Intermediario 105e (53 mg, 0,14 mmol), 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (como procedimiento de referencia, véase Synthetic Communications, 2009, 39, 3999-4009; 67 mg, 0,168 mmol) y DIPEA (49 µL, 0,28 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a 100 ºC durante 1,5 h bajo atmósfera de argón. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-100% EtOAc en ciclohexano seguido por 10% [NH_3 en MeOH 2M] en EtOAc. Las fracciones que contenían producto se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante HPLC (columna C18 Fenomenex Gemini, gradiente de 5-98% MeCN en H_2O, 0,1% NH_4OH), para dar el compuesto del título (52 mg, 74%). LCMS (Método 5): Rt 3,76 min, m/z 633 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,23 (9H, s), 1,75-2,30 (13H, m), 2,32 (3H, s), 2,48 (3H, s), 3,19 (1H, br s), 4,72-4,83 (1H, m), 5,30-5,38 (1H, m), 6,28 (1H, s), 7,03-7,11 (2H, m), 7,20-7,36 (8H, m), 8,00 (1H, s), 8,11 (1H, s).

Ejemplo 106

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

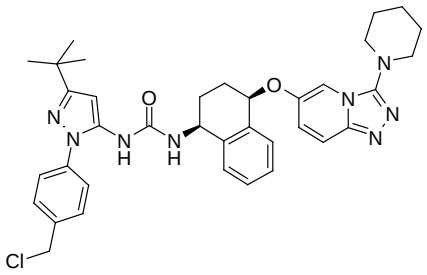


a. 1-[5-tert-butil-2-(4-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Intermediario 106a)



Una mezcla del Intermediario 3c (100 mg, 0,28 mmol), el Intermediario 33a (116 mg, 0,28 mmol) y DIPEA (96 µL, 0,55 mmol) en dioxano (3 mL) se agitó a 80 ºC durante 16 h. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se particionó entre agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 1-10% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título (156 mg, 88%). LCMS (Método 4): Rt 3,07 min, m/z 635 [MH^+].

b. 1-[5-tert-butil-2-(4-clorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Intermediario 106b)



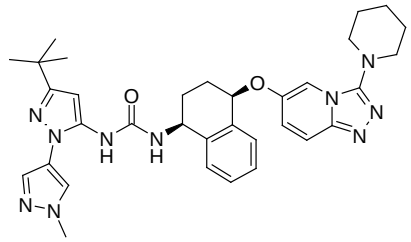
A una solución enfriada con un baño de hielo del Intermediario 106a (150 mg, 0,25 mmol) en DCM (3 mL) se agregó DIPEA (107 µL, 0,61 mmol) seguido por cloruro de metansulfonilo (29 µL, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Después de calentar a temperatura ambiente, se agregó más DIPEA (65 µL) y cloruro de metansulfonilo (30 µL) y la agitación se continuó durante 2 h. La mezcla de reacción se particionó entre DCM y agua. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (cuantitativo). El producto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS (Método 4): Rt 3,59 min, m/z 653 [MH^+].

c. 1-{5-tert-butil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 106)

A una solución del Intermediario 106b (0,25 mmol) en THF (2,5 mL) se agregó DIPEA (130 µL, 0,75 mmol) seguido por N-metilpiperazina (83 µL, 0,75 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 ºC durante 18 h en un tubo sellado, luego se enfrió y se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM seguido por HPLC (columna C18 X-select, 10-98% gradiente MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H), para dar el compuesto del título (13 mg, 7%). LCMS (Método 5): Rt 3,44 min, m/z 717 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO):

1,27 (9H, s), 1,57-1,66 (2H, m), 1,68-1,77 (4H, m), 1,79-1,95 (2H, m), 1,98-2,19 (5H, m), 2,22-2,46 (8H, m), 3,14 (4H, t, J = 5,3 Hz), 3,49 (2H, s), 4,76-4,85 (1H, m), 5,54 (1H, t, J = 4,4 Hz), 6,33 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,25-7,47 (8H, m), 7,59-7,65 (2H, m), 8,11 (1H, s).

Ejemplo 107

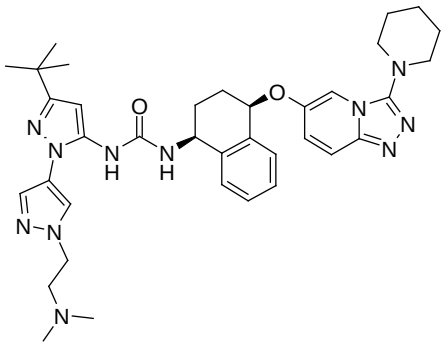


1-(3-tert-butil-1'-metil-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

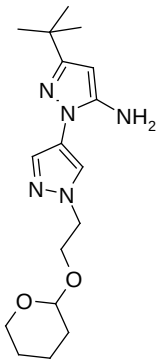
A una solución del Intermediario 3c (100 mg, 0,27 mmol) en dioxano (3 mL) se agregó DIPEA (90 µL, 0,55 mmol) seguido por 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (3-tert-butil-1'-metil-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il)-carbámico (como procedimiento de referencia, véase por ejemplo US6492529; 109 mg, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 18 h, luego se enfrió y se volcó sobre agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-10% MeOH en DCM seguido por purificación MDAP (Método 7), para dar el compuesto del título (100 mg, 61%). LCMS (Método 5): Rt 4,05 min, m/z 609 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,24 (9H, s), 1,54-1,66 (2H, m), 1,67-1,76 (4H, m), 1,81-2,18 (4H, m), 3,13 (4H, t, J = 5,2 Hz), 3,86 (3H, s), 4,78-4,87 (1H, m), 5,55 (1H, t, J = 4,1 Hz), 6,26 (1H, s), 7,10-7,18 (2H, m), 7,25-7,41 (4H, m), 7,58-7,64 (3H, m), 7,98-8,02 (2H, m).

Ejemplo 108

1-[3-tert-butil-1'-(2-dimetilamino-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea



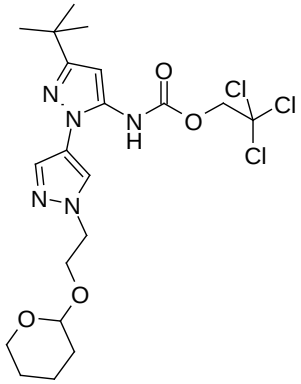
a. 3-tert-butil-1'-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1'H-[1,4']bipirazolil-5-ilamina (Intermediario 108a)



A una mezcla de 4-iodo-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol (como procedimiento de referencia, véase por ejemplo WO2010139731; 1,54 g, 4,81 mmol), 5-tert-butil-2H-pirazol-3-ilamina (668 mg, 4,81 mmol), ioduro de cobre (I) (45 mg, 0,24 mmol) y K_2CO_3 (1,39 g, 10,1 mmol) se agregó una solución de tolueno (5 mL), previamente desgasificada usando una corriente de argón. Luego se agregó (R,R)-(-)-*N*,*N*'-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (151 µL, 0,96 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 150 ºC durante 2,5 h bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción cruda se volcó sobre agua y se extrajo con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante

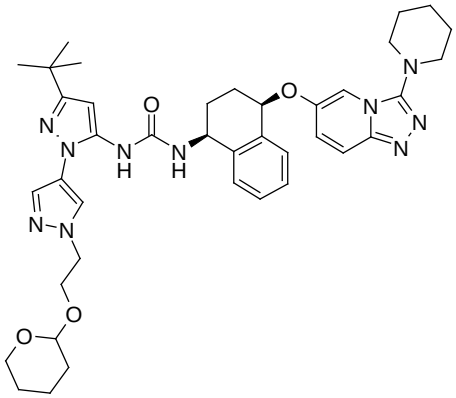
se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-100% EtOAc en ciclohexano, para dar el compuesto del título (1,29 g, 81%). LCMS (Método 1): Rt 2,31 min, m/z 334 [MH^+].

b. 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido {3-tert-butil-1'-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il}-carbámico (Intermediario 108b)



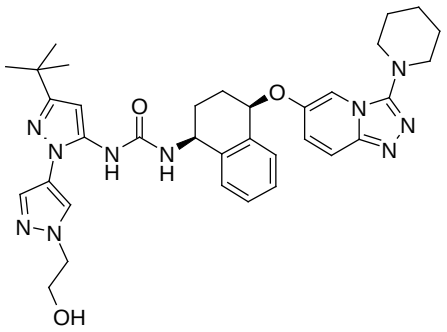
A una mezcla del Intermediario 108a (1,29 g, 3,87 mmol) en agua (5 mL) y EtOAc (13 mL) se agregó NaOH (310 mg, 7,74 mmol). Luego de 10 min de agitación, se agregó 2,2,2-cloroformiato de tricloroetilo (640 µL, 4,65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-75% EtOAc en ciclohexano, para dar el compuesto del título (1,24 g, 63%). LCMS (Método 4): Rt 3,92 min, m/z 508, 510 [MH^+].

c. 1-{3-tert-butil-1'-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Intermediario 108c)



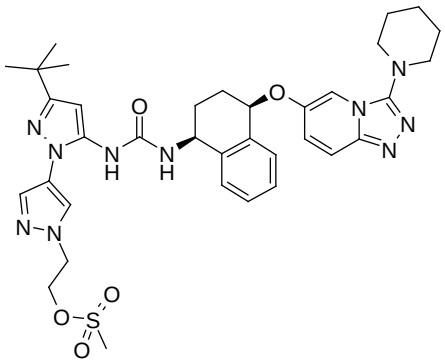
El compuesto del título se preparó comenzando con el Intermediario 3c y el Intermediario 108b usando procedimientos análogos a los descritos en el Intermediario 106a. LCMS (Método 4): Rt 3,27 min, m/z 723,5 [MH^+].

d. 1-[3-tert-butil-1'-(2-hidroxi-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Intermediario 108d)



A una solución del Intermediario 108c (170 mg, 0,23 mmol) en MeOH (2,5 mL) se agregó p-toluensulfonato de piridinio (118 mg, 0,47 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60ºC durante 2 h. La mezcla resultante se volcó sobre agua y se agregó una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-10% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título (105 mg, 72%). LCMS (Método 1): Rt 2,96 min, m/z 639 [MH^+].

e. 2-(3-tert-butil-5-{3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-ureido}-[1,4']bipirazolil-1'-il)-etiléster de ácido metansulfónico (Intermediario 108e)



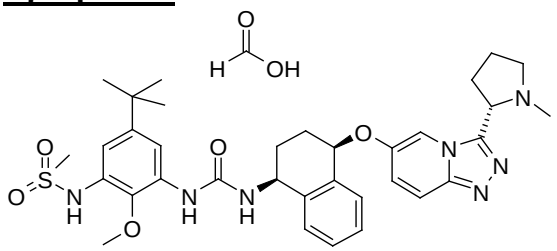
A una solución enfriada con un baño de hielo del Intermediario 108d (105 mg, 0,16 mmol) en DCM (2 mL) se agregó DIPEA (43 µL, 0,25 mmol) seguido por cloruro de metansulfonilo (15 µL, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y luego se detuvo con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (cuantitativo). El producto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS (Método 4): Rt 3,09 min, m/z 717 [MH^+].

f. 1-[3-tert-butil-1'-(2-dimetilamino-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 108)

A una solución del Intermediario 108e (0,20 mmol) en THF (2 mL) se agregó dimetilamina (2M en MeOH, 0,8 mL, 1,6 mmol) y la agitación a temperatura ambiente se continuó durante 48 h. La mezcla de reacción cruda se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM seguido por purificación MDAP (Método 7), para dar el compuesto del título

(20 mg, 15%). LCMS (Método 5): Rt 3,34 min, m/z 666 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d-$_6$-DMSO): 1,24 (9H, s), 1,54-1,65 (2H, m), 1,67-1,77 (4H, m), 1,81-2,13 (4H, m), 2,16 (6H, s), 2,67 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,13 (4H, t, J = 5,3 Hz), 4,20 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,79-4,87 (1H, m), 5,55 (1H, t, J = 4,5 Hz), 6,26 (1H, s), 7,11-7,19 (2H, m), 7,26-7,41 (4H, m), 7,58-7,64 (3H, m), 7,99-8,05 (2H, m).

Ejemplo 109

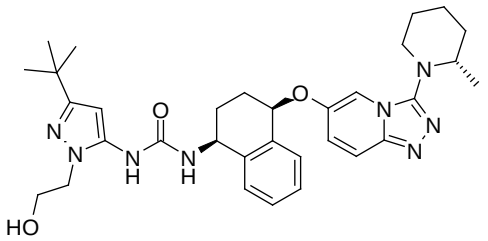


N-[5-tert-butil-2-metoxi-3-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-ureido)-fenil]-metansulfonamida, sal formiato

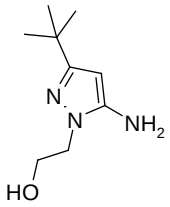
Una mezcla del Intermediario 5c (122 mg, 0,33 mmol), el Intermediario 104a (150 mg, 0,33 mmol) y DIPEA (87 µL, 0,50 mmol) en dioxano (2 mL) se agitó a 60ºC durante 18 h y luego a 85ºC durante 48 h. Los materiales volátiles se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante MDAP (Método 7) para dar el compuesto del título (88 mg, 40%). LCMS (Método 5): Rt 3,41 min, m/z 662 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,24 (9H, s), 1,81-2,27 (10H, m), 2,28-2,40 (1H, m), 3,04 (3H, s), 3,11-3,18 (2H, m), 3,67 (3H, s), 3,99 (1H, t, J = 8,3 Hz), 4,83-4,99 (1H, m), 5,43 (1H, t, J = 4,5 Hz), 6,93 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,25-7,44 (7H, m), 7,76 (1H, d, J = 10,3 Hz), 8,05 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Ejemplo 110

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

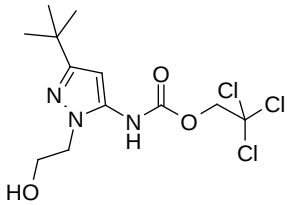


a. 2-(5-Amino-3-tert-butil-pirazol-1-il)-etanol (Intermediario 110a)



Se agregó 2-hidrazino-etanol (2,98 mL, 44,0 mmol) a una solución agitada de 4,4-dimetil-3-oxo-pentanonitrilo (5,0 g, 40,0 mmol) en EtOH (grado IMS, 40 mL) a temperatura ambiente seguido por HCl concentrado (0,4 mL). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 18 h y luego se enfrió y se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró con pentano para dar el compuesto del título (7,4 g, cuantitativo) como un sólido color amarillo. LCMS (Método 3): Rt 0,81 min, m/z 184 [MH^+].

b. 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido [5-tert-butil-2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Intermediario 110b)



Se agregó 2,2,2-cloroformiato de tricloroetilo (3,24 mL, 23,5 mmol) por goteo a lo largo de 5 min a una solución del Intermediario 110a (4,11 g, 22,4 mmol) en NaOH

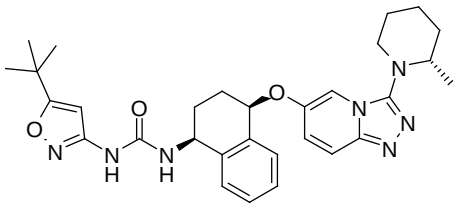
(1M en agua, 33,6 mL, 33,6 mmol) y EtOAc (35 mL) enfriado a 0 ºC bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se agregó más 2,2,2-cloroformiato de tricloroetilo (462 µL) y la agitación a temperatura ambiente se continuó durante 16 h. Se agregó más NaOH (1M en agua, 15 mL) y 2,2,2-cloroformiato de tricloroetilo (462 µL) y la agitación a temperatura ambiente se continuó durante 1 h. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en ciclohexano (100 mL) y se dejó en reposo durante 5 días. La suspensión resultante se filtró y el sólido se recogió mediante filtración lavando con más ciclohexano dando el compuesto del título (3,64 g, 45%) como un sólido blanco. El material filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando una mezcla de 50% EtOAc en ciclohexano, luego se particionó entre DCM y agua. La fase orgánica se secó a través de un separador de fases y se concentró al vacío para dar más compuesto del título (1,43 g, 18%) como una goma anaranjada. LCMS (Método 3): Rt 3,72 min, m/z 358 [MH^+].

c. 1-[5-tert-butil-2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Ejemplo 110)

Una mezcla del Intermediario 110b (143 mg, 0,40 mmol), el Intermediario 81d (1151mg, 0,40 mmol) y DIPEA (82 µL, 0,50 mmol) en dioxano (5 mL) se agitó a 100 ºC durante 4 h. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se concentró al vacío y luego se particionó entre agua y DCM. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó a través de un separador de fases y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 3-15% MeOH en DCM seguido por purificación MDAP

(Método 7), para dar el compuesto del título (36 mg, 15%) como un sólido vítreo blanco. LCMS (Método 5): Rt 4,02 min, m/z 587 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,92 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,21 (9H, s), 1,44-1,57 (2H, m), 1,60-1,74 (2H, m), 1,74-1,87 (2H, m), 1,88-2,22 (4H, m), 2,86-2,96 (1H, m), 3,12-3,20 (2H, m), 3,63-3,71 (2H, m), 3,95 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,82-4,91 (1H, m), 5,00 (1H, br s), 5,54 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,07 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,26-7,32 (1H, m), 7,35-7,42 (3H, m), 7,65 (1H, d, J = 10,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,19-8,23 (1H, m).

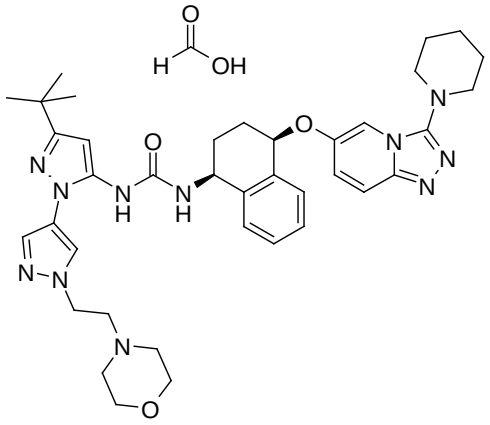
Ejemplo 111



1-(5-tert-butil-isoxazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea

El compuesto del título se preparó comenzando con el Intermediario 81d y 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-isoxazol-3-il)-carbámico (como procedimiento de referencia, véase WO2006091671) usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 110 paso c. LCMS (Método 5): Rt 4,67 min, m/z 544 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,28 (9H, s), 1,44-1,57 (2H, m), 1,60-1,73 (2H, m), 1,74-1,86 (2H, m), 1,88-2,22 (4H, m), 2,86-2,94 (1H, m), 3,12-3,20 (2H, m), 4,86-4,95 (1H, m), 5,54 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,40 (1H, s), 7,00 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,21-7,26 (1H, m), 7,27-7,33 (1H, m), 7,34-7,42 (3H, m), 7,64 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,10 Hz), 9,31 (1H, s).

Ejemplo 112

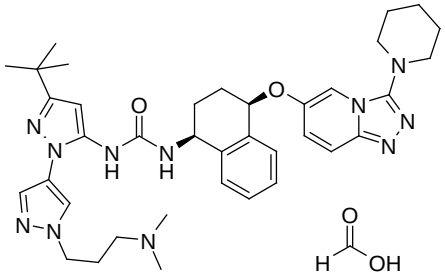


1-[3-tert-butil-1'-(2-morfolin-4-il-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea, sal formiato

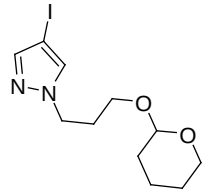
El compuesto del título se preparó comenzando con el Intermediario 108e y morfolina usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 108. LCMS (Método 5): Rt 3,37 min, m/z 708 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,24 (9H, s), 1,55-1,65 (2H, m), 1,67-1,76 (4H, m),1,79- 2,19 (4H, m), 2,41 (4H, d, J = 4,7 Hz), 2,72 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,13 (4H, t, J = 5,3 Hz), 3,53 (4H, t, J = 4,6 Hz), 4,23 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,78-4,87 (1H, m), 5,55 (1H, t, J = 4,4 Hz), 6,25 (1H, s), 7,11-7,18 (2H, m), 7,25-7,41 (4H, m), 7,58-7,64 (3H, m), 8,00 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,16 (1H, s).

Ejemplo 113

1-[3-tert-butil-1'-(3-dimetilamino-propil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea, sal formiato

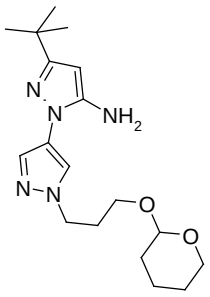


a. 4-iodo-1-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propil]-1H-pirazol (Intermediario 113a)



A una mezcla de 4-iodo-1H-pirazol (2,0 g, 10,3 mmol) y Cs_2CO_3 (5,04 g, 15,5 mmol) en MeCN (28 mL) se agregó 2-(3-bromopropoxi)tetrahidro-2H-pirano (1,84 mL, 10,8 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción cruda se volcó sobre agua y se extrajo con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-80% EtOAc en ciclohexano, para dar el compuesto del título (2,95 g, 81%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 150-1,58 (4H, m), 1,65-1,90 (2H, m), 2,12 (2H, qn, J = 6,4 Hz), 3,35 (1H, dt, J = 10,2, 5,9 Hz), 3,46-3,54 (1H, m), 3,73 (1H, dt, J = 10,2, 5,9 Hz), 3,80-3,88 (1H, m), 4,26 (2H, td, J = 6,9, 1,5 Hz), 4,54 (1H, dd, J = 4,5, 3,1 Hz), 7,46 (1H, s), 7,50 (1H, s).

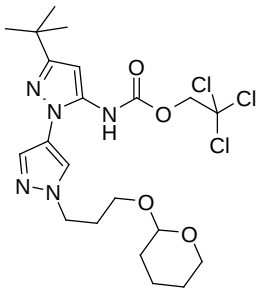
b. 3-tert-butil-1'-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propil]-1'H-[1,4']bipirazolil-5-ilamina (Intermediario 113b)



A una mezcla del Intermediario 113a (1,50 g, 4,46 mmol), 5-tert-butil-2H-pirazol-3-ilamina (620 mg, 4,46 mmol), ioduro de cobre (I) (42 mg, 0,22 mmol) y K_2CO_3 (1,29 g, 9,37 mmol) se agregó una solución de tolueno (4,6 mL), previamente desgasificada usando una corriente de argón. Luego se agregó (R,R)-(-)-N,N'-dimetil-

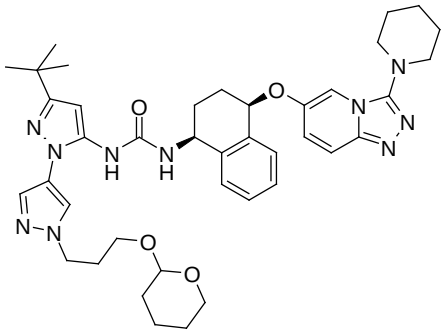
1,2-ciclohexanodiamina (141 µL, 0,89 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140 ºC durante 2,5 h bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción cruda se volcó sobre agua y se extrajo con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-100% EtOAc en ciclohexano, para dar el compuesto del título (1,14 g, 73%). LCMS (Método 4): Rt 2,34 min, m/z 348 [MH^+].

c. 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido {3-tert-butil-1'-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propil]-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il}-carbámico (Intermediario 113c)



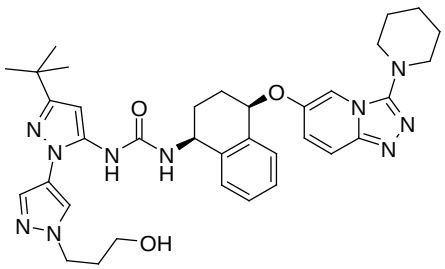
A una mezcla agitada del Intermediario 113b (1,14 g, 3,28 mmol) en agua (6 mL) y EtOAc (12 mL) se agregó NaOH (263 mg, 6,57 mmol). Luego de 10 min, se agregó 2,2,2-cloroformiato de tricloroetilo (543 µL, 3,94 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-100% EtOAc en ciclohexano, para dar el compuesto del título (1,57 g, 91%). LCMS (Método 4): Rt 3,99 min, m/z 522, 524 [MH^+].

d. 1-{3-tert-butil-1'-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propil]-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Intermediario 113d)



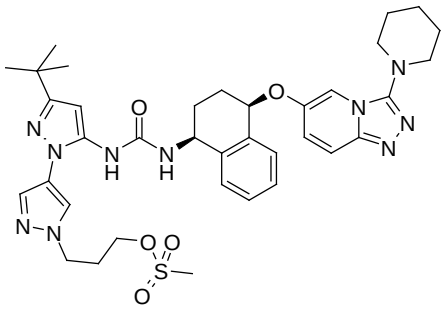
El compuesto del título se preparó comenzando con el Intermediario 3c y el Intermediario 113c usando procedimientos análogos a los descritos en el Intermediario 106a. LCMS (Método 4): Rt 3,34 min, m/z 737 [MH^+].

e. 1-[3-tert-butil-1'-(3-hidroxi-propil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Intermediario 113e)



A una solución del Intermediario 113d (263 mg, 0,36 mmol) en MeOH (2,5 mL) se agregó p-toluensulfonato de piridinio (179 mg, 0,71 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 3 h. La mezcla resultante se volcó sobre agua y se agregó una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 3-10% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título (163 mg, 70%). LCMS (Método 4): Rt 3,00 min, m/z 653 [MH^+].

f. 3-(3-tert-butil-5-{3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-ureido}-[1,4']bipirazolil-1'-il)-propiléster de ácido metansulfónico (Intermediario 113f)



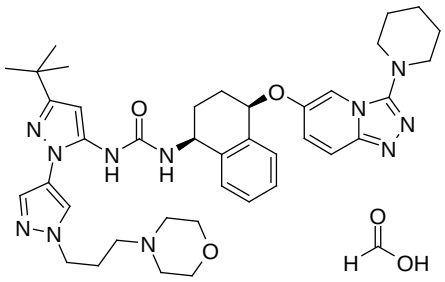
A una solución enfriada con un baño de hielo del Intermediario 113e (163 mg, 0,25 mmol) en DCM (3 mL) se agregó DIPEA (174 µL, 1,0 mmol) seguido por cloruro de metansulfonilo (39 µL, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y luego se detuvo con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (cuantitativo). El producto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS (Método 4): Rt 3,12 min, m/z 731 [MH^+].

g. 1-[3-tert-butil-1'-(3-dimetilamino-propil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea, sal formiato (Ejemplo 113)

A una solución del Intermediario 113f (0,125 mmol) en THF (1,5 mL) se agregó dimetilamina (2M en MeOH, 0,5 mL, 1,0 mmol) y la reacción se agitó a 50°C durante 24 h. La mezcla de reacción cruda se enfrió y se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, seguido por purificación MDAP (Método 7), para dar el compuesto del título (10

mg, 12%). LCMS (Método 5): Rt 3,36 min, m/z 680 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,21 (9H, s), 1,54-1,65 (2H, m), 1,67-1,77 (4H, m), 1,81-1,95 (4H, m), 1,99-2,07 (4H, m) 2,08 (6H, s), 2,16 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,10 (4H, t, J = 5,2 Hz), 4,09 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,79 (1H, td, J = 8,4, 5,5 Hz), 5,51 (1H, t, J = 4,5 Hz), 6,21 (1H, s), 7,09-7,14 (2H, m), 7,22-7,37 (4H, m), 7,55-7,62 (3H, m), 7,97-8,01 (2H, m), 8,22 (0,4H, br s).

Ejemplo 114

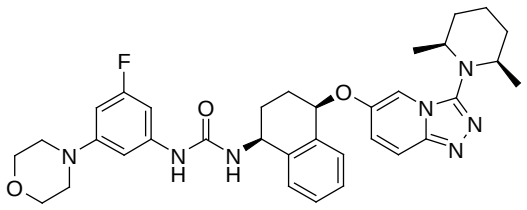


1-[3-tert-butil-1'-(3-morfolin-4-il-propil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea, sal formiato

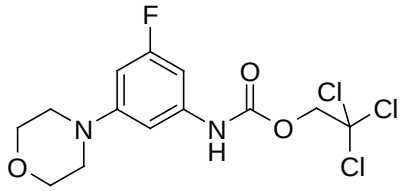
El compuesto del título se preparó comenzando con el Intermediario 113f y morfolina usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 113. LCMS (Método 5): Rt 3,36 min, m/z 722 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,20 (9H, s), 1,54-1,60 (2H, m), 1,65-1,72 (4H, m), 1,80-1,96 (4H, m), 1,98-2,10 (4H, m) 2,22 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,24-2,30 (4H, m), 3,10 (4H, t, J = 5,2 Hz), 3,50 (4H, t, J = 4,6 Hz), 4,09 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,79 (1H, td, J = 8,4, 5,5 Hz), 5,51 (1H, t, J = 4,5 Hz), 6,21 (1H, s), 7,10-7,15 (2H, m), 7,22-7,36 (4H, m), 7,55-7,62 (3H, m), 7,97-8,01 (2H, m), 8,22 (0,3H, br s).

Ejemplo 115

1-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-3-(3-fluoro-5-morfolin-4-il-fenil)-urea



a. 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (3-fluoro-5-morfolin-4-il-fenil)-carbámico (Intermediario 115a)



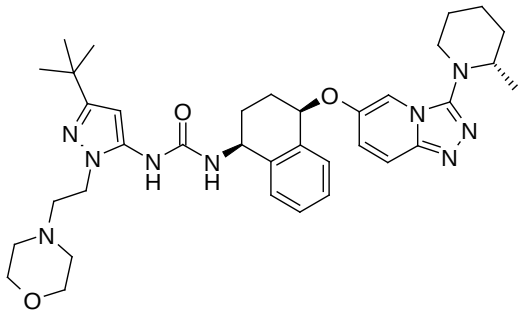
Se agregó 2,2,2-cloroformiato de tricloroetilo (1,05 mL, 7,65 mmol) a una solución helada de 3-fluoro-5- morfolin-4-ilanilina (como procedimiento de referencia véase EP1102743; 1,0 g, 5,10 mmol) y trietilamina (1,77 mL, 10,2 mmol) en THF (25 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, luego se detuvo con agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (1,89 g, 99%) como un aceite traslúcido. LCMS (Método 3): Rt 3,75 min, m/z 371, 373 [MH^+].

b. 1-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-3-(3-fluoro-5-morfolin-4-il-fenil)-urea (ejemplo 115)

El compuesto del título se preparó comenzando con el Intermediario 96c y el Intermediario 115a usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 99. LCMS (Método 5): Rt 4,70 min, m/z 614 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,55 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,59 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,35-1,53 (3H, m), 1,63-1,69 (2H, m), 1,72-1,78 (1H, m), 1,82-1,99 (2H, m), 2,00-2,13 (2H, m), 3,03 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,08-3,20 (2H, m), 3,65-3,69 (2H, t, J = 4,8 Hz), 4,80-4,88 (1H, td, J = 8,7, 5,5 Hz), 5,50

(1H, t, J = 4,0 Hz), 6,31 (1H, dt, J = 12,4, 2,0 Hz), 6,68 (1H, br s), 6,71 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,81 (1H, dt, J = 11,3, 1,9 Hz), 7,18-7,25 (2H, m), 7,29-7,37 (3H, m), 7,62 (1H, dd, J = 9,8, 0,6 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,51 (1H, s).

Ejemplo 116

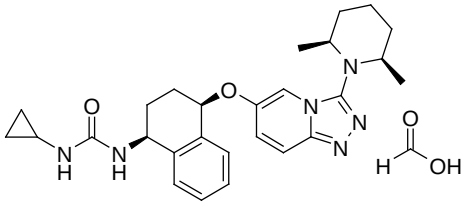


1-[5-tert-butil-2-(2-morfolin-4-il-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea

Una solución del Ejemplo 110 (80 mg, 0,136 mmol), DIPEA (71 µL, 0,409 mmol) y cloruro de metansulfonilo (26 µL, 0,34 mmol) en DCM (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. Se agregó más DIPEA (71 µL) y cloruro de metansulfonilo (26 µL) y la agitación se continuó durante 1 h. Se agregó agua (1 mL) y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó enérgicamente durante 30 min. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y las fases orgánicas combinadas se secaron a través de un separador de fases y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF (2 mL) y morfolina (36 µL, 0,41 mmol) y se calentó a 75 ºC durante 18 h. Luego de enfriar, los materiales volátiles se concentraron al vacío y el residuo resultante se cargó en un cartucho SCX. El cartucho se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante MDAP (Método 7) para dar el compuesto del título (23 mg, 26%)

como un sólido blanco. LCMS (Método 5): Rt 3,48 min, m/z 656 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,92 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,21 (9H, s), 1,46-1,58 (2H, m), 1,63-1,73 (2H, m), 1,74-1,87 (2H, m), 1,89-2,02 (2H, m), 2,02-2,24 (2H, m), 2,35-2,43 (4H, m), 2,63 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,87-2,97 (1H, m), 3,14-3,22 (2H, m), 3,55 (4H, t, J = 4,5 Hz), 4,01 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,82-4,92 (1H, m), 5,51-5,57 (1H, m), 6,04 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,27-7,42 (4H, m), 7,65 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,72 (1H, s), 8,37-8,45 (1H, m).

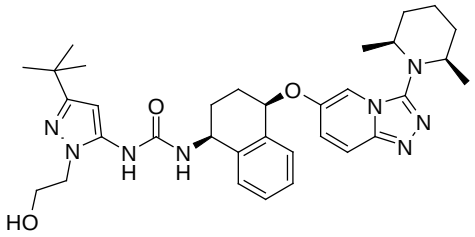
Ejemplo 117



1-Ciclopropil-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

El compuesto del título se preparó comenzando con el Intermediario 96c y ciclopropilcarbamato de 4-nitrofenilo (como procedimiento de referencia, véase WO2007/72158) usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 99. LCMS (Método 5): Rt 4,70 min, m/z 614 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,31-0,35 (2H, m), 0,52-0,60 (8H, m), 1,33-1,56 (3H, m), 1,63-1,70 (2H, m), 1,73-1,88 (3H, m), 1,94-2,11 (2H, m), 3,08-3,20 (2H, m), 4,78 (1H, td, J = 8,6, 6,8 Hz), 5,47 (1H, t, J = 3,8 Hz), 6,07 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,24 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,15-7,22 (2H, m), 7,27-7,32 (3H, m), 7,62 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,84 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,12 (0,6H, br s).

Ejemplo 118

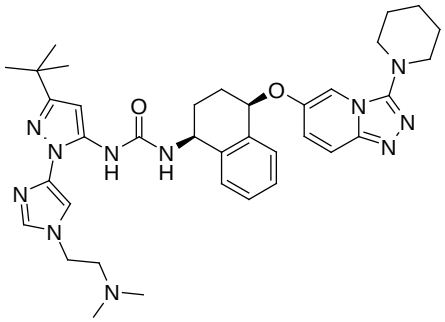


1-[5-tert-butil-2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea

Una mezcla del Intermediario 96c (160 mg, 0,41 mmol), el Intermediario 110b (142 mg, 0,41 mmol) y DIPEA (142 µL, 0,82 mmol) en dioxano (5 mL) se agitó a 80 ºC durante la noche. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se particionó entre agua y DCM. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 1-8% MeOH en DCM seguido por purificación MDAP (Método 7), para dar el compuesto del título (86 mg, 32%) como un sólido vítreo blanco. LCMS (Método 5): Rt 4,32 min, m/z 601 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,55 (3H, d, J = 6,2 Hz), 0,58 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,17 (9H, s), 1,35-1,55 (3H, m), 1,63-1,69 (2H, m), 1,73-1,79 (1H, m), 1,82-2,00 (2H, m), 2,00-2,13 (2H, m), 3,09-3,19 (2H, m), 3,62 (2H, br s), 3,90 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,82 (1H, td, J = 8,6, 5,7 Hz), 4,92-4,98 (1H, br s), 5,50 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,02 (1H, s), 7,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 9,8, 2,3 Hz), 7,20-7,25 (1H, m), 7,30-7,36 (3H, m), 7,62 (1H, dd, J = 9,7, 0,6 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,14 (1H, s).

Ejemplo 119

1-{5-tert-butil-2-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-4-il]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea

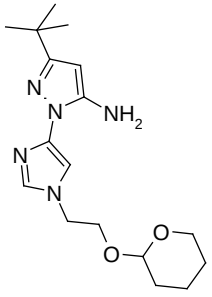


a. 4-iodo-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-imidazol y 5-iodo-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-imidazol (Intermediario 119a)



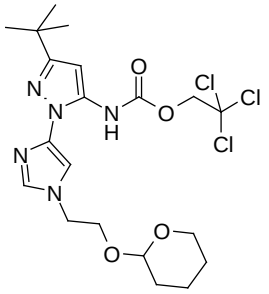
A una helada mezcla de 4-iodo-1H-imidazol (1,0 g, 5,13 mmol) e hidróxido de sodio (226 mg, 5,64 mmol) en DMF (10 mL) se agregó 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano (1,18 mL, 5,64 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción cruda se volcó sobre agua y se extrajo con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 20-100% EtOAc en ciclohexano, para dar el compuesto del título (1,50 g, 91%) como una mezcla 2:1 de regioisómeros. LCMS (Método 4): Rt 2,03 min, m/z 323 [MH^+].

b. 5-tert-butil-2-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-imidazol-4-il}-2H-pirazol-3-ilamina (Intermediario 119b)



A una mezcla del Intermediario 119a (1,50 g, 4,66 mmol), 5-tert-butil-2H-pirazol-3-ilamina (648 mg, 4,66 mmol), ioduro de cobre(I) (44 mg, 0,23 mmol) y K_2CO_3 (1,35 g, 9,78 mmol) se agregó una solución de tolueno (10 mL), previamente desgasificada usando una corriente de argón. Luego se agregó (R,R)-(-)-*N*,*N*'-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (147 µL, 0,93 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 150 ºC durante 3 h bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción cruda se volcó sobre agua y se extrajo con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-100% EtOAc en ciclohexano, para dar un producto que es el compuesto del título (550 mg) en una mezcla con el isómero 5-iodo-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-imidazol sin reaccionar. LCMS (Método 4): Rt 2,32 min, m/z 334 [MH^+].

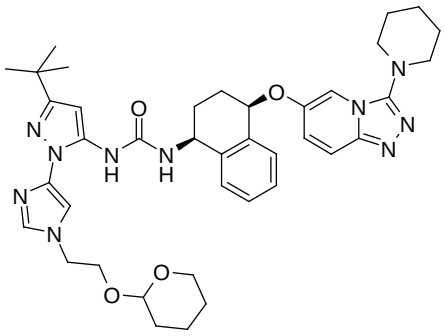
c. 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-imidazol-4-il}-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Intermediario 119c)



A una mezcla del Intermediario 119b (550 mg) en agua (3 mL) y EtOAc (6 mL) se agregó NaOH (132 mg, 3,30 mmol). Luego de 10 min de agitación, se agregó 2,2,2-cloroformiato de tricloroetilo (273 µL, 1,98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente

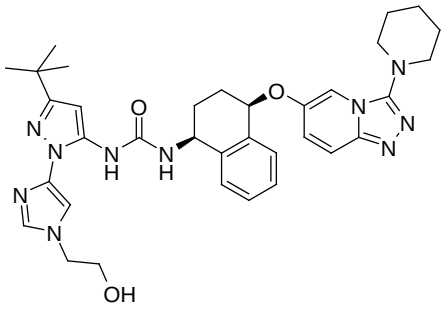
de 0-80% EtOAc en ciclohexano, para dar el compuesto del título (175 mg). LCMS (Método 4): Rt 4,54 min, m/z 508, 510 [MH^+].

d. 1-(5-tert-butil-2-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-imidazol-4-il}-2H-pirazol-3-il)-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Intermediario 119d)



El compuesto del título se preparó comenzando con el Intermediario 3c y el Intermediario 119c usando procedimientos análogos a los descritos en el Intermediario 106a. LCMS (Método 4): Rt 5,52 min, m/z 723 [MH^+].

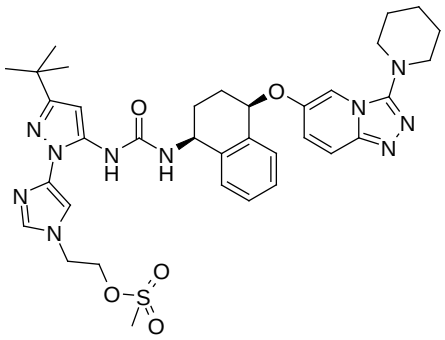
e. 1-{5-tert-butil-2-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-4-il]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Intermediario 119e)



A una solución del Intermediario 119d (135 mg, 0,19 mmol) en MeOH (2 mL) se agregó p-toluensulfonato de piridinio (94 mg, 0,37 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 3 h. La mezcla resultante se volcó sobre agua y se agregó una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las

fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 2-10% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título (65 mg, 53%). LCMS (Método 4): Rt 2,96 min, m/z 639 [MH^+].

f. 2-[4-(3-tert-butil-5-{3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-ureido}-pirazol-1-il)-imidazol-1-il]-etiléster de ácido metansulfónico (Intermediario 119f)



A una solución enfriada con un baño de hielo del Intermediario 119e (65 mg, 0,10 mmol) en DCM (1,5 mL) se agregó DIPEA (71 µL, 0,41 mmol) seguido por cloruro de metansulfonilo (16 µL, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y luego se detuvo con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (cuantitativo). El producto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS (Método 4): Rt 3,23 min, m/z 717 [MH^+].

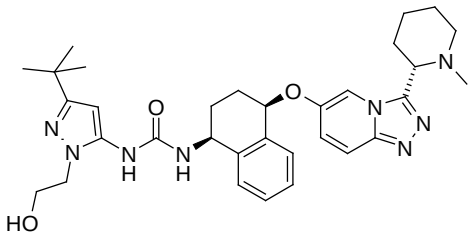
g. 1-{5-tert-butil-2-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-4-il]-2H-pirazol-3-il}-3-[(1S,4R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-urea (Ejemplo 119)

A una solución del Intermediario 119f (0,10 mmol) en THF (2 mL) se agregó dimetilamina (2M en MeOH, 0,4 mL, 0,8 mmol) y la reacción se agitó a 50°C durante 24 h. La mezcla de reacción cruda se enfrió y se particionó entre EtOAc y agua. La fase

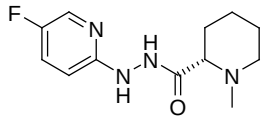
acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM seguido por HPLC (columna XBridge C18, 30-98% MeCN en H_2O, 0,1% NH_4OH), para dar el compuesto del título (12 mg, 18%). LCMS (Método 5): Rt 3,43 min, m/z 666 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,21 (9H, s), 1,54-1,60 (2H, m), 1,65-1,71 (4H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 1,95-2,05 (1H, m) 2,13 (6H, s), 2,13-2,16 (1H, m), 2,55 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,10 (4H, t, J = 5,2 Hz), 4,05 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,86 (1H, td, J = 8,4, 5,5 Hz), 5,51 (1H, t, J = 4,5 Hz), 6,32 (1H, s), 7,12 (1H, dd, J = 10,0, 1,9 Hz), 7,20-7,25 (2H, m), 7,28-7,36 (3H, m), 7,56-7,59 (2H, m), 7,63 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,63 (1H, br s).

Ejemplo 120

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



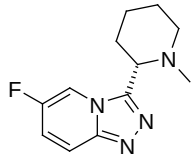
a. N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida de ácido (S)-1-metil-piperidin-2-carboxílico (Intermediario 120a)



A una solución de ácido (S)-1-metil-piperidin-2-carboxílico (250 mg, 1,74 mmol) y (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (244 mg, 1,92 mmol) en DCM (20 mL) se agregó HATU (790 mg, 2,09 mmol) y DIPEA (606 µL, 3,48 mmol) y la reacción se

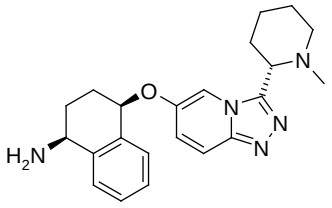
agitó durante 18 h. La reacción luego se calentó a 45°C durante 1 h y luego se enfrió y se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM para dar el compuesto del título (272 mg, 62%). LCMS (Método 4): Rt 0,87 min, m/z 253 [MH^+].

b,6-fluoro-3-((S)-1-metil-piperidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermediario 120b)



Se agregó hexacloroetano (505 mg, 2,14 mmol) en porciones a lo largo de 5 min a temperatura ambiente a una mezcla agitada del Intermediario 120a (270 mg, 1,07 mmol), trietilamina (595 µL, 4,28 mmol) y trifenilfosfina (560 mg, 2,14 mmol) en THF (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h y luego se diluyó con metanol y se cargó en un cartucho SCX. El cartucho se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-8% [NH_3 en MeOH 2M] en EtOAc para dar el compuesto del título (105 mg, 42%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,34-1,51 (1H, m), 1,62-1,92 (5H, m), 2,00 (3H, s), 2,20 (1H, td, J = 11,4, 3,7 Hz), 3,06 (1H, m), 3,87 (1H, dd, J = 10,9, 3,3 Hz), 7,18 (1H, ddd, J = 9,8, 7,6, 2,3 Hz), 7,71 (1H, ddd, J = 9,9, 5,0, 0,7 Hz), 8,75-7,79 (1H, m).

c.(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-piperidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 120c)



A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 54 mg, 1,34 mmol) en DMF (1 mL) se agregó el Intermediario A (88 mg, 0,54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. Una solución del Intermediario 120b (105 mg, 0,45 mmol) en DMF (1 mL) se agregó y la mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 90 min. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se detuvo mediante la adición cuidadosa de MeOH y luego se cargó en un cartucho SCX. El cartucho se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. Las fracciones que contenían producto se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título (77 mg, 45%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,38-1,51 (1H, m), 1,52-1,90 (6H, m), 1,90-2,05 (1H, m), 2,03 (3H, s), 2,04-2,15 (1H, m), 2,15-2,22 (1H, m), 2,33-2,44 (1H, m), 2,99-3,06 (1H, m), 3,82 (1H, dd, J = 11,3, 3,2 Hz), 3,99 (1H, dd, J = 7,9, 5,1 Hz), 5,23 (1H, t, J = 4,5 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 9,9, 2,2 Hz), 7,23-7,30 (1H, m), 7,34-7,41 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 9,9, 0,7 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,2 Hz).

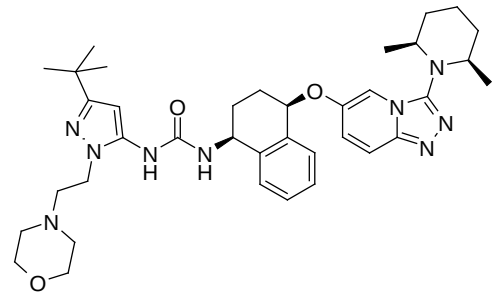
d. 1-[5-tert-butil-2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-piperidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Ejemplo 120)

Una mezcla del Intermediario 120c (35 mg, 0,10 mmol), el Intermediario 110b (54 mg, 0,15 mmol) y DIPEA (53 µL, 0,30 mmol) en dioxano (1 mL) se agitó a 50 ºC durante la noche. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se cargó en un cartucho SCX. El cartucho se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. El

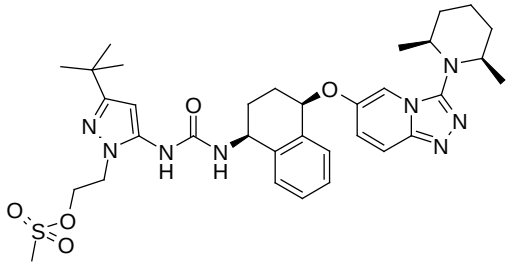
residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 1-8% MeOH en DCM seguido por purificación MDAP (Método 7), para dar el compuesto del título (4 mg, 7%) como un sólido vítreo blanco. LCMS (Método 5): Rt 3,02 min, m/z 586 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOD): 1,20-1,30 (2H, m), 1,25 (9H, s), 1,40-1,52 (1H, m), 1,63-1,83 (3H, m), 1,85-1,92 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,06-2,20 (3H, m), 2,24 (1H, td, J = 11,7, 3,1 Hz), 2,31-2,38 (1H, m), 3,04-3,09 (1H, m), 3,76-3,81 (1H, m), 3,81 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,08 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,98 (1H, dd, J = 8,1, 6,5 Hz), 5,36 (1H, t, J = 3,8 Hz), 6,12 (1H, s), 7,24 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,28-7,37 (3H, m), 7,44 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 9,9, 0,6 Hz), 8,46 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Ejemplo 121

1-[5-tert-butil-2-(2-morfolin-4-il-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea



a. 2-[3-tert-butil-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-ureido)-pirazol-1-il]-etiléster de ácido metansulfónico (Intermediario 121a)



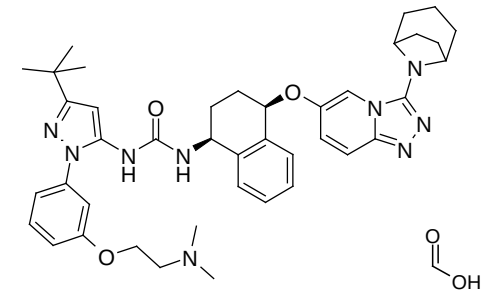
A una solución enfriada con un baño de hielo del Ejemplo 118 (43 mg, 0,07 mmol) en DCM (1,5 mL) se agregó DIPEA (49 µL, 0,18 mmol) seguido por cloruro de metansulfonilo (11 µL, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y luego se detuvo con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (cuantitativo). El producto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS (Método 4): Rt 3,38 min, m/z 679 [MH^+].

b. 1-[5-tert-butil-2-(2-morfolin-4-il-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Ejemplo 121)

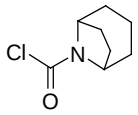
A una solución del Intermediario 121a (0,07 mmol) en THF (2 mL) se agregó DIPEA (50 µL, 0,29 mmol) y morfolina (25 µL, 0,29 mmol) y la reacción se agitó a 50°C durante 24 h. La mezcla de reacción cruda se enfrió y se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM seguido por purificación MDAP (Método 7), para dar el compuesto del título (19 mg, 39%). LCMS (Método 5): Rt 3,65 min, m/z 670 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d-$_6$-DMSO): 0,56 (3H, d, J = 6,2 Hz), 0,59 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,16 (9H, s), 1,37-1,55 (3H, m), 1,63-1,69 (2H, m), 1,73-1,79 (1H, m), 1,85-2,00 (2H, m), 2,04-2,10 (2H, m), 2,34 (4H, t, J = 4,5 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,09-3,19 (2H, m), 3,50 (4H, t, J = 4,5 Hz), 3,95 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,82 (1H, td, J = 8,6, 5,7 Hz), 5,50 (1H, t, J = 4,2 Hz), 5,99 (1H, s), 6,92 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 9,8, 2,3 Hz), 7,20-7,26 (1H, m), 7,30-7,36 (3H, m), 7,62 (1H, dd, J = 9,7, 0,6 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,19 (1H, s).

Ejemplo 122

1-{(1S,4R)-4-[3-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-3-{5-tert-butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-urea, sal formiato

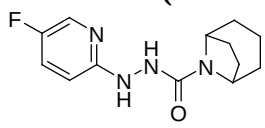


a. cloruro de 8-Aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carbonilo (Intermediario 122a)



A una solución fría (10°C) de 8-aza-biciclo[3.2.1]octano (295 mg, 2,00 mmol) y piridina (486 µL, 6,02 mmol) en DCM (10 mL) se agregó trifosgeno (595 mg, 2,00 mmol) en porciones. La reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se detuvo con HCl (acuoso 1M, 10 mL) y se agitó durante 30 min. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl (acuoso 1M), salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío, para dar el compuesto del título (244 mg, 70%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,46-1,70 (4H, m), 1,72-1,92 (5H, m), 2,04-2,11 (2H, m), 4,39-4,44 (2H, m).

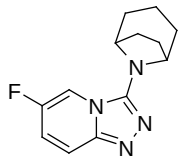
b. N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida de ácido 8-Aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico (Intermediario 122b)



A una solución del Intermediario 122a (240 mg, 1,38 mmol) y (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (176 mg, 1,38 mmol) en DCM (10 mL) se agregó DIPEA (721 µL, 4,15 mmol) y la reacción se agitó durante 5 días. La reacción luego se particionó entre DCM

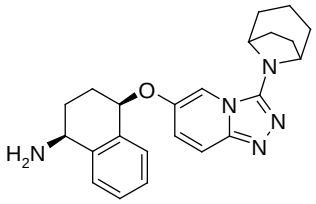
y agua. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-10% MeOH en DCM para dar el compuesto del título (170 mg, 47%). LCMS (Método 3): Rt 2,31 min, m/z 265 [MH^+].

c. 3-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermediario 122c)



Se agregó hexacloroetano (296 mg, 1,25 mmol) en porciones a lo largo de 5 min a temperatura ambiente a una mezcla agitada del Intermediario 122b (165 mg, 0,62 mmol), trietilamina (350 µL, 2,50 mmol) y trifenilfosfina (327 mg, 1,25 mmol) en THF (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 3,5 h y luego se calentó a 60°C durante la noche. La temperatura se aumentó a 70°C durante 5 días, luego se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se colocó en dioxano, y se trató nuevamente con hexacloroetano (150 mg, 0,63 mmol) y trietilamina (200 µL, 1,43 mmol) a 115°C durante la noche. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se colocó en metanol y se cargó en un cartucho SCX. El cartucho se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (117 mg, 76%). LCMS (Método 3): Rt 2,88 min, m/z 247 [MH^+].

d. (1S,4R)-4-[3-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 122d)



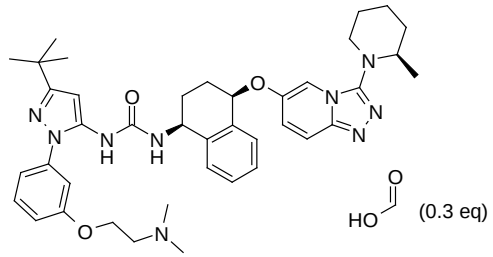
A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 51 mg, 1,3 mmol) en DMF (1,5 mL) se agregó el Intermediario A (73 mg, 0,45 mmol) seguido por el Intermediario 122c (110 mg, 0,45 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 1 h. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se detuvo mediante la adición cuidadosa de NH_4Cl (acuoso saturado) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM para dar el compuesto del título (98 mg, 56%). LCMS (Método 3): Rt 2,26 min, m/z 390 [MH^+].

e. 1-{(1S,4R)-4-[3-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-3-{5-tert-butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-urea, sal formiato (Ejemplo 122)

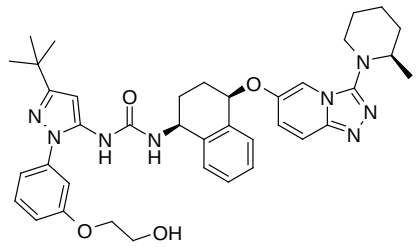
El compuesto del título se preparó usando el Intermediario 95c y el Intermediario 122d siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 95. LCMS (Método 5): Rt 3,55 min, m/z 318,5 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,27 (9H, s), 1,46-1,58 (3H, m), 1,63-1,79 (3H, m), 1,87-2,16 (8H, m), 2,19 (6H, s), 2,61 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,99 (2H, m), 4,08 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,81 (1H, m), 5,52 (1H, m), 6,32 (1H, s), 6,96 (1H, m), 7,05-7,17 (4H, m), 7,25-7,42 (5H, m), 7,56-7,61 (2H, m), 8,14 (1H, s), 8,19 (1H, s).

Ejemplo 123

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



a. 1-{5-tert-butil-2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Intermediario 123a)



El compuesto del título se preparó a partir de (R)-2-metilpiperidina usando procedimientos análogos a los descritos para la preparación del Intermediario 95e. LCMS (Método 3): Rt 3,63 min, m/z 679 [MH^+].

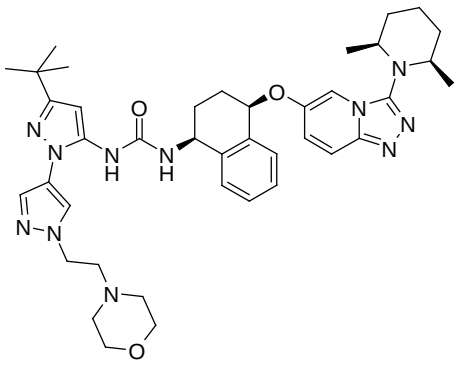
b. 1-{5-tert-butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((R)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato parcial (Ejemplo 123)

A una solución del Intermediario 123a (108 mg, 0,159 mmol) y DIPEA (0,083 mL, 0,48 mmol) en DCM (4 mL) se agregó cloruro de metansulfonilo (36,5 mg, 0,318 mmol) y la solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se agregaron agua (2 mL) y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 mL), luego la fase

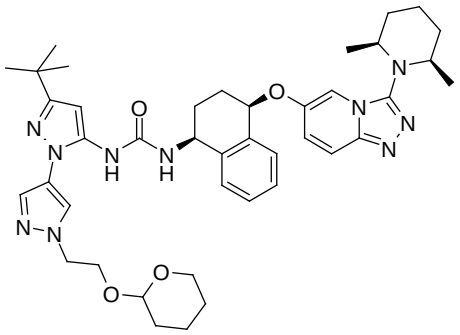
acuosa se extrajo con DCM (4 mL). Los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para dar un sólido color amarillo. El sólido se disolvió en THF (2 mL), luego se agregó dimetilamina (2 M en THF, 1,6 mL, 3,2 mmol), y la mezcla se agitó a 60°C en un vial sellado durante 18 h. La solución enfriada se concentró al vacío, se redisolvió en MeOH (1 mL), se aplicó a un cartucho SCX-2 (5 g), se lavó con MeOH (20 mL) y se eluyó con NH_3 2 M en MeOH (20 mL). La concentración al vacío dio un sólido vítreo color amarillo (98 mg). La purificación por MDAP (Método 7) dio un sólido color amarillo pálido (63 mg). La purificación adicional mediante HPLC (Gemini C18, 15-65% MeCN en agua, 0,1% HCO_2H, 20 min, × 2) dio el compuesto del título como un sólido blanco (18,6 mg, 17%). LCMS (Método 5): Rt 3,62 min, m/z 706,6 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,88 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,28 (9H, s), 1,48-1,56 (2H, m), 1,65-1,71 (2H, m), 1,76-1,96 (4H, m), 2,00-2,14 (2H, m), 2,17 (6H, s), 2,59 (2H, t, J = 5,8 Hz), 2,95 (1H, ddd, J = 12,2, 8,1, 4,8 Hz), 3,18 (1H, dt, J = 12,1, 4,3 Hz), 3,26-3,29 (1H, m), 4,07 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,81 (1H, td, J = 8,6, 5,6 Hz), 5,53 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,31 (1H, s), 6,95 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,09 (2H, m), 7,18 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,25-7,41 (6H, m), 7,64 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,34 (1H, s), 8,50 (0,3H, s).

Ejemplo 124

1-[3-tert-butil-1'-(2-morfolin-4-il-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

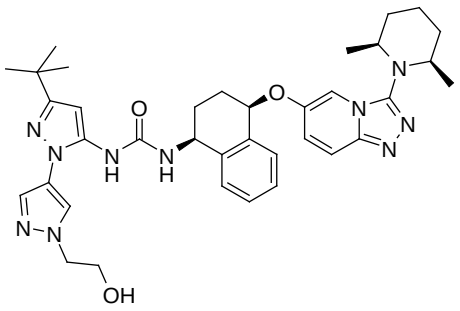


a. 1-{3-tert-butil-1'-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Intermediario 124a)



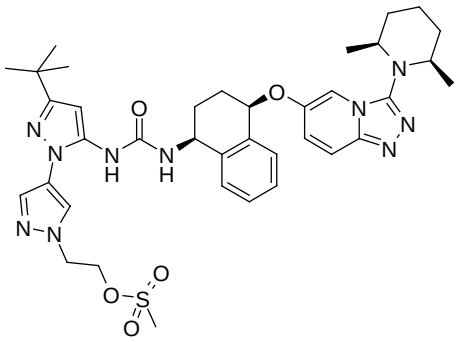
Una mezcla del Intermediario 96c (200 mg, 0,51 mmol), el Intermediario 108b (261 mg, 0,51 mmol) y DIPEA (178 µL, 1,02 mmol) en dioxano (5 mL) se agitó a 80 ºC durante la noche. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se particionó entre agua y DCM. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 1-10% MeOH en DCM para dar el compuesto del título (364 mg, 95%) como un sólido vítreo blanco). LCMS (Método 4): Rt 3,69 min, m/z 751 [MH^+].

b. 1-[3-tert-butil-1'-(2-hidroxi-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Intermediario 124b)



A una solución del Intermediario 124a (239 mg, 0,32 mmol) en MeOH (3,5 mL) se agregó p-toluensulfonato de piridinio (160 mg, 0,64 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 3 h. La mezcla resultante se volcó sobre agua y se agregó una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 3-10% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título (174 mg, 82%). LCMS (Método 4): Rt 3,22 min, m/z 667 [MH^+].

c. 2-[3-tert-butil-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-ureido)-[1,4']bipirazolil-1'-il]-etiléster de ácido metansulfónico (Intermediario 124c)



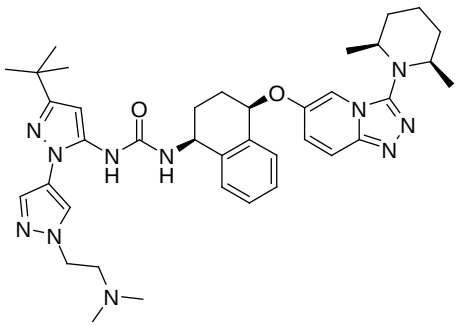
A una solución enfriada con un baño de hielo del Intermediario 124b (174 mg, 0,26 mmol) en DCM (3 mL) se agregó DIPEA (182 µL, 1,0 mmol) seguido por cloruro de metansulfonilo (41 µL, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y luego se detuvo con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y las fases orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (cuantitativo). El producto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS (Método 4): Rt 3,47 min, m/z 746 [MH^+].

d. 1-[3-tert-butil-1'-(2-morfolin-4-il-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato (Ejemplo 124)

A una solución del Intermediario 124c (0,13 mmol) en THF (2,5 mL) se agregó DIPEA (90 µL, 0,52 mmol) y morfolina (45 µL, 0,52 mmol) y la reacción se agitó a 50°C durante 24 h. La mezcla de reacción cruda se enfrió y se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, seguido por purificación MDAP (Método 7), para dar el compuesto del título (26 mg, 26%). LCMS (Método 5): Rt 3,70 min, m/z 736 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d-$_6$-DMSO): 0,55 (3H, d, J = 6,2 Hz), 0,58 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,20 (9H, s), 1,34-1,54 3H, m), 1,63-1,68 (2H, m), 1,72-1,86 (2H, m), 1,89-1,97 (1H, m), 2,01-2,07 (2H, m), 2,37 (4H, t, J = 4,4 Hz), 2,69 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,08-3,18 (2H, m), 3,49 (4H, t, J = 4,6 Hz), 4,19 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,80 (1H, dt, J = 8,6, 5,6 Hz), 5,49 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,22 (1H, s), 7,11 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,19-7,25 (1H, m), 7,28-7,33 (3H, m), 7,59 (1H, s), 7,62 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,84 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,96 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,14 (0,6H, br s).

Ejemplo 125

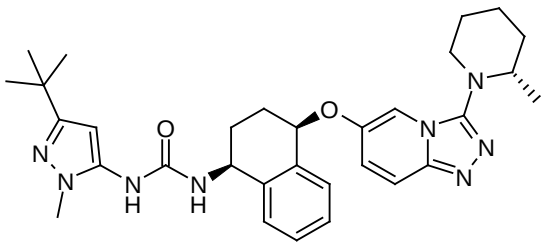


1-[3-tert-butil-1'-(2-dimetilamino-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea

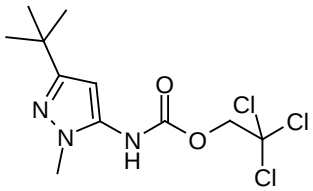
A una solución del Intermediario 124c (0,13 mmol) en THF (2,5 mL) se agregó dimetilamina (2M en MeOH, 1,3 mL, 2,6 mmol) y la reacción se agitó a 50°C durante 24 h. La mezcla de reacción cruda se enfrió y se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 2-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, seguido por purificación MDAP (Método 7), para dar el compuesto del título (26 mg, 29%). LCMS (Método 5): Rt 3,68 min, m/z 694 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,55 (3H, d, J = 6,2 Hz), 0,58 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,20 (9H, s), 1,34-1,54 3H, m), 1,63-1,68 (2H, m), 1,72-1,86 (2H, m), 1,89-1,97 (1H, m), 2,01-2,07 (2H, m), 2,23 (6H, br s), 2,77 (2H, br s), 3,08-3,18 (2H, m), 4,22 (2H, br s), 4,80 (1H, dt, J = 8,6, 5,6 Hz), 5,49 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,22 (1H, s), 7,11 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,19-7,25 (1H, m), 7,28-7,33 (3H, m), 7,60 (1H, s), 7,62 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,84 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,98 (1H, s), 8,02 (1H, s).

Ejemplo 126

1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-urea



a. 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Intermediario 126a)



Una solución de 5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamina (0,5 g, 3,26 mmol) en EtOAc (10 mL) se trató con NaOH acuoso (1M, 5,87 mmol), seguido por 2,2,2-cloroformiato de tricloroetilo (0,54 mL, 3,92 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se particionó entre EtOAc (10 mL) y agua (2 x 10 mL). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-100% EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título como una goma color anaranjado pálido (0,915 g, 86%). LCMS (Método 3): Rt 3,88 min, m/z 328/330 [MH^+].

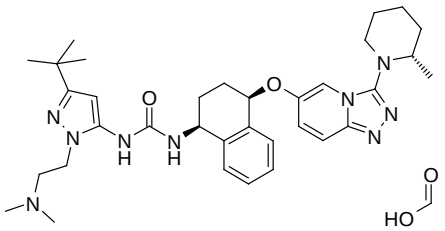
b. 1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-urea (Ejemplo 126)

Una solución del Intermediario 126a (70 mg, 0,21 mmol), el Intermediario 81d (80 mg, 0,21 mmol) y DIPEA (55 µL, 0,32 mmol) en dioxano (1 mL) se calentó a 70°C durante 18 h. La mezcla se trituró con éter dietílico (1 mL) y el sólido obtenido se purificó mediante MDAP (Método 7) para dar el compuesto del título como un sólido vítreo (25 mg, 21%). LCMS (Método 5): Rt 4,19 min, m/z 557,3 [MH^+]. ^{1}H RMN (400

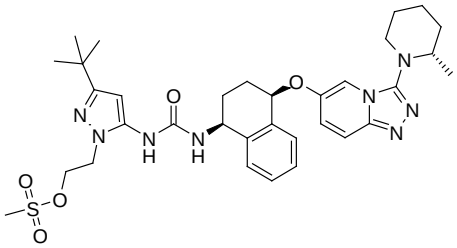
MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,20 (9H, s), 1,44-1,57 (2H, m), 1,61-1,73 (2H, m), 1,74-1,87 (2H, m), 1,87-2,03 (2H, m), 2,03-2,22 (2H, m), 2,87-2,95 (1H, m), 3,13-3,20 (1H, m,), 3,39 (1H, m, oscurecido por agua), 3,57 (3H, s), 4,83-4,91 (1H, m), 5,54 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,02 (1H, s), 6,93 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 9,8 Hz), 7,26-7,32 (1H, m), 7,35-7,42 (3H, m), 7,65 (1H, dd, J = 9,7, 1,0 Hz), 7,70-7,73(1H, m), 8,28 (1H, s).

Ejemplo 127

1-[5-tert-butil-2-(2-dimetilamino-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato



a. 2-[3-tert-butil-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-ureido)-pirazol-1-il]-etiléster de ácido metansulfónico (Intermediario 127a)



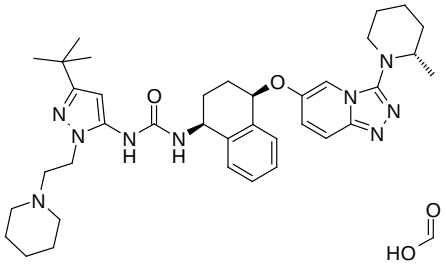
A una solución del Ejemplo 110 (176 mg, 0,300 mmol) y DIPEA (0,157 mL, 0,900 mmol) en DCM (5 mL) a 0°C se agregó cloruro de metansulfonilo (0,047 mL, 0,600 mmol) y la solución anaranjada resultante se agitó a 0°C durante 30 min. Se agregaron agua (2 mL) y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 mL) y la mezcla se agitó. La fase acuosa se extrajo con DCM (5 mL) y luego los materiales orgánicos

combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como una goma amarilla (199 mg, 100%). LCMS (Método 3): Rt 3,59 min, m/z 665 [MH^+].

b. 1-[5-tert-butil-2-(2-dimetilamino-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato. (Ejemplo 127)

Una solución amarilla del Intermediario 127a (0,100 mmol) y dimetilamina (2M en THF, 1,0 mL, 2,0 mmol) en THF (1 mL) se agitó en un vial sellado a 60°C durante 16 h. La solución enfriada se concentró al vacío, se redisolvió en MeOH (2 mL), se aplicó a un cartucho SCX-2 (5 g) y se lavó con MeOH (15 mL). El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M (15 mL). La concentración al vacío dio una película amarilla. La purificación por MDAP (Método 7) dio el compuesto del título como un sólido blanco opaco (42 mg, 62%). LCMS (Método 5): Rt 3,43 min, m/z 614,4 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,21 (9H, s), 1,46-1,56 (2H, m), 1,63-1,72 (2H, m), 1,76-1,85 (2H, m), 1,92-2,01 (2H, m), 2,03-2,11 (1H, m), 2,15-2,19 (1H, m), 2,21 (6H, s), 2,61 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,91 (1H, ddd, J = 12,2, 9,2, 4,0 Hz), 3,17 (1H, dt, J = 12,2, 4,3 Hz), 3,28-3,36 (1H, m), 3,99 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,87 (1H, td, J = 8,5, 6,2 Hz), 5,53 (1H, t, J = 4,1 Hz), 6,03 (1H, s), 6,97 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,29 (1H, td, J = 7,3, 2,0 Hz), 7,34-7,41 (3H, m), 7,65 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,17 (1,4H, s), 8,48 (1H, s).

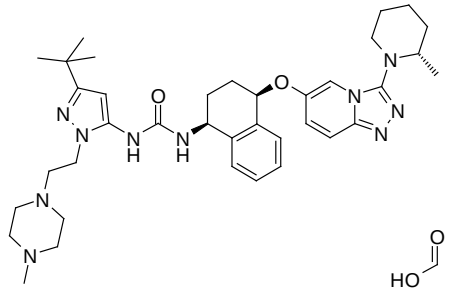
Ejemplo 128



1-[5-tert-butil-2-(2-piperidin-1-il-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

Una solución amarilla del Intermediario 127a (0,100 mmol) y piperidina (0,049 mL, 0,50 mmol) en DMF seco (2 mL) se agitó a 75°C durante 2,5 h. La solución enfriada se concentró al vacío, se redisolvió en MeOH (2 mL), se aplicó a un cartucho SCX-2 (2 g) y se lavó con MeOH (20 mL). El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M (15 mL). La concentración al vacío dio un sólido color amarillo. La purificación por MDAP (Método 7) dio el compuesto del título como un sólido blanco opaco (37 mg, 52%). LCMS (Método 5): Rt 3,68 min, m/z 654,5 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,20 (9H, s), 1,33-1,38 (2H, m), 1,45-1,55 (6H, m), 1,63-1,72 (2H, m), 1,75-1,86 (2H, m), 1,89-2,02 (2H, m), 2,04-2,12 (1H, m), 2,14-2,21 (1H, m), 2,40 (4H, t, J = 4,7 Hz), 2,61 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,91 (1H, ddd, J = 12,2, 9,2, 4,2 Hz), 3,16 (1H, dt, J = 12,0, 4,3 Hz), 3,32 (1H, m), 3,99 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,87 (1H, td, J = 8,5, 5,7 Hz), 5,54 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,04 (1H, s), 6,95 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,29 (1H, td, J = 7,2, 1,8 Hz), 7,34-7,41 (3H, m), 7,65 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,16 (1,4H, s), 8,29 (1H, s).

Ejemplo 129

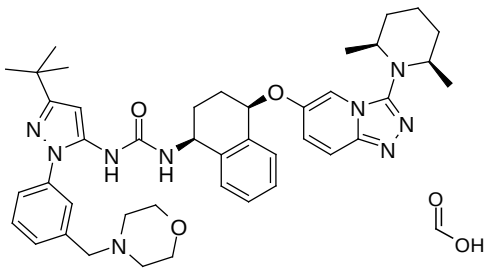


1-{5-tert-butil-2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

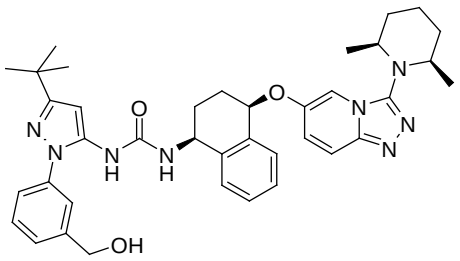
Una solución amarilla del Intermediario 127a (0,100 mmol) y N-metilpiperazina (0,056 mL, 0,50 mmol) en DMF seco (2 mL) se agitó a 75°C durante 2,5 h. La solución enfriada se concentró al vacío, se redisolvió en MeOH (2 mL), se aplicó a un cartucho SCX-2 (5 g) y se lavó con MeOH (20 mL). El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M (15 mL). La concentración al vacío dio un sólido anaranjado. La purificación por MDAP (Método 7) dio el compuesto del título como un sólido blanco opaco (12 mg, 17%). LCMS (Método 5): Rt 3,36 min, m/z 669,5 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,20 (9H, s), 1,49-1,56 (2H, m), 1,63-1,72 (2H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 1,91-2,02 (2H, m), 2,04-2,10 (1H, m), 2,12 (3H, s), 2,14-2,21 (1H, m), 2,29 (4H, br s), 2,40 (4H, br s), 2,60 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,91 (1H, ddd, J = 12,2, 9,0, 4,0 Hz), 3,17 (1H, dt, J = 12,0, 4,3 Hz), 3,28-3,36 (1H, m), 3,97 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,87 (1H, td, J = 8,5, 5,7 Hz), 5,54 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,04 (1H, s), 6,95 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,29 (1H, td, J = 7,2, 1,7 Hz), 7,34-7,41 (3H, m), 7,65 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,20 (1H, s), 8,27 (1H, s).

Ejemplo 130

1-[5-tert-butil-2-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

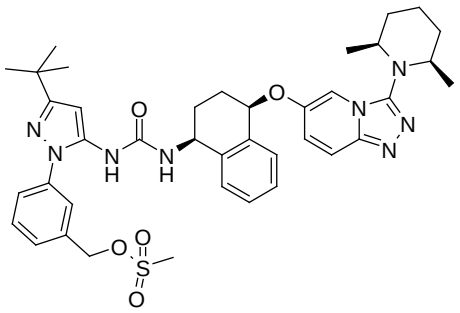


a. 1-[5-tert-butil-2-(3-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Intermediario 130a)



Una mezcla del Intermediario 96c (150 mg, 0,38 mmol), el Intermediario 29c (161 mg, 0,38 mmol) y DIPEA (133 µL, 0,77 mmol) en dioxano (4 mL) se agitó a 80 ºC durante 7 horas. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se particionó entre agua y DCM. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 1-10% MeOH en DCM para dar el compuesto del título (364 mg, 95%) como un sólido vítreo blanco%). LCMS (Método 4): Rt 3,50 min, m/z 663 [MH^+].

b. 3-[3-tert-butil-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-ureido)-pirazol-1-il]-benciléster de ácido metansulfónico (Intermediario 130b)



A una solución enfriada con un baño de hielo del Intermediario 130a (175 mg, 0,26 mmol) en DCM (2,5mL) se agregó DIPEA (184 µL, 1,0 mmol) seguido por cloruro de metansulfonilo (41 µL, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y luego se detuvo con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al

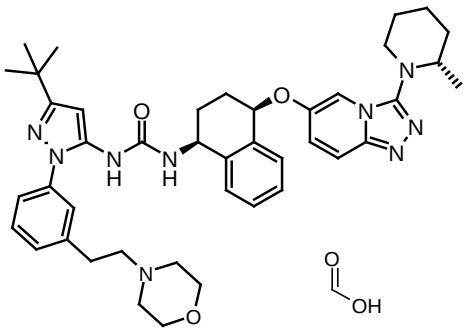
vacío para dar el compuesto del título (cuantitativo). El producto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS (Método 4): Rt 3,72 min, m/z 741 [MH^+].

c. 1-[5-tert-butil-2-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato (Ejemplo 130)

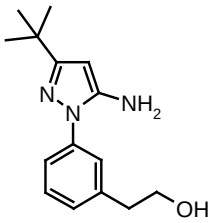
A una solución del Intermediario 130b (0,17 mmol) en THF (2 mL) se agregó DIPEA (122 µL, 0,70 mmol) y morfolina (62 µL, 0,70 mmol) y la reacción se agitó a 50°C durante 24 h. La mezcla de reacción cruda se enfrió y se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, seguido por purificación MDAP (Método 7), para dar el compuesto del título (25 mg, 19%). LCMS (Método 5): Rt 3,75 min, m/z 732 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d-$_6$-DMSO): 0,55 (3H, d, J = 6,2 Hz), 0,58 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,23 (9H, s), 1,35-1,53 3H, m), 1,63-1,68 (2H, m), 1,72-1,86 (2H, m), 1,86-1,92 (1H, m), 2,01-2,07 (2H, m), 2,32 (4H, t, J = 4,1 Hz), 308-3,20 (2H, m), 3,46 (2H, s), 3,50 (4H, t, J = 4,5 Hz), 4,78 (1H, td, J = 8,6, 5,9 Hz), 5,47 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,28 (1H, s), 6,98 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,17-7,23 (2H, m), 7,25-7,31 (3H, m), 7,32-7,44 (3H, m), 7,61 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,83 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,05 (1H, s), 8,12 (1,6H, s).

Ejemplo 131

1-{5-tert-butil-2-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

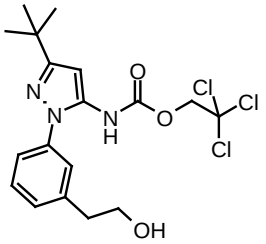


a. 2-[3-(5-Amino-3-tert-butil-pirazol-1-il-fenol]-etanol (Intermediario 131a)



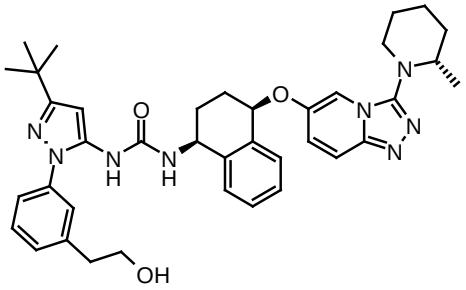
Una mezcla de 5-tert-butil-2H-pirazol-3-ilamina (629 mg, 4,52 mmol), 2-(3-bromofenil)-etanol (1g, 4,52 mmol), ioduro de cobre (I) (43 mg, 0,23 mmol), (1S,2S)-N.N'-dimetilciclohexan-1,2-diamina (129 mg, 0,90 mmol) y carbonato de potasio (1,31 g, 9,50 mmol) en tolueno (8 mL) se desgasificó y se purgó con argón (3x). La mezcla de reacción luego se trató con irradiación de microondas, a 150°C durante 3 h y luego a 160°C durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 mL) y se lavó con agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con otros 10 mL de EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante FCC, usando 0-100% EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título como una goma color marrón (364 mg, 31%). LCMS (Método 3): Rt 0,43/2,00/2,24 min, m/z 260 [MH^+].

b. 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido {5-tert-butil-2-[3-[2-(hidroxietil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-carbámico (Intermediario 131b)



Una solución del Intermediario 131a (364 mg, 1,40 mmol) en EtOAc (5 mL) se trató con NaOH acuoso (1M, 2,53 mmol), seguido por 2,2,2-cloroformiato de tricloroetilo (231 µL, 1,68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se particionó entre EtOAc (5 mL) y agua (5 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con otros 5 mL de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-50% EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título como una goma roja (516 mg, 85%). LCMS (Método 3): Rt 4,03 min, m/z 434/436 [MH^+].

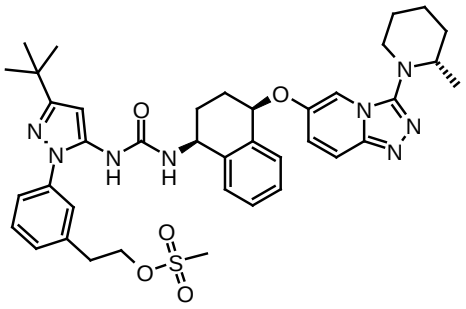
c. 1-{5-tert-butil-2-[3-(2-(hidroxietil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Intermediario 131c)



Una mezcla del Intermediario 131b (328 mg, 0,75 mmol), el Intermediario 81d (285 mg, 0,75 mmol) y DIPEA (197 µL, 1,13 mmol) en dioxano (4,5 mL) se calentó a 70°C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con agua (2 x 10 mL). La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC,

usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM para dar el compuesto del título como un sólido color beige (358 mg, 72%). LCMS (Método 3): Rt 3,67 min, m/z 663 [MH^+].

d. 2-{3-[3-tert-butil-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-ureido)-pirazol-1-il]-fenil}-etiléster de ácido metansulfónico (Intermediario 131d)



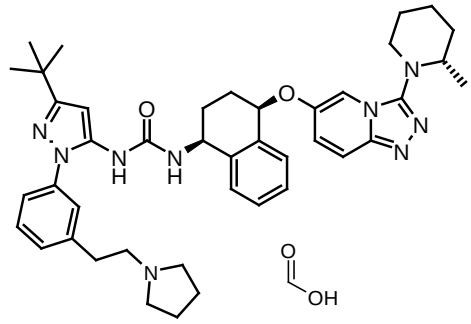
A una solución amarilla del Intermediario 131c (358 mg, 0,540 mmol) y DIPEA (0,28 mL, 1,6 mmol) en DCM a 0°C se agregó cloruro de mesilo (0,084 mL, 1,1 mmol) por goteo durante 30 segundos, luego la solución se agitó a 0°C durante 30 min. Se agregó agua (10 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 mL) y la mezcla se agitó. La fase acuosa se extrajo con DCM (10 mL), luego los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para dar una goma color marrón. LCMS (Método 3): Rt 3,91 min, m/z 741 [MH^+].

e. 1-{5-tert-butil-2-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato (Ejemplo 131)

Una solución del Intermediario 131d (44,5 mg, 0,06 mmol) y morfolina (25,9 µL, 0,30 mmol) en THF (1 mL) se agitó a 60°C durante 20 h en un tubo sellado. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante MDAP (Método 7). El producto del título se aisló como un sólido blanco opaco (12 mg, 27%). LCMS (Método 5): Rt 3,64 min, m/z 732,6 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,2

Hz), 1,28 (9H, s), 1,50 (2H, m), 1,66 (2H, m), 1,76-2,18 (6H, m superpuesto), 2,40 (4H, m), 2,53 (m, oscurecido por solvente), 2,80 (2H, m), 2,90 (1H, m), 3,15 (1H, m, oscurecido por solvente), 3,31 (m, oscurecido por solvente), 3,54 (4H, m), 4,82 (1H, m), 5,51 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,32 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,8, 2,4 Hz), 7,24-7,44 (8H, m), 7,63 (1H, m), 7,69 (1H, m), 8,10 (1H, s), 8,20 (1H, s).

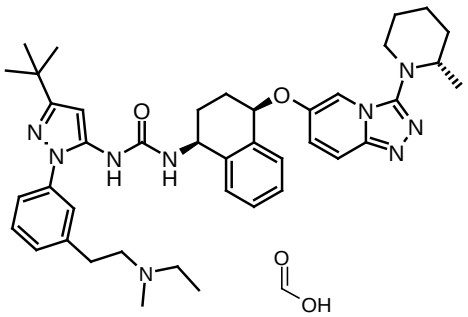
Ejemplo 132



1-{5-tert-butil-2-[3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

Una solución del Intermediario 131d (44,5 mg, 0,06 mmol) y pirrolidina (24,8 µL, 0,30 mmol) en THF (1 mL) se agitó a 60°C durante 20 h en un tubo sellado. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante MDAP (Método 7). El producto del título se aisló como un sólido blanco opaco (15 mg, 35%). LCMS (Método 5): Rt 3,70 min, m/z 716,6 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,28 (9H, s), 1,50 (2H, m), 1,61-1,72 (6H, m), 1,76-2,18 (6H, m superpuesto), 2,53 (m, oscurecido por solvente), 2,72 (2H, m), 2,82 (2H, m), 2,90 (1H, m), 3,16 (1H, m, oscurecido por solvente), 3,31 (m, oscurecido por solvente), 4,82 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,33 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 10,0, 2,0 Hz), 7,24-7,44 (8H, m), 7,64 (1H, m), 7,69 (1H, m), 8,14 (1H, s), 8,19 (1H, s).

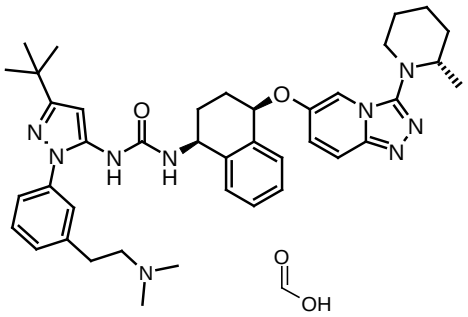
Ejemplo 133



1-(5-tert-butil-2-{3-[2-(etil-metil-amino)-etil]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

Una solución del Intermediario 131d (44,5 mg, 0,06 mmol) y N-etilmetilamina (25,8 µL, 0,30 mmol) en THF (1 mL) se agitó a 60°C durante 20 h en un tubo sellado. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante MDAP (Método 7). El producto del título se aisló como un sólido blanco opaco (10 mg, 24%). LCMS (Método 5): Rt 3,68 min, m/z 704,6 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,2 Hz), 0,96 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,28 (9H, s), 1,50 (2H, m), 1,66 (2H, m), 1,76-2,17 (6H, m superpuesto), 2,20 (3H, s), 2,42 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,60 (2H, m), 2,78 (2H, m), 2,90 (1H, m), 3,16 (1H, m, oscurecido por solvente), 3,31 (m, oscurecido por solvente), 4,82 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,4 Hz), 6,33 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,7, 2,2 Hz), 7,24-7,43 (8H, m), 7,64 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,69 (1H, m), 8,12 (1H, s), 8,20 (1H, s).

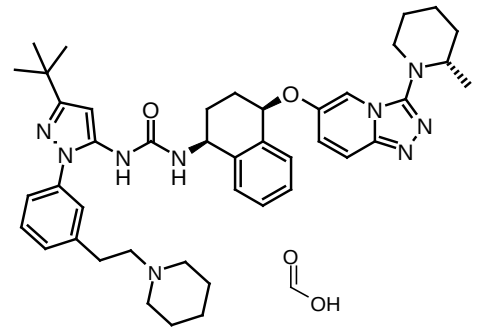
Ejemplo 134



1-{5-tert-butil-2-[3-(2-dimetilamino-etil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

Una solución del Intermediario 131d (44,5 mg, 0,06 mmol) y solución de dimetilamina (2M en THF, 0,6 mL, 1,2 mmol) en THF (1 mL) se agitó a 60°C durante 20 h en un tubo sellado. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante MDAP (Método 7). El producto del título se aisló como un sólido blanco opaco (18 mg, 41%). LCMS (Método 5): Rt 3,63 min, m/z 690,6 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,28 (9H, s), 1,47-1,55 (2H, m), 1,63-1,71 (2H, m), 1,75-1,97 (4H, m), 2,00-2,16 (2H, m), 2,19 (6H, s), 2,53 (2H, t, J = 8,1 Hz), 2,78 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,90 (1H, ddd, J = 12,2, 9,0, 4,0 Hz), 3,16 (1H, dt, J = 12,1, 4,2 Hz), 3,31 (1H, m), 4,82 (1H, td, J = 8,6, 5,5 Hz), 5,52 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,24-7,42 (8H, m), 7,64 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,12 (1H, s), 8,19 (1H, s).

Ejemplo 135

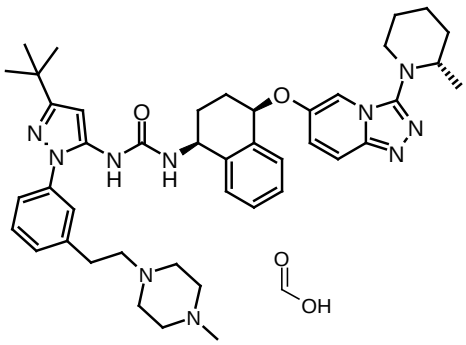


1-{5-tert-butil-2-[3-(2-piperidin-1-il-etil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

Una solución del Intermediario 131d (44,5 mg, 0,06 mmol) y piperidina (30 µL, 0,30 mmol) en THF (1 mL) se agitó a 60°C durante 20 h en un tubo sellado. La mezcla

se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante MDAP (Método 7). El producto del título se aisló como un sólido blanco opaco (26 mg, 55%). LCMS (Método 5): Rt 3,75 min, m/z 730,7 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,28 (9H, s), 1,31-1,37 (2H, m), 1,43-1,55 (6H, m), 1,62-1,71 (2H, m), 1,75-1,97 (4H, m), 2,00-2,17 (2H, m), 2,41 (4H, t, J = 4,4 Hz), 2,52-2,56 (2H, m), 2,79 (2H, t, J = 7,9 Hz), 2,90 (1H, ddd, J = 12,1, 9,1, 4,0 Hz), 3,16 (1H, dt, J = 11,8, 4,1 Hz), 3,28-3,35 (1H, m), 4,82 (1H, td, J = 8,6, 5,5 Hz), 5,52 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,32 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,9, 2,1 Hz), 7,24-7,42 (8H, m), 7,64 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,11 (1H, s), 8,19 (1,4H, s).

Ejemplo 136

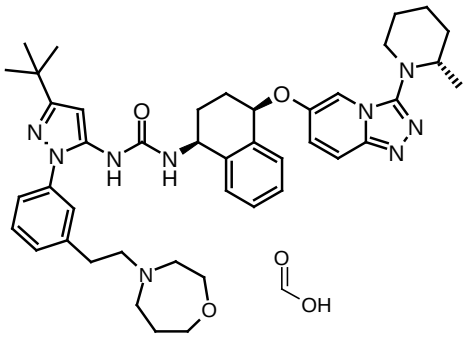


1-(5-tert-butil-2-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

Una solución del Intermediario 131d (44,5 mg, 0,06 mmol) y N-metilpiperazina (33 µL, 0,30 mmol) en THF (1 mL) se agitó a 60°C durante 20 h en un tubo sellado. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante MDAP (Método 7). El producto del título se aisló como un sólido blanco opaco (16 mg, 33%). LCMS (Método 5): Rt 3,54 min, m/z 745,6 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,28 (9H, s), 1,47-1,55 (2H, m), 1,63-1,71 (2H, m), 1,75-1,97 (4H, m), 2,00-2,08 (1H, m), 2,11 (3H, s), 2,12-2,17 (1H, m), 2,29 (4H, br s), 2,42 (4H, br s), 2,51-2,55 (2H,

m), 2,76-2,80 (2H, m), 2,90 (1H, ddd, J = 12,1, 9,1, 4,1 Hz), 3,16 (1H, dt, J = 11,9, 4,2 Hz), 3,28-3,34 (1H, m), 4,82 (1H, td, J = 8,6, 5,6 Hz), 5,52 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,32 (1H, s), 7,08 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,24-7,42 (8H, m), 7,64 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,10 (1H, s), 8,19 (1,4H, s).

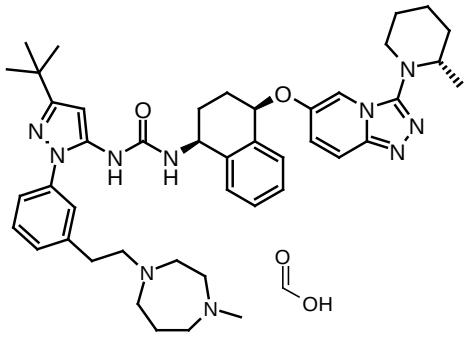
Ejemplo 137



1-{5-tert-butil-2-[3-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

Una solución del Intermediario 131d (44,5 mg, 0,06 mmol) y homomorfolina (30,4 mg, 0,30 mmol) en THF (1 mL) se agitó a 60°C durante 20 h en un tubo sellado. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante MDAP (Método 7). El producto del título se aisló como un sólido blanco opaco (15 mg, 31%). LCMS (Método 5): Rt 3,66 min, m/z 746,6 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,28 (9H, s), 1,47-1,55 (2H, m), 1,63-1,71 (2H, m), 1,73-1,97 (6H, m), 2,00-2,17 (2H, m), 2,66-2,81 (8H, m), 2,90 (1H, ddd, J = 12,2, 9,0, 4,0 Hz), 3,16 (1H, dt, J = 12,2, 4,4 Hz), 3,28-3,34 (1H, m), 3,56-3,59 (2H, m), 3,63 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,82 (1H, td, J = 8,6, 5,5 Hz), 5,52 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,08 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,24-7,42 (8H, m), 7,64 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 2,1, 0,9 Hz), 8,09 (1H, s), 8,18 (1,3H, s).

Ejemplo 138



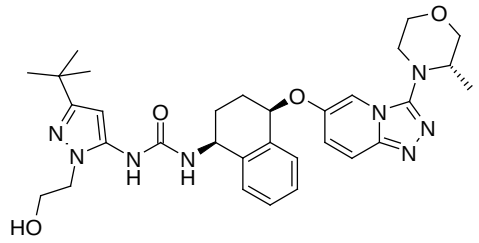
1-(5-tert-butil-2-{3-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-etil]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

Una solución del Intermediario 131d (44,5 mg, 0,06 mmol) y N-metilhomopiperazina (34,3 mg, 0,300 mmol) en THF (1 mL) se agitó a 60°C durante 20 h en un tubo sellado. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante MDAP (Método 7) para dar un sólido blanco opaco (22 mg). La purificación por HPLC preparativa (Gemini C18, 20-60% MeCN en agua, 0,1% HCO_2H, 20 min) seguida por la concentración de las fracciones deseadas eliminó el MeCN. La fase acuosa se lavó con DCM (30 mL), luego se basificó con solución acuosa de NaOH (1M, 0,5 mL) y se extrajo con DCM (2 × 10 mL). Los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica, se agregó luego HCO_2H (0,01 mL) y la mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título como una película transparente que se convirtió en un sólido al dejarse en reposo (10,6 mg, 23%). LCMS (Método 5): Rt 3,19 min, m/z 759,7 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,28 (9H, s), 1,48-1,55 (2H, m), 1,64-1,74 (4H, m), 1,77-1,96 (4H, m), 2,00-2,16 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,58-2,62 (4H, m), 2,69-2,80 (8H, m), 2,91 (1H, ddd, J = 12,4, 9,3, 4,3 Hz), 3,16 (1H, dt, J = 11,9, 4,3 Hz), 3,28-3,34 (1H, m), 4,82 (1H, td, J = 9,0, 5,7 Hz),

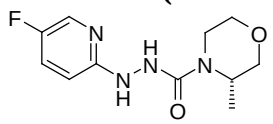
5,52 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,24-7,42 (8H, m), 7,64 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,10 (1H, s), 8,19 (1,4H, s).

Ejemplo 139

1-[5-tert-butil-2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-3-metil-morfolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea



***a.* *N*'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida de ácido (*S*)-3-metil-morfolin-4-carboxílico (Intermediario 139a)**

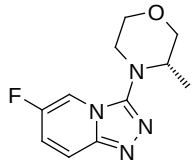


Se agregó piridina (1,60 mL, 19,8 mmol) por goteo a una suspensión helada de trifosgeno (2,94 g, 9,90 mmol) en DCM (20,0 mL). Se agregó (S)-3-metilmorfolina (1,00 mL, 9,90 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas, luego se detuvo por adición por goteo de HCl (acuoso 1M, 20 mL). La mezcla se extrajo con DCM (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío para dar cloruro de (S)-3-metilmorfolin-carbamoilo (1,25 g, 77%). El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación.

Se disolvió cloruro de (S)-3-metilmorfolin-carbamoilo (766 mg, 4,33 mmol) en DCM (35,0 mL) y se agregó DIPEA (1,03 mL, 5390 mmol) seguido por (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (WO2010022076, 500 mg, 3,94 mmol) y la reacción se calentó a 45°C

durante la noche. La reacción se enfrió y se detuvo con agua. La mezcla se extrajo con DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM para dar el compuesto del título (574 mg, 57%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 1,36 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,30 (1H, td, J = 12,5, 3,9 Hz), 3,47-3,74 (4H, m), 3,89-4,03 (2H, m), 6,41 (1H, br s), 6,45 (1H, br s), 6,73 (1H, dd, J = 9,0, 3,5 Hz), 7,29 (1H, ddd, J = 9,0, 7,9, 2,9 Hz), 8,04 (1H, d, J = 2,9 Hz).

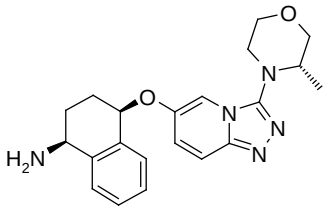
b. 6-fluoro-3-((*S*)-3-metil-morfolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (Intermediario 139b)



A una solución helada del Intermediario 139a (574 mg, 2,26 mmol) en THF (23,0 mL) se agregó en forma consecutiva trifenilfosfina (1,18 g, 4,52 mmol), trietilamina (1,26 mL, 9,04 mmol) y hexacloroetano (1,07 g, 4,52 mmol). El baño de frío se retiró y la reacción se calentó a 55°C durante la noche. La reacción se enfrió y se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se colocó en MeOH y se cargó en un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH y se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. El residuo se concentró al vacío y luego se sometió nuevamente a las mismas condiciones de reacción durante la noche. La reacción se enfrió y se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 ×). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante FCC usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM para dar el compuesto del título (154 mg, 29%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 0,94 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,13 (1H, dt, J = 12,2, 3,1

Hz), 3,32 (1H, ddd, J = 12,4, 9,5, 3,2 Hz), 3,49 (1H, dd, J = 11,1, 8,6 Hz), 3,56-3,68 (1H, m), 3,84 (1H, ddd, J = 12,1, 9,4, 2,7 Hz), 3,92-4,01 (2H, m), 7,16 (1H, ddd, J = 9,9, 7,5, 2,3 Hz), 7,68 (1H, ddd, J = 10,0, 4,8, 0,8 Hz), 7,85 (1H, m).

c. (1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-3-metil-morfolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 139c)



A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 187 mg, 4,68 mmol) en DMF (6,0 mL) se agregó el Intermediario A (191 mg, 1,17 mmol) y la reacción se agitó durante 20 min. El Intermediario 139b (276 mg, 1,17 mmol) se agregó en DMF (2,00 mL) y la reacción se calentó a 60°C durante 1 h. La reacción se enfrió y se detuvo mediante la adición por goteo de metanol, antes de eluirse con metanol y se cargó en un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título (250 mg, 56%). LCMS (Método 4): Rt 1,83, m/z 380 [MH^+].

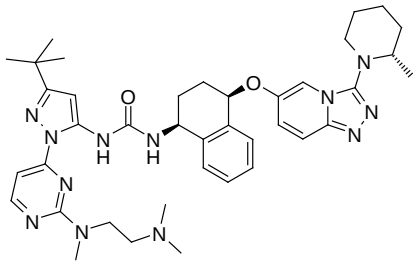
d. 1-[5-tert-butil-2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-3-metil-morfolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Ejemplo 139)

Una mezcla del Intermediario 139c (125 mg, 0,33 mmol), el Intermediario 110b (115 mg, 0,33 mmol) y DIPEA (115 µL, 0,66 mmol) en dioxano (3 mL) se agitó a 80°C durante la noche. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se particionó entre agua y DCM. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se

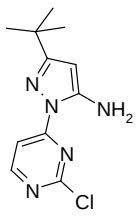
purificó mediante FCC, usando un gradiente de 0-10% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título (94 mg, 48%). Una muestra del mismo (40,0 mg) se purificó adicionalmente por purificación MDAP (Método 7) para dar el compuesto del título (20 mg) como un sólido blanco. LCMS (Método 5): Rt 3,64 min, m/z 589 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,83 (3H, d, J = 5,6 Hz), 1,16 (9H, s), 1,83-1,96 (2H, m), 1,97-2,07 (1H, m), 2,08-2,17 (1H, m), 2,95 (1H, ddd, J = 12,0, 7,2, 4,9 Hz), 3,17 (1H, dt, J = 12,2, 3,3 Hz), 3,36-3,44 (2H, m), 3,62 (2H, q, J = 5,5 Hz), 3,72-3,80 (2H, m), 3,81-3,88 (1H, m), 3,88-3,92 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,81 (1H, td, J = 8,5, 6,1 Hz), 4,96 (1H, t, J = 5,0 Hz), 5,52 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,02 (1H, s), 7,05 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 9,9, 2,1 Hz), 7,22-7,27 (1H, m), 7,30-7,37 (3H, m), 7,62 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,16 (1H, s).

Ejemplo 140

1-(5-tert-butil-2-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-pirimidin-4-il}-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea

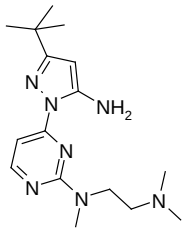


a. 5-tert-butil-2-(2-cloro-pirimidin-4-il)-2H-pirazol-3-ilamina (Intermediario 140a)



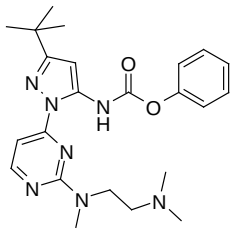
Una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (1,0 g, 6,7 mmol), 3-(tert-butil)-1H-pirazol-5-amina (1,03 g, 7,4 mmol) y carbonato de sodio (1,42 g, 13,4 mmol) en 1,4-dioxano se trató con 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (xantphos) (58 mg, 0,10 mmol) seguido por tris(dibencilidenacetona)dipaladio (31 mg, 0,03 mmol). La mezcla se desgasificó y luego se calentó a 70°C bajo N_2 durante 5h. Luego de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se filtró y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo se particionó entre EtOAc y agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x2) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-15% EtOAc en ciclohexano, para dar el compuesto del título (0,59 g, 35%). LCMS (Método 3): Rt 3,97 min, m/z 252,2 [MH^+].

b. N-[4-(5-Amino-3-tert-butil-pirazol-1-il)-pirimidin-2-il]-N,N',N'-trimetil-etan-1,2-diamina (Intermediario 140b)



Una solución del Intermediario 140a (250 mg, 0,99 mmol) y N,N,N'-trimetiletilendiamina (0,32 mL, 2,48 mmol) en IPA (2,5 mL) se calentó a 120°C durante 10 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío y el residuo se particionó entre EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (0,31 g, cuant.) como un aceite dorado que se usó en el siguiente paso sin purificación. LCMS (Método 3): Rt 2,51 min, m/z 318,3 [MH^+].

c. feniléster de ácido (5-tert-butil-2-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-pirimidin-4-il}-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Intermediario 140c)



Una solución del Intermediario 140b (129 mg, 0,41 mmol) en DCM (4,1 mL) se trató con piridina (0,046 mL, 0,57 mmol) y la mezcla se enfrió 0°C. Se agregó cloroformiato de fenilo (0,066 mL, 0,53 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se enfrió a 0°C y se trató con piridina (0,013 mL, 0,16 mmol) y luego cloroformiato de fenilo (0,015 mL, 0,12 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante otra 1,75 h. La mezcla se enfrió nuevamente a 0°C y se trató con piridina (0,013 mL, 0,16 mmol) y luego cloroformiato de fenilo (0,015 mL, 0,12 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,75 h. La mezcla se diluyó con agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 2) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío para dar una goma amarilla (236 mg). La trituración con éter seguida por la filtración del sólido resultante dio el compuesto del título como un sólido blanco (75 mg, 39%). LCMS (Método 3): Rt 3,21 min, m/z 438,4 [MH^+].

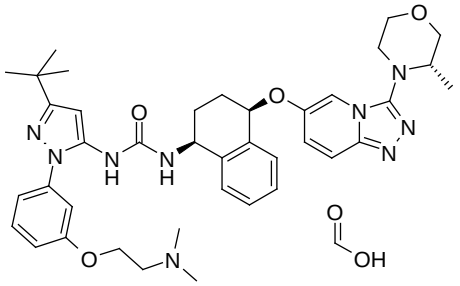
d. 1-(5-tert-butil-2-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-pirimidin-4-il}-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Ejemplo 140)

Una solución del Intermediario 81d (25 mg, 0,066 mmol) en 1,4-dioxano (0,7 mL) se trató con el Intermediario 140c (32 mg, 0,073 mmol) y DIPEA (0,014 mL, 0,083 mmol) y la mezcla se agitó a 70°C durante 18 h. La solución enfriada se concentró al vacío, y el residuo se particionó entre DCM y agua. Las fases se separaron y la fase

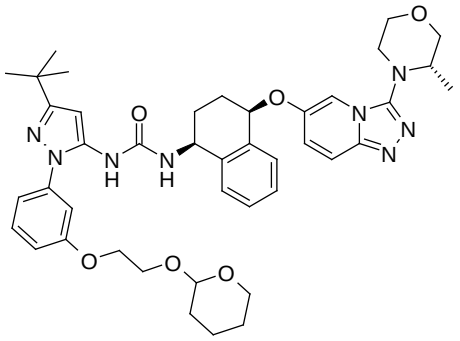
acuosa se extrajo con DCM (x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar una goma color marrón. La purificación por FCC, usando 0-8% MeOH en DCM, dio un vidrio incoloro (27 mg). El vidrio se purificó adicionalmente mediante HPLC (columna Fenomenex Gemini C18, 5-95% MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H) a lo largo de 30 min. La concentración de las fracciones al vacío dio un vidrio incoloro que se disolvió en éter. Se precipitó un sólido de la solución mediante la adición de ciclohexano. El sólido se retiró por filtración para dar el compuesto del título como un sólido blanco (8 mg, 17%). LCMS (Método 5): Rt 4,07 min, m/z 721,6 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO, 353K): 0,92 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,29 (9H, s), 1,49-1,58 (2H, m), 1,65-1,72 (2H, m), 1,77-1,86 (2H, m), 1,99 (6H, s), 2,00-2,14 (4H, m), 2,20-2,29 (1H, m), 3,12-3,19 (5H, m), 3,30-3,39 (1H, m), 3,58-3,72 (2H, m), 4,94-5,02 (1H, m), 5,42 (1H, t, J = 3,9 Hz), 6,55 (1H, s), 7,03 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 9,8, 2,3 Hz), 7,22-7,27 (1H, m), 7,31-7,37 (2H, m), 7,41-7,45 (1H, m), 7,56-7,61 (2H, m), 7,70 (1H, br s), 8,35 (1H, d, J = 5,5 Hz), 10,18 (1H, br s).

Ejemplo 141

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

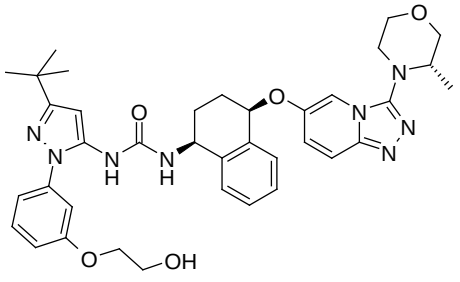


a. 1-(5-tert-butil-2-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-3-metil-morfolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Intermediario 141a)



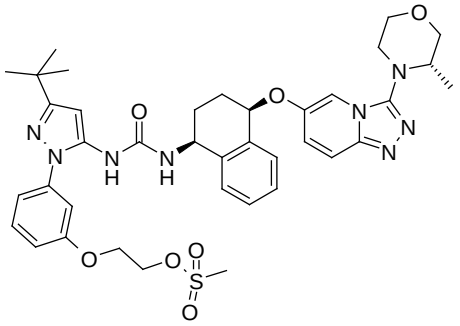
Una mezcla del Intermediario 139c (125 mg, 0,33 mmol), el Intermediario 39b (177 mg, 0,33 mmol) y DIPEA (115 µL, 0,66 mmol) en dioxano (3 mL) se agitó a 80°C durante la noche. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se particionó entre agua y DCM. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-10% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título (214 mg, 85%). LCMS (Método 4): Rt 3,65 min, m/z 765 [MH^+].

b. 1-{5-tert-butil-2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-3-metil-morfolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Intermediario 141b)



A una solución del Intermediario 141a (214 mg, 0,28 mmol) en MeOH (3,0 mL) se agregó p-toluensulfonato de piridinio (141 mg, 0,56 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 h. La mezcla resultante se volcó sobre agua y se agregó una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-10% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título (132 mg, 69%). LCMS (Método 4): Rt 3,04 min, m/z 681 [MH^+].

c. 2-{3-[3-tert-butil-5-(3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-3-metil-morfolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-ureido)-pirazol-1-il]-fenoxi}-etiléster de ácido metansulfónico (Intermediario 141c)



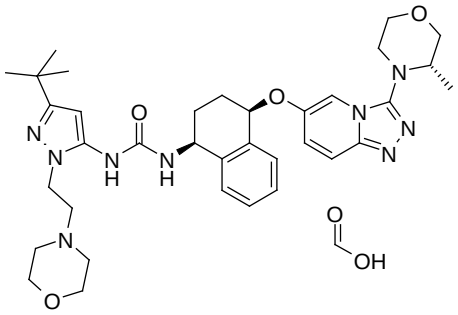
A una solución enfriada con un baño de hielo del Intermediario 141b (132 mg, 0,19 mmol) en DCM (2,0 mL) se agregó DIPEA (135 µL, 0,78 mmol) seguido por cloruro de metansulfonilo (30 µL, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y luego se detuvo con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (cuantitativo). El producto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS (Método 4): Rt 3,30 min, m/z 759 [MH^+].

d. 1-{5-tert-butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato (Ejemplo 141)

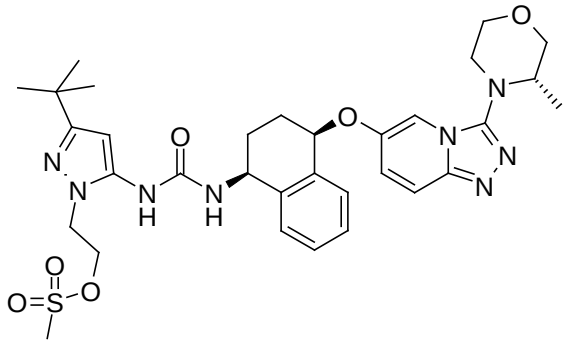
A una solución del Intermediario 141c (0,19 mmol) en THF (2,0 mL) se agregó dimetilamina (2M en MeOH, 1,9 mL, 3,8 mmol) y la reacción se calentó a 50°C en un tubo sellado durante la noche. La mezcla de reacción cruda se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, seguido por purificación MDAP (Método 7), para dar el compuesto del título (50 mg, 34%). LCMS (Método 5): Rt 3,33 min, m/z 708 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d-$_6$-DMSO): 0,83 (3H, d, J = 5,7 Hz), 1,23 (9H, s), 1,78-1,92 (2H, m), 1,94-2,04 (1H, m), 2,04-2,12 (1H, m), 2,16 (6H, s), 2,59 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,94 (1H, ddd, J = 12,2, 7,3, 4,7 Hz), 3,16 (1H, dt, J = 12,2, 3,3), 3,35-3,43 (2H, m), 3,72-3,80 (2H, m), 3,81-3,87 (1H, m), 4,04 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,77 (1H, td, J = 8,5, 5,9 Hz), 5,50 (1H, t, J = 4,1 Hz), 6,28 (1H, s), 6,90-6,94 (1H, m), 7,01-7,09 (3H, m), 7,14-7,18 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,20-7,26 (2H, m), 7,26-7,30 (1H, m), 7,30-7,38 (2H, m), 7,62 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,78 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,09 (1H, s), 8,12 (1,4H, s).

Ejemplo 142

1-[5-tert-butil-2-(2-morfolin-4-il-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-3-metil-morfolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato



a. 2-[3-tert-butil-5-(3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-3-metil-morfolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-ureido)-pirazol-1-il]-etiléster de ácido metansulfónico (Intermediario 142a)



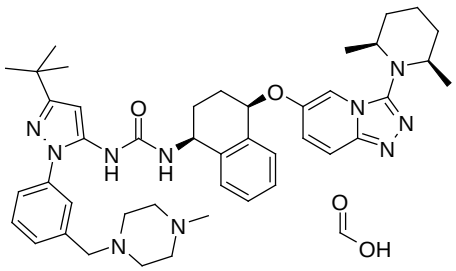
A una solución enfriada con un baño de hielo del Ejemplo 139 (54 mg, 0,092 mmol) en DCM (2,0 mL) se agregó DIPEA (65 µL, 0,37 mmol) seguido por cloruro de metansulfonilo (14 µL, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y luego se detuvo con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (cuantitativo). El producto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS (Método 4): Rt 3,04 min, m/z 667 [MH^+].

b. 1-[5-tert-butil-2-(2-morfolin-4-il-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-3-metil-morfolin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato (Ejemplo 142)

A una solución del Intermediario 142a (0,092 mmol) en THF (2 mL) se agregó DIPEA (64 µL, 0,37 mmol) y morfolina (21 µL, 0,37 mmol) y la reacción se agitó a

50°C durante 24 h. La mezcla de reacción cruda se enfrió y se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, seguido por purificación MDAP (Método 7), para dar el compuesto del título (21 mg, 34%). LCMS (Método 5): Rt 3,16 min, m/z 658 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d-$_6$-DMSO): 0,83 (3H, d, J = 5,6 Hz), 1,16 (9H, s), 1,83-1,96 (2H, m), 1,97-2,07 (1H, m), 2,08-2,17 (1H, m), 3,34 (4H, t, J = 4,5 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,95 (1H, ddd, J = 12,0, 7,2, 4,9 Hz), 3,17 (1H, dt, J = 12,2, 3,3 Hz), 3,36-3,43 (2H, m), 3,50 (4H, t, J = 4,5 Hz), 3,72-3,80 (2H, m), 3,81-3,88 (1H, m), 3,92-3,98 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,82 (1H, td, J = 8,5, 6,1 Hz), 5,52 (1H, t, J = 4,2 Hz), 5,99 (1H, s), 6,89 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 9,9, 2,1 Hz), 7,22-7,27 (1H, m), 7,30-7,38 (3H, m), 7,62 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,16 (1H, s), 8,16 (0,2H, s).

Ejemplo 143

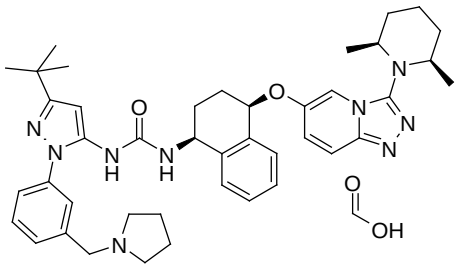


1-{5-tert-butil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

A una solución del Intermediario 130b (0,25 mmol) en THF (2,5 mL) se agregó *N*-metilpiperazina (277 µL, 2,50 mmol) y la reacción se agitó a 50°C durante 24 h. Luego de enfriar, la mezcla se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó

($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, seguido por purificación MDAP (Método 7), para dar el compuesto del título (37 mg, 19%). LCMS (Método 5): Rt 3,77 min, m/z 745 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,55 (3H, d, J = 6,2 Hz), 0,58 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,23 (9H, s), 1,35-1,54 (3H, m), 1,63-1,68 (2H, m), 1,72-1,86 (2H, m), 1,86-1,92 (1H, m), 2,01-2,06 (2H, m), 2,07 (3H, s), 2,26 (4H, br s), 2,34 (4H, br s), 3,08-3,20 (2H, m), 3,46 (2H, s), 4,78 (1H, td, J = 8,6, 5,9 Hz), 5,47 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,28 (1H, s), 7,00 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,18-7,25 (2H, m), 7,25-7,31 (3H, m), 7,32-7,37 (2H, m), 7,41 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,61 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,83 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,05 (1H, s), 8,12 (1,1H, s).

Ejemplo 144

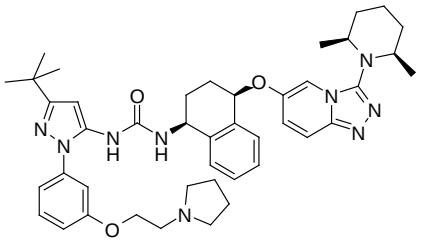


1-[5-tert-butil-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

A una solución del Intermediario 130b (0,32 mmol) en THF (3,0 mL) se agregó pirrolidina (530 µL, 6,4 mmol) y la reacción se agitó a 50°C durante 24 h. Luego de enfriar, la mezcla se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, seguido por purificación MDAP (Método 7), para dar el compuesto del título (60 mg, 24%). LCMS

(Método 5): Rt 3,79 min, m/z 716 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,55 (3H, d, J = 6,2 Hz), 0,58 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,23 (9H, s), 1,35-1,54 (3H, m), 1,60-1,68 (6H, m), 1,72-1,85 (2H, m), 1,86-1,92 (1H, m), 2,01-2,06 (2H, m), 2,38-2,44 (4H, m), 3,08-3,20 (2H, m), 3,58 (2H, s), 4,77 (1H, td, J = 8,6, 5,9 Hz), 5,48 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,28 (1H, s), 7,00 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,18-7,25 (2H, m), 7,26-7,35 (4H, m), 7,37 (1H, s), 7,41 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,61 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,83 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,05 (1H, s), 8,13 (1,2H, s).

Ejemplo 145

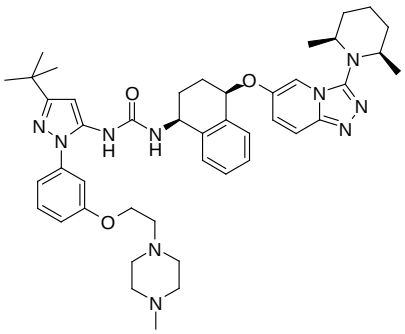


1-{5-tert-butil-2-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea

Se agregó pirrolidina (36 μL, 0,43 mmol) a una solución del Intermediario 96f (111 mg, 0,14 mmol) en THF (2 mL). La reacción se calentó a 60°C en un vial sellado durante la noche. La mezcla se enfrió, se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante FCC, usando 0-15% MeOH en DCM, luego se trituró con Et_2O para dar el compuesto del título (27 mg, 25%) como un sólido blanco opaco. LCMS (Método 5): Rt 3,87 min, m/z 746,6 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,55 (3H, d, J = 6,0 Hz), 0,58 (3H, d, J 6,0 Hz), 1,23 (9H, s), 1,32-1,54 (3H, m), 1,53-1,78 (7H, m), 1,79-1,95 (2H, m), 1,96-2,10 (2H, m), 2,49-2,60 (2H, m), 2,68-2,94 (2H, m), 3,06-3,20 (3H, m), 3,27 (1H, m, oscurecido por agua), 4,03-4,14 (2H, m), 4,74-4,83 (1H, m), 5,49 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,29 (1H, s), 6,90-6,96 (1H, m), 7,01-7,09 (3H, m), 7,16 (1H, dd, J = 9,7, 2,0

Hz), 7,19-7,25 (2H, m), 7,26-7,32 (2H, m), 7,33-7,39 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,84 (1H, m), 8,06 (1H, s).

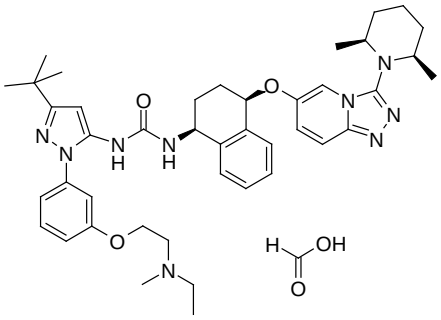
Ejemplo 146



1-(5-tert-butil-2-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo }-urea

Se agregó 1-metilpiperazina (48 μL, 0,43 mmol) a una solución del Intermediario 96f (111 mg, 0,14 mmol) en THF (2 mL). La reacción se calentó a 60°C en un vial sellado durante la noche. Se agregó 1-metilpiperazina (48 μL, 0,43 mmol) y la reacción se continuó durante otras 24 h. La mezcla se enfrió, se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante FCC, usando 0-15% MeOH en DCM, luego se trituró con Et_2O para dar el compuesto del título (42 mg, 38%) como un sólido blanco opaco. LCMS (Método 5): Rt 3,76 min, m/z 775,6 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,60 (3H, d, J = 6,0 Hz), 0,63 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,28 (9H, s), 1,36-1,62 (3H, m), 1,65-1,75 (2H, m), 1,76-1,99 (3H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,14-2,26 (3H, m), 2,34-2,61 (5H, m, oscurecido por solvente), 2,63-2,74 (3H, m), 3,11-3,24 (2H, m), 3,28-3,38 (2H, m), 4,1 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,78-4,87 (1H, m), 5,50-5,56 (1H, m), 6,33 (1H, s), 6,93-7,00 (1H, m), 7,05-7,13 (3H, m), 7,20 (1H, dd, J = 9,9, 2,4 Hz), 7,23-7,31 (2H, m), 7,34 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,67 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,87-7,91 (1H, m), 8,11 (1H, s).

Ejemplo 147

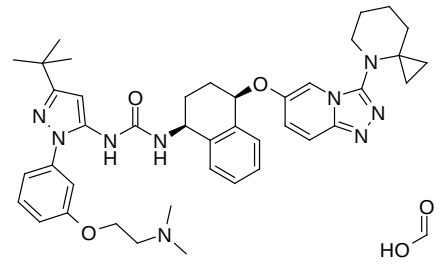


1-(5-tert-butil-2-{3-[2-(etil-metil-amino)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

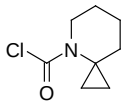
Se agregó *N*-etilmetilamina (37 μL, 0,43 mmol) a una solución del Intermediario 96f (111 mg, 0,14 mmol) en THF (2 mL). La reacción se calentó a 60°C en un vial sellado durante la noche. Se agregó *N*-etilmetilamina (37 μL, 0,43 mmol) y la reacción se continuó durante otras 24 h. La mezcla se enfrió, se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante FCC, usando 0-15% MeOH en DCM, luego se trituró con Et_2O. La purificación adicional mediante HPLC (columna Gemini C18, 10-98% MeCN en H_2O, 0,1% de ácido fórmico) seguida por la evaporación de las fracciones y la trituración con Et_2O dio el compuesto del título (12 mg, 11%) como un sólido blanco opaco. LCMS (Método 5): Rt 3,85 min, m/z 734,6 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,55 (3H, d, J = 6 Hz), 0,58 (3H, d, J = 6 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,23 (9H, m), 1,33-1,57 (3H, m), 1,62-1,70 (2H, m), 1,71-1,95 (3H, m), 1,96-2,09 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,35 (2H, q, J = 7,2 Hz), 2,63 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,06-3,20 (3H, m), 3,21-3,36 (2H, m, oscurecido por solvente), 4,03 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,74-4,83 (1H, m), 5,48 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,28 (1H, s), 6,88-6,94 (1H, m), 7,00-7,10 (3H, m), 7,16 (1H, dd, J = 9,8, 2,0 Hz), 7,18-7,26 (2H, m), 7,26-7,32 (2H, m), 7,35 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,81-7,86 (1H, m), 8,09 (1H, s), 8,37 (0,2H, s).

Ejemplo 148

1-{(1S,4R)-4-[3-(4-Aza-espiro[2,5]oct-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-3-{5-tert-butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-urea, sal formiato

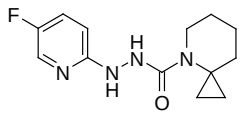


a. cloruro de 4-Aza-espiro[2,5]octan-4-carbonilo (Intermediario 148a)



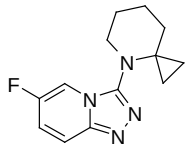
A una solución bajo agitación energética color amarillo pálido de clorhidrato de 4-azaespiro[2,5]octano (ABCR, 443 mg, 3,00 mmol), piridina (0,36 mL, 4,5 mmol) y DIPEA (0,52 mL, 3,0 mmol) en DCM (10 mL) a 0°C se agregó una solución de trifosgeno (594 mg, 2,00 mmol) en DCM (5 mL) por goteo a lo largo de 5 min. La solución anaranjada resultante se agitó a 0°C durante 30 min, y a temperatura ambiente durante 66 h. Se agregó solución acuosa de HCl (1M, 15 mL) y la mezcla se agitó durante 30 min. La fase acuosa se extrajo con DCM (4 ×15 mL), luego los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un aceite color marrón rojizo (100% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): relación de rotámeros ~2:1, 0,71-0,76 (1,33H, m), 0,82 (0,67H, br s), 1,00-1,04 (1,33H, m), 1,09 (0,67H, br s), 1,53-1,59 (2H, m), 1,64-1,72 (2H, m), 1,75-1,83 (2H, m), 3,61-3,74 (2H, m).

b. N'-(5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazida de ácido 4-Aza-espiro[2,5]octan-4-carboxílico (Intermediario 148b)



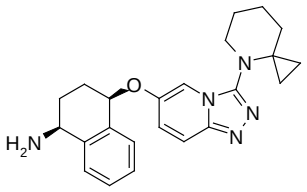
Una solución roja de (5-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina (477 mg, 3,75 mmol), el Intermediario 148a (3,00 mmol) y DIPEA (0,78 mL, 4,5 mmol) en DCM (20 mL) se agitó a reflujo durante 40 h. A la solución enfriada se agregó agua (20 mL) y la mezcla se agitó. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 × 10 mL), luego los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío. La cromatografía flash (sílice 40g, 1-5% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM) dio el compuesto del título como un sólido color amarillo (587 mg, 74%). LCMS (Método 3): Rt 2,66 min, m/z 265 [MH^+].

c. 3-(4-Aza-espiro[2,5]oct-4-il)-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Intermediario 148c)



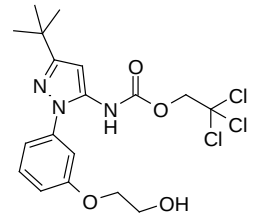
A una solución del Intermediario 148b (587 mg, 2,22 mmol), trifenilfosfina (1,17 g, 4,44 mmol) y trietilamina (1,24 mL, 8,88 mmol) en dioxano (25 mL) a temperatura ambiente se agregó hexacloroetano (1,05 g, 4,44 mmol). La solución opaca resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y a reflujo durante 16 h. La solución enfriada se filtró, y la almohadilla de filtrado se lavó con THF (5 mL). Los materiales orgánicos combinados se aplicaron a un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH (100 mL). El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M (75 mL). La concentración al vacío dio un aceite color marrón. La cromatografía flash (sílice 40 g, 1,5-4,5% MeOH en DCM) dio el compuesto del título como una goma color marrón (82%). LCMS (Método 3): Rt 2,92 min, m/z 247 [MH^+].

d. (1S,4R)-4-[3-(4-Aza-espiro[2,5]oct-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 148d)



A una solución opaca color marrón del Intermediario A (371 mg, 2,28 mmol) en DMF seco (5 mL) bajo N_2 se agregó hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 273 mg, 6,83 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. (precaución: evolución de gas) Una solución del Intermediario 148c (448 mg, 1,82 mmol) en DMF seco (5 mL) se agregó y la solución color marrón oscuro resultante se agitó a 60 ºC durante 1 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, luego se agregó agua (0,2 mL) (precaución: evolución de gas) y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió nuevamente en MeOH (10 mL), se aplicó a un cartucho SCX-2 (25 g) y se lavó con MeOH (100 mL). El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M (75 mL). La concentración al vacío dio una goma color marrón oscuro. La cromatografía flash (sílice 40 g, 4-7% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM) dio el compuesto del título como una espuma color marrón pálido (446 mg, 63%). LCMS (Método 3): Rt 2,31 min, m/z 390 [MH^+].

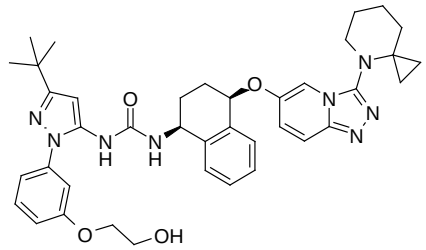
e. tricloro-etiléster de ácido {5-tert-butil-2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-carbámico 2,2,2- (Intermediario 148e)



Una solución incolora del Intermediario 39b (120 mg, 0,224 mmol) y p-toluensulfonato de piridinio (169 mg, 0,673 mmol) en MeOH (5 mL) se agitó a 40°C

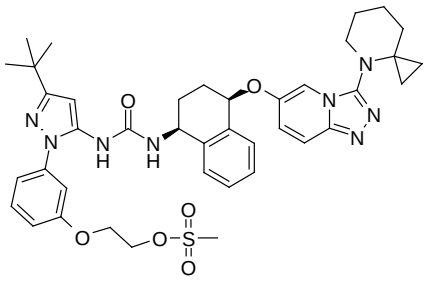
durante 90 min. La solución se concentró al vacío, se suspendió en agua (3 mL) y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (3 mL), luego se extrajo con DCM (2 × 5 mL). Los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica, se concentró al vacío y se azeotropeó con tolueno (2 × 5 mL) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg, 99%). LCMS (Método 3): Rt 4,01 min, m/z 450, 452 [MH^+].

f. 1-{(1S,4R)-4-[3-(4-Aza-espiro[2,5]oct-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-3-{5-tert-butil-2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-urea (Intermediario 148f)



Una solución color marrón anaranjado del Intermediario 148d (87,2 mg, 0,224 mmol), el Intermediario 148e (100 mg, 0,224 mmol) y DIPEA (0,049 mL, 0,28 mmol) en dioxano seco (3 mL) se agitó a 75°C durante 16 h. La solución enfriada se concentró al vacío, se suspendió en agua (5 mL) y se extrajo con DCM (2 × 5 mL). Los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para dar una goma color marrón. La cromatografía flash (sílice 12g, 4-8% MeOH en DCM) dio el compuesto del título como un sólido color amarillo pálido (138 mg, 89%). LCMS (Método 3): Rt 3,57 min, m/z 691 [MH^+].

g. 2-{3-[5-(3-{(1S,4R)-4-[3-(4-aza-espiro[2,5]oct-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-ureido)-3-tert-butil-pirazol-1-il]-fenoxi}-etiléster de ácido metansulfónico (Intermediario 148g)



Una solución color amarillo anaranjado del Intermediario 148f (137 mg, 0,198 mmol), DIPEA (0,10 mL, 0,60 mmol) y cloruro de metansulfonilo (45 mg, 0,40 mmol) en DCM (5 mL) se agitó a 0°C durante 30 min, y a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregaron DIPEA (0,052 mL, 0,30 mmol) y MsCl (23 mg, 0,20 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó agua (2 mL) y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 mL) y la mezcla se agitó. La fase acuosa se extrajo con DCM (5 mL), luego los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un sólido color amarillo (100%). LCMS (Método 3): Rt 3,80 min, m/z 769 [MH^+].

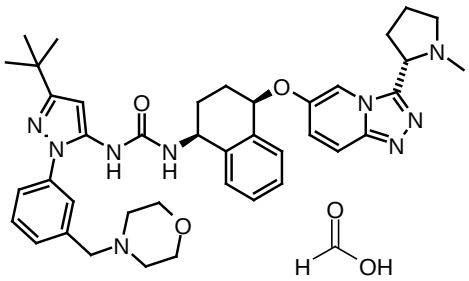
h. 1-{(1S,4R)-4-[3-(4-Aza-espiro[2,5]oct-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-3-{5-tert-butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-urea, sal formiato. (Ejemplo 148)

Una solución marrón del Intermediario 148g (0,099 mmol) y dimetilamina (2M en THF, 0,99 mL, 1,98 mmol) en THF (1 mL) se agitó en un vial sellado a 60°C durante 16 h. La solución se decantó y se concentró. La purificación por MDAP (Método 7) dio el compuesto del título como un sólido color amarillo pálido (50 mg, 65%). LCMS (Método 5): Rt 3,62 min, m/z 718,6 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,42-0,53 (4H, m), 1,27 (9H, s), 1,53-1,61 (2H, m), 1,74-1,96 (6H, m), 1,99-2,15 (2H, m), 2,20 (6H, s), 2,63 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,22-3,29 (2H, m), 4,09 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,81 (1H, td, J = 8,6, 5,5 Hz), 5,48 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 6,95-6,98 (1H, m), 7,06-7,12

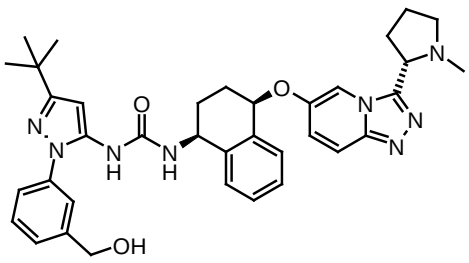
(3H, m), 7,14 (1H, dd, J = 9,9, 2,2 Hz), 7,25-7,42 (5H, m), 7,56 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 8,12 (1H, s), 8,17 (1,4H, s).

Ejemplo 149

1-[5-tert-butil-2-(3-morfolin-4-il-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}-urea, sal formiato



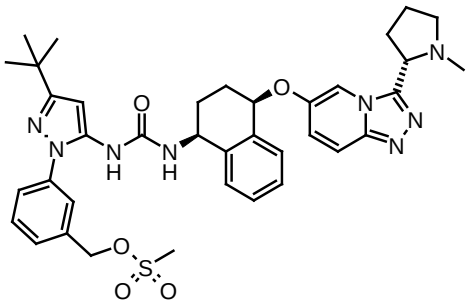
a. 1-[5-tert-butil-2-(3-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-{1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Intermediario 149a)



Una solución del Intermediario 5c (1,60 g, 4,40 mmol) y el Intermediario 29c (1,85 g, 4,40 mmol) en dioxano (20 mL) se trató con DIPEA (1,15 mL, 6,60 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 36 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DCM (150 mL) y se lavó con agua (2 x 75 mL) y salmuera (75 mL). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío y la espuma

obtenida se purificó por FCC, usando 0-5% MeOH en DCM y luego 0-5% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM para dar el compuesto del título como un sólido espumoso amarillo (0,94 g, 85%). LCMS (Método 3): Rt 2,76 min, m/z 635 [MH^+].

b. 3-[3-tert-butil-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-{1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-ureido)-pirazol-1-il]-benciléster de ácido metansulfónico (Intermediario 149b)



Una solución del Intermediario 149a (200 mg, 0,32 mmol) y DIPEA (164 µL, 0,95 mmol) en DCM (4 mL) se trató con cloruro de metansulfonilo (32 µL, 0,41 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con DCM (5 mL) y se lavó con agua (10 mL) y salmuera (10 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un sólido color amarillo pálido (208 mg, 92%). LCMS (Método 3): Rt 3,02 min, m/z 713 [MH^+].

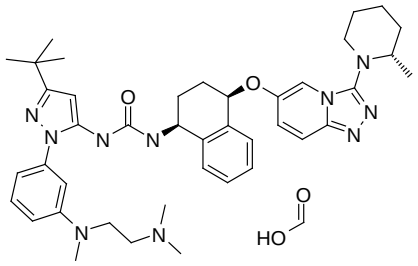
c. 1-[5-tert-butil-2-(3-morfolin-4-il-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}-urea, sal formiato (Ejemplo 149)

Una mezcla del Intermediario 149b (104 mg, 0,15 mmol) y morfolina (64 µL, 0,73 mmol) en THF (2 mL) se agitó a 60 ºC durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (5 mL) y se lavó

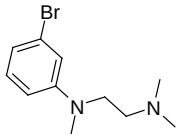
con agua (5 mL) y salmuera (5 mL). La fase orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa, usando 5-50% CH_3CN en agua, se reguló con ácido fórmico, en una columna Gemini C_{18}, a lo largo de 20 minutos para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (22 mg, 21%). LCMS (Método 5): Rt 2,66 min, m/z 704,6 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,28 (9H, s), 1,84-2,11 (6H, m), 2,13 (3H, s), 2,15-2,26 (2H, m), 2,31-2,40 (5H, m), 3,10-3,17 (1H, m, oscurecido por agua), 3,51 (2H, s, oscurecido por agua), 3,55 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,99 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,78-4,86 (1H, m), 5,39 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,33 (1H, s), 7,06 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,24-7,49 (9H, m), 7,75 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,10 (1H, s), 8,19 (0,6H, br s), 8,24 (1H, d, J = 1,8 Hz).

Ejemplo 150

1-(5-tert-butil-2-{3-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal de ácido fórmico



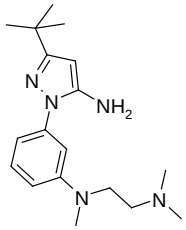
a. N-(3-Bromo-fenil)-N,N',N'-trimetil-etan-1,2-diamina (Intermediario 150a)



Se preparó una solución de N'-(3-bromo-fenil)-N,N-dimetil-etan-1,2-diamina (400 mg, 1,6 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL). Se agregó formaldehído (250 µL, 37% en agua, 3,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se

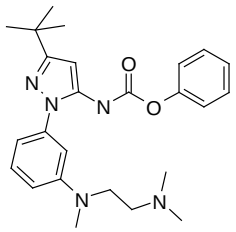
agregó triacetoxiborhidruro de sodio (700 mg, 3,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se agregó más formaldehído (250 μL, 37% en agua, 3,3 mmol) y triacetoxiborhidruro de sodio (700 mg, 3,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se detuvo con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-20% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título (200 mg, 47%). LCMS (Método 3): Rt 2,35 min, m/z 257, 259 [MH^+].

b. N-[3-(5-Amino-3-tert-butil-pirazol-1-il)-fenil]-N,N',N'-trimetil-etan-1,2-diamina (Intermediario 150b)



Una solución del Intermediario 150a (200 mg, 0,78 mmol), 3-(tert-butil)-1H-pirazol-5-amina (130 mg, 0,93 mmol) y trans-N,N-dimetilciclohexandiamina (22mg, 0,16 mmol) se preparó en tolueno (2 mL). Se agregó carbonato de potasio (226 mg, 1,6 mmol) y la mezcla se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de it. Se agregó ioduro de cobre (I) (15 mg, 0,08 mmol) y la mezcla se calentó a 150°C durante 24 h bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío y el residuo se particionó entre EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-20% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título (50 mg, 20%). LCMS (Método 3): Rt 1,84 min, m/z 316 [MH^+].

c. feniléster de ácido (5-tert-butil-2-{3-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Intermediario 150c)



Una solución del Intermediario 150b (50 mg, 0,16 mmol) en DCM (2 mL) se trató con piridina (26 μL, 0,32 mmol) y cloroformiato de fenilo (32 μL, 0,25 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó más piridina (26 μL, 0,32 mmol) y cloroformiato de fenilo (32 μL, 0,25 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-20% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título (30 mg, 43%). LCMS (Método 3): Rt 2,97 min, m/z 436 [MH^+].

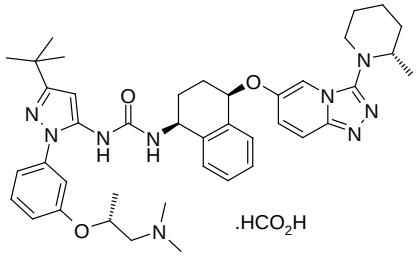
d. 1-(5-tert-butil-2-{3-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal de ácido fórmico (Ejemplo 150)

Una solución del Intermediario 81d (26 mg, 0,07 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se trató con el Intermediario 150c (30 mg, 0,07 mmol) y DIPEA (24 μL, 0,13 mmol) y la mezcla se agitó a 70°C durante 18 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-20% MeOH en DCM, luego por HPLC preparativa (columna C18, 10-98% MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H) a lo largo de 20 min. La concentración de las fracciones al vacío dio un vidrio color amarillo pálido. La trituración con Et_2O dio el compuesto del título como un sólido blanco opaco (20 mg, 40%). LCMS (Método 5): Rt 3,70 min, m/z 719,6

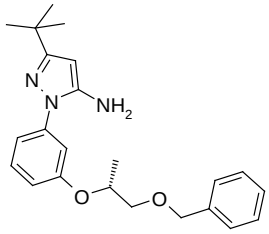
[MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,27 (9H, s), 1,47-1,53 (2H, m), 1,64-1,71 (2H, m), 1,77-1,97 (4H, m), 2,00-2,15 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,39 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,87-2,92 (1H, m), 2,93 (3H, s), 3,13-3,21 (4H, m), 3,35-3,46 (4H, m), 4,80-4,87 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,32 (1H, s), 6,68-6,72 (3H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,7, 2,2 Hz), 7,24-7,38 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,69 (1H, m), 8,11 (1H, s).

Ejemplo 151

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



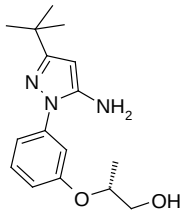
a. 2-[3-((R)-2-Benciloxi-1-metil-etoxi)-fenil]-5-tert-butil-2H-pirazol-3-ilamina (Intermediario 151a)



Una mezcla del Intermediario 95a (0,50 g, 2,2 mmol) en THF seco (17 mL) se trató con trifenilfosfina (1,13 g, 4,32 mmol) y (S)-(+)-1-Benciloxi-2-propanol (0,52 mL, 3,24 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C y luego se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (0,85 mL, 4,32 mmol) por goteo. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 1,75 h, la mezcla se trató con agua (0,2 mL) y luego se aplicó un cartucho SCX-

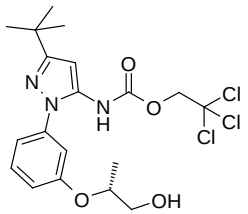
2preacondicionado (con MeOH). El cartucho se eluyó con MeOH y luego NH_3 en MeOH 2N. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentró al vacío para dar un aceite viscoso marrón. El aceite se purificó mediante FCC, usando 0-30% EtOAc en ciclohexano, para dar el compuesto del título como un aceite dorado (0,37 g, 45%). LCMS (Método 3): Rt 3,71 min, m/z 380,3 [MH^+].

b. (R)-2-[3-(5-Amino-3-tert-butil-pirazol-1-il)-fenoxi]-propan-1-ol (Intermediario 151b)



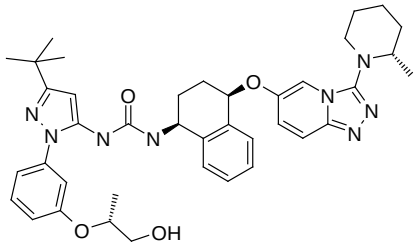
Una solución del Intermediario 151a (0,37 g, 0,97 mmol) en etanol (grado IMS, 8 mL) se trató con agua (1 mL) y formiato de amonio (0,61 g, 9,7 mmol). La mezcla se purgó con N_2 y luego se agregó Pd/C al 10% (0,31g, 0,29 mmol de Pd). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h y luego se filtró a través de celite y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo se particionó entre EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x2). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-75% EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (0,22 g, 79%) como una goma rosada. LCMS (Método 3): Rt 2,44 min, m/z 290,3 [MH^+].

c. 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido {5-tert-butil-2-[3-((R)-2-hidroxi-1-metil-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-carbámico (Intermediario 151c)



Una solución del Intermediario 151b (112 mg, 0,39 mmol) en EtOAc (2,1 mL) se trató con NaOH acuoso 1N (0,7 mL, 0,70 mmol) y luego 2,2,2-cloroformiato de tricloroetilo (0,056 mL, 0,41 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se trató con otra porción de 2,2,2-cloroformiato de tricloroetilo (0,015 mL, 0,11 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante otra h. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 2) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío para dar una goma color rojo pálido (195 mg). La goma se purificó mediante FCC, usando 0-40% EtOAc en ciclohexano, para dar el compuesto del título como una goma color dorado pálido (134 mg, 74%). LCMS (Método 3): Rt 4,15 min, m/z 464,2, 466,2 [MH^+].

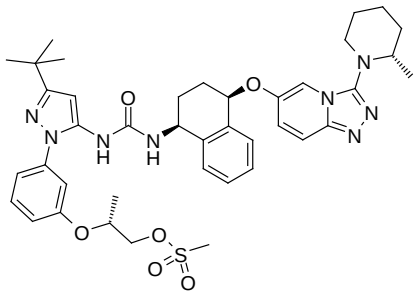
d. 1-{5-tert-butil-2-[3-((R)-2-hidroxi-1-metil-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Intermediario 151d)



Una solución del Intermediario 151c (102 mg, 0,22 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 mL) se trató con el Intermediario 81d (75 mg, 0,20 mmol) y DIPEA (0,043 mL, 0,25 mmol) y la mezcla se agitó a 70°C durante 7,5 h y luego a 50°C durante 64 h. La solución enfriada se concentró al vacío, y el residuo se particionó entre DCM y agua. Las fases se

separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar una goma color marrón. La goma se purificó mediante FCC, usando 0-10% MeOH en DCM para dar el compuesto del título como un vidrio color amarillo (84 mg, 61%). LCMS (Método 3): Rt 3,75 min, m/z 693,5 [MH^+].

e. (R)-2-{3-[3-tert-butil-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-ureido)-pirazol-1-il]-fenoxi}-propilurea, ácido metansulfónico (Intermediario 151e)



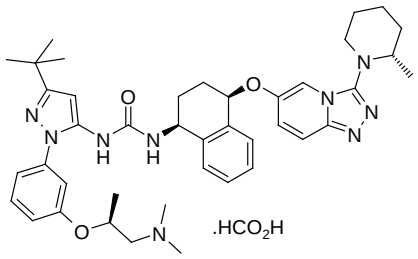
Una solución del Intermediario 151d (81 mg, 0,12 mmol) en DCM (2,7 mL) se trató con DIPEA (0,061 mL, 0,35 mmol) y luego cloruro de metansulfonilo (0,012 mL, 0,15 mmol). Luego de 30 minutos la mezcla se trató con cloruro de metansulfonilo (0,012 mL, 0,15 mmol) y luego, después de otros 30 min, con DIPEA (0,030 mL, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó otra porción de cloruro de metansulfonilo (0,012 mL, 0,15 mmol) y luego de 30 minutos se agregó otra porción de cloruro de metansulfonilo (0,012 mL, 0,15 mmol) y DIPEA (0,030 mL, 0,18 mmol). Luego de 30 minutos la mezcla se diluyó con DCM y solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua, solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un vidrio marrón (92 mg, cuant.). LCMS (Método 3): Rt 3,97 min, m/z 771,5 [MH^+].

f. 1-{5-tert-butil-2-[3-((R)-2-dimetilamino-1-metil-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato (Ejemplo 151)

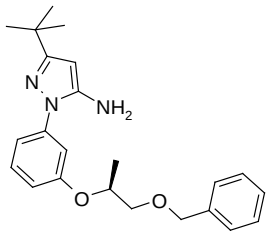
Una solución del Intermediario 151e (89 mg, 0,12 mmol) en THF (0,8 mL) se trató con una solución de dimetilamina en THF 2M (1,2 mL, 2,3 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante 42 h. La solución enfriada se concentró al vacío, y el residuo se particionó entre DCM y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar un vidrio marrón. El vidrio se purificó mediante HPLC (columna Fenomenex Gemini C18, 5-95% MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H) a lo largo de 25 min. La concentración de las fracciones al vacío dio un vidrio color amarillo pálido. El vidrio se trituró con éter para dar un sólido que se retiró por filtración para dar el compuesto del título como un sólido color marrón claro (16 mg, 19%). LCMS (Método 5): Rt 3,68 min, m/z 720,5 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,24 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,27 (9H, s), 1,46-1,56 (2H, m), 1,61-1,72 (2H, m), 1,74-1,98 (4H, m), 1,99-2,16 (2H, m), 2,17 (6H, s), 2,32-2,39 (1H, m), 2,86-2,95 (1H, m), 3,13-3,19 (1H, m), 3,29-3,34 (1H, m), 4,56-4,65 (1H, m), 4,79-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,4 Hz), 6,32 (1H, s), 6,94-6,99 (1H, m), 7,03-7,12 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 9,9, 2,0 Hz), 7,24-7,41 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 10,2 Hz), 7,68-7,70 (1H, m), 8,15 (1H, s), 8,20 (1H, s).

Ejemplo 152

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

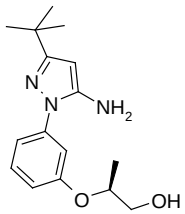


a. 2-[3-((S)-2-Benciloxi-1-metil-etoxi)-fenil]-5-tert-butil-2H-pirazol-3-ilamina (Intermediario 152a)



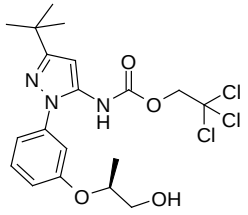
Una mezcla del Intermediario 95a (0,50 g, 2,2 mmol) en THF seco (17 mL) se trató con trifenilfosfina (1,13 g, 4,32 mmol) y (R)-(-)-1-benciloxi-2-propanol (0,52 mL, 3,24 mmol) y luego se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (0,85 mL, 4,32 mmol) por goteo [la mezcla de reacción se calentó]. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 1,75 h la mezcla se trató con agua (0,2 mL) y luego se concentró al vacío para dar un aceite viscoso anaranjado. El aceite se purificó mediante FCC, usando 0-7% EtOAc en DCM. El aceite resultante se purificó adicionalmente por FCC, usando 0-30% EtOAc en ciclohexano. El producto se aplicó un cartucho SCX-2 preacondicionado (con MeOH) y se eluyó con MeOH y luego NH_3 en MeOH 2N. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un aceite viscoso dorado (0,39 g, 48%). LCMS (Método 3): Rt 3,77 min, m/z 380,4 [MH^+].

b. (S)-2-[3-(5-Amino-3-tert-butil-pirazol-1-il)-fenoxi]-propan-1-ol (Intermediario 152b)



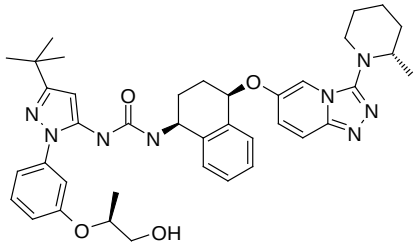
Una solución del Intermediario 152a (0,39 g, 1,0 mmol) en etanol (grado IMS, 10 mL) se purgó con N_2 y luego se agregó Pd/C al 10% (0,11g, 0,1 mmol de Pd). La mezcla se purgó con H_2 y luego se agitó bajo una atmósfera de H_2 (balón) a temperatura ambiente durante 2 h, luego a 50°C durante 1,5 h y 45°C durante 30 min. Se agregó otra porción de Pd/C (0,11 g, 0,1 mmol de Pd) y la mezcla se agitó a 45°C durante 16 h. La mezcla de reacción enfriada se purgó con N_2 y se trató con agua (2 mL) y luego formiato de amonio (0,65 g, 10,3 mmol) y se calentó a reflujo durante 5. Se agregó otra porción de formiato de amonio (0,65 g, 10,3 mmol) y Pd/C (0,11 g, 0,1 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 16 h. La mezcla se filtró a través de celite y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo se particionó entre EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x2). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-75% EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (0,25 g, 83%) como una goma rosada. LCMS (Método 3): Rt 2,44 min, m/z 290,3 [MH^+].

c. 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido {5-tert-butil-2-[3-((S)-2-hidroxi-1-metil-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-carbámico (Intermediario 152c)



Una solución del Intermediario 152b (69 mg, 0,24 mmol) en EtOAc (1,2 mL) se trató con NaOH acuoso 1N (0,4 mL, 0,43 mmol) y luego 2,2,2-cloroformiato de tricloroetilo (0,034 mL, 0,25 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se trató con otra porción de 2,2,2-cloroformiato de tricloroetilo (0,010 mL, 0,07 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante otra 0,75 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 2) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío para dar una goma color rojo pálido (121 mg). La goma se purificó mediante FCC, usando 0-40% EtOAc en ciclohexano, para dar el compuesto del título como una goma color dorado pálido (62 mg, 56%). LCMS (Método 3): Rt 4,15 min, m/z 464,2, 466,2 [MH^+].

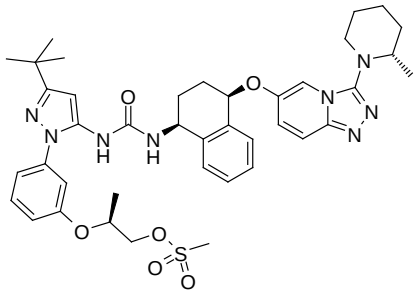
d. 1-{5-tert-butil-2-[3-((S)-2-hidroxi-1-metil-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Intermediario 152d)



Una solución del Intermediario 152c (59 mg, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano (1,3 mL) se trató con el Intermediario 81d (44 mg, 0,12 mmol) y DIPEA (0,025 mL, 0,14 mmol) y la mezcla se agitó a 70°C durante 6,75 h y luego a 50°C durante 64 h. La solución enfriada se concentró al vacío, y el residuo se particionó entre DCM y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar una goma color marrón. La goma se purificó mediante FCC, usando 0-10% MeOH en DCM para dar el

compuesto del título como un vidrio color amarillo pálido (49 mg, 61%). LCMS (Método 3): Rt 3,74 min, m/z 693,5 [MH^+].

e. (S)-2-{3-[3-tert-butil-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-ureido)-pirazol-1-il]-fenoxi}-propilurea, ácido metansulfónico (Intermediario 152e)



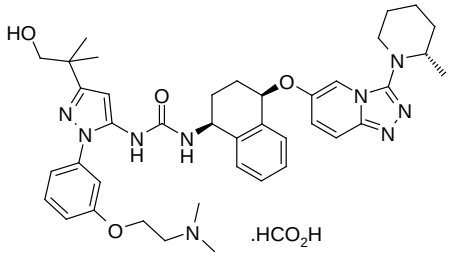
Una solución del Intermediario 152d (46 mg, 0,066 mmol) en DCM (1,5 mL) se trató con DIPEA (0,035 mL, 0,20 mmol) y luego cloruro de metansulfonilo (0,0067 mL, 0,086 mmol). Luego de 30 minutos la mezcla se trató con cloruro de metansulfonilo (0,0067 mL, 0,086 mmol) y luego, después de otros 30 min, con DIPEA (0,018 mL, 0,10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó otra porción de cloruro de metansulfonilo (0,0067 mL, 0,086 mmol) y luego de 30 minutos se agregó otra porción de cloruro de metansulfonilo (0,0067 mL, 0,086 mmol) y DIPEA (0,018 mL, 0,10 mmol). Luego de 30 minutos la mezcla se diluyó con DCM y solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua, solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un vidrio marrón (54 mg, cuant.). LCMS (Método 3): Rt 3,99 min, m/z 771,5 [MH^+].

f. 1-{5-tert-butil-2-[3-((S)-2-dimetilamino-1-metil-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato (Ejemplo 152)

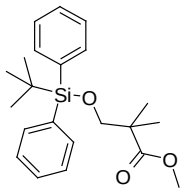
Una solución del Intermediario 152e (51 mg, 0,066 mmol) en THF (0,4 mL) se trató con una solución de dimetilamina en THF 2M (0,66 mL, 1,32 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante 42 h. La solución enfriada se concentró al vacío, y el residuo se particionó entre DCM y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar un vidrio marrón. El vidrio se purificó mediante HPLC (columna Fenomenex Gemini C18, 5-95% MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H) a lo largo de 25 min. La concentración de las fracciones al vacío dio un vidrio color amarillo pálido. El vidrio se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido color marrón claro (2,5 mg, 5%). LCMS (Método 5): Rt 3,68 min, m/z 720,5 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,24 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,27 (9H, s), 1,46-1,56 (2H, m), 1,61-1,72 (2H, m), 1,74-1,98 (4H, m), 1,99-2,16 (2H, m), 2,18 (6H, s), 2,32-2,38 (1H, m), 2,86-2,95 (1H, m), 3,12-3,19 (1H, m), 4,56-4,65 (1H, m), 4,78-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,1 Hz), 6,32 (1H, s), 6,94-6,99 (1H, m), 7,03-7,11 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 9,6, 2,4 Hz), 7,24-7,41 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,68-7,70 (1H, m), 8,15 (1H, s), 8,21 (1H, s).

Ejemplo 153

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

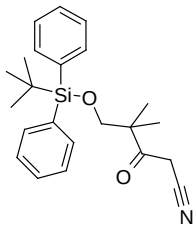


a. metiléster de ácido 3-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-2,2-dimetil-propiónico (Intermediario 153a)



Una solución de 2,2-dimetil-3-hidroxipropionato de metilo (5,0 g, 37,8 mmol) en DMF (75 mL) se enfrió a 0°C y se trató con imidazol (3,86 g, 56,7 mmol) y luego tert-butilo difenilclorosilano (11,8 mL, 45,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 h y luego se concentró al vacío. El residuo se particionó entre EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x2). La fase orgánica combinada se lavó con solución acuosa de ácido cítrico 10%, solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un aceite dorado (15,93 g, cuant.). LCMS (Método 3): Rt 5,32 min, m/z 393,3 [$M+Na^+$].

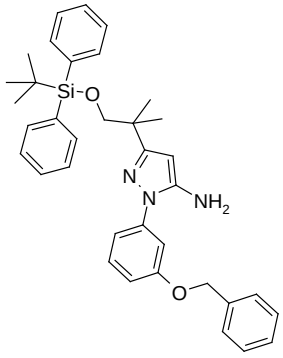
b. 5-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-4,4-dimetil-3-oxo-pentanonitrilo (Intermediario 153b)



Una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60% en oilo) (2,12 g, 52,9 mmol) en tolueno (65 mL) a reflujo bajo N_2 se agregó durante 55 minutos una solución del Intermediario 153a (15,93 g, supuesto 37,8 mmol) y acetonitrilo (2,87 mL, 54,9 mmol) en tolueno (31 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 67 h. La mezcla de reacción enfriada se acidificó lentamente hasta pH 5 con HCl acuoso 1N y se extrajo con EtOAc.

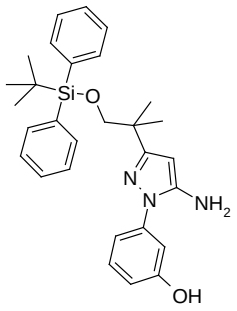
La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x2) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-50% éter en pentano, para dar el compuesto del título (3,52 g, 25%) como un aceite amarillo. LCMS (Método 3): Rt 4,94 min, m/z 402,3 [$M+Na^+$].

c. 2-(3-Benciloxi-fenil)-5-[2-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-1,1-dimetil-etil]-2H-pirazol-3-ilamina (Intermediario 153c)



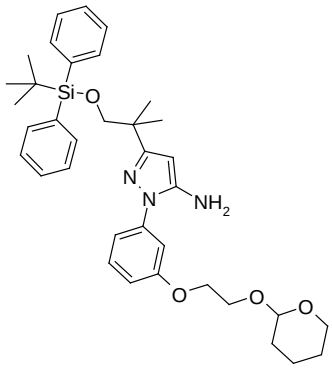
Una solución del Intermediario 153b (1,00 g, 2,63 mmol) en etanol (grado IMS, 20 mL) se trató con clorhidrato de 3-benciloxifenilhidrazina (0,66 mL, 2,63 mmol) y luego DIPEA (0,46 mL, 2,63 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 114 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc y una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, la mezcla se filtró y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 2) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío para dar un aceite color anaranjado (1,62 g). La goma se purificó mediante FCC, usando 0-20% EtOAc en ciclohexano, para dar el compuesto del título como un aceite color amarillo (1,21 g, 80%). LCMS (Método 3): Rt 5,40 min, m/z 576,5 [MH^+].

d. 3-{5-Amino-3-[2-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-1,1-dimetil-etil]-pirazol-1-il}-fenol (Intermediario 153d)



Una solución del Intermediario 153c (1,21 g, 2,1 mmol) en etanol (grado IMS, 20 mL) se trató con agua (1 mL) y formiato de amonio (1,33 g, 21 mmol). La mezcla se purgó con N_2 y luego se agregó Pd/C al 10% (0,67g, 0,63 mmol de Pd). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y luego se filtró a través de celite y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo se particionó entre EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-40% EtOAc en ciclohexano, para dar el compuesto del título (0,53 g, 41% over 2 pasos) como una goma dorada. LCMS (Método 3): Rt 4,55 min, m/z 486,5 [MH^+].

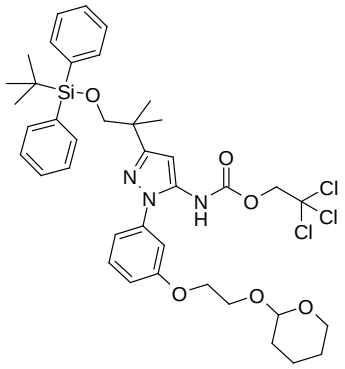
e. 5-[2-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-1,1-dimetil-etil]-2-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-ilamina (Intermediario 153e)



Una mezcla del Intermediario 153d (0,53 g, 1,09 mmol) en THF seco (8 mL) se trató con trifenilfosfina (0,57 g, 2,18 mmol) y 2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etanol

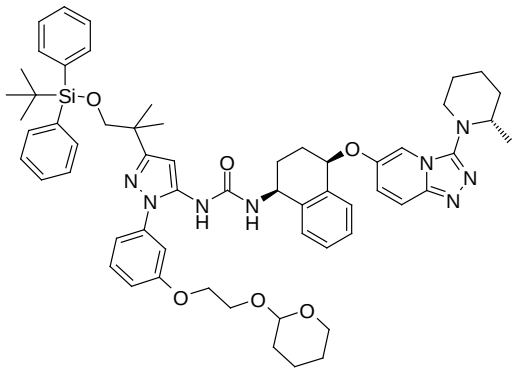
(0,22 mL, 1,64 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C y luego se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (0,43 mL, 2,18 mmol) por goteo. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 20 h la mezcla se trató con agua (0,1 mL) y se concentró al vacío para dar un aceite amarillo. El aceite se purificó mediante FCC, usando 0-30% EtOAc en ciclohexano, para dar el compuesto del título como un aceite anaranjado (0,41 g, 61%). LCMS (Método 3): Rt 5,25 min, m/z 614,6 [MH^+].

f. 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido (5-[2-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-1,1-dimetil-etil]-2-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Intermediario 153f)



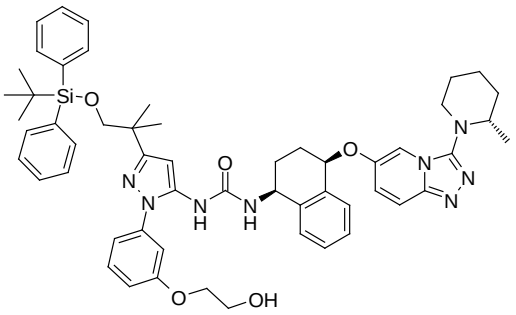
Una solución del Intermediario 153e (0,41 g, 0,67 mmol) en EtOAc (3,6 mL) se trató con NaOH acuoso 1N (1,2 mL, 1,2 mmol) y luego 2,2,2-cloroformiato de tricloroetilo (0,10 mL, 0,74 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 2) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío para dar un aceite color rojo pálido (0,67 g). El aceite se purificó mediante FCC, usando 0-25% EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título como una goma color dorado pálido (0,38 g, 72%). LCMS (Método 3): Rt 5,86 min, m/z 788,3, 790,3 [MH^+].

g. 1-[3-(1-{[tert-butil(difenil)silil]oxi}-2-metilpropan-2-il)-1-{3-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]fenil}-1H-pirazol-5-il]-3-[(1S,4R)-4-({3-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il][1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il}oxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]urea (Intermediario 153g)



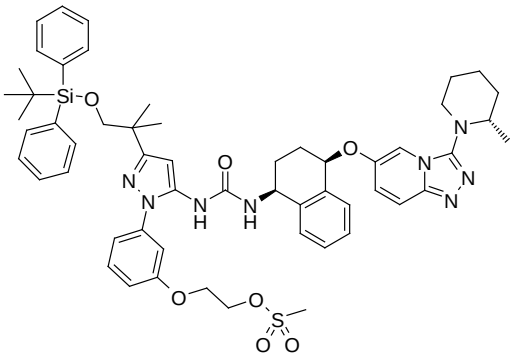
Una solución del Intermediario 153f (377 mg, 0,48 mmol) en 1,4-dioxano (4,8 mL) se trató con el Intermediario 81d (164 mg, 0,43 mmol) y DIPEA (0,095 mL, 0,54 mmol) y la mezcla se agitó a 70°C durante 30 minutos y luego a 50°C durante 64 h y luego a 70°C durante 22 h. La solución enfriada se concentró al vacío, y el residuo se particionó entre DCM y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar una goma color marrón. La goma se purificó mediante FCC, usando 0-7% MeOH en DCM para dar el compuesto del título como un vidrio marrón (320 mg, 72%). LCMS (Método 3): Rt 5,66 min, m/z 1017,7 [MH^+].

h. 1-{3-(1-{[tert-butil(difenil)silil]oxi}-2-metilpropan-2-il)-1-[3-(2-hidroxietoxi)fenil]-1H-pirazol-5-il}-3-[(1S,4R)-4-({3-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il][1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il}oxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]urea (Intermediario 153h)



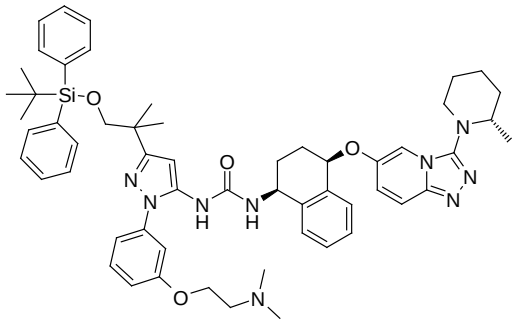
Una solución del Intermediario 153g (317 mg, 0,31 mmol) en MeOH (3,1 mL) se trató con para-toluensulfonato de piridinio (235 mg, 0,93 mmol) y la mezcla se agitó a 45°C durante 19 h. La solución enfriada se concentró al vacío, y el residuo se particionó entre DCM y una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua, una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar una espuma color crema. La espuma se purificó mediante FCC, usando 0-10% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título como un vidrio incoloro (217 mg, 75%). LCMS (Método 3): Rt 5,06 min, m/z 933,7 [MH^+].

i. metansulfonato de 2-{3-[3-(1-{[tert-butil(difenil)silil]oxi}-2-metilpropan-2-il)-5-({[(1S,4R)-4-({3-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il][1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il}oxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]carbamoil}amino)-1H-pirazol-1-il]fenoxi}etilo (Intermediario 153i)



Una solución del Intermediario 153h (214 mg, 0,23 mmol) en DCM (2,3 mL) se trató con DIPEA (0,12 mL, 0,69 mmol) y luego cloruro de metansulfonilo (0,037 mL, 0,48 mmol). Luego de 30 minutos la mezcla se diluyó con DCM y solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua, solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar una goma anaranjada. La goma se purificó mediante FCC, usando 0-8% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título como un vidrio color marrón pálido (134 mg, 58%). LCMS (Método 3): Rt 5,18 min, m/z 1011,7 [MH^+].

j. 1-[3-(1-{[tert-butil(difenil)silil]oxi}-2-metilpropan-2-il)-1-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-1H-pirazol-5-il]-3-[(1S,4R)-4-({3-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il][1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il}oxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]urea (Ejemplo 153j)



Una solución del Intermediario 153i (131 mg, 0,13 mmol) en THF (0,8 mL) se trató con una solución de dimetilamina en THF 2M (1,3 mL, 2,6 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante 18 h. La solución enfriada se concentró al vacío, y el residuo se particionó entre DCM y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar una goma color marrón. La goma se purificó mediante FCC,

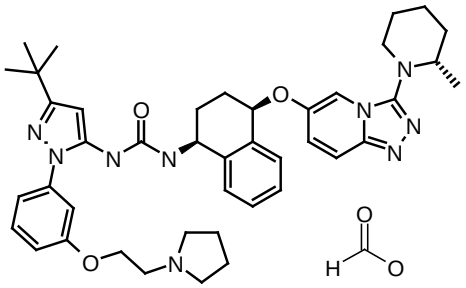
usando 0-8% (NH_3/MeOH 2N) en DCM, para dar el compuesto del título como una espuma blanca (93 mg, 75%). LCMS (Método 3): Rt 3,91 min, m/z 960,6 [MH^+].

1-[2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato (Ejemplo 153)

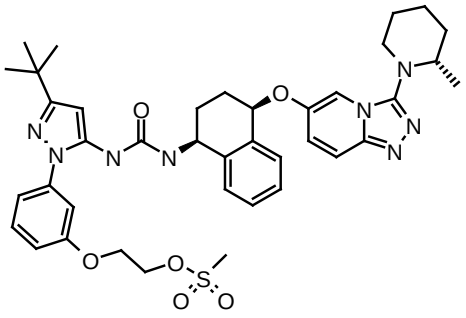
Una solución del Intermediario 153j (90 mg, 0,09 mmol) en THF (0,5 mL) se trató con una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF 1M (0,5 mL, 0,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego a 50°C durante 16 h. La solución enfriada se concentró al vacío, y el residuo se particionó entre DCM y una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar una goma color marrón. La goma se purificó mediante FCC, usando 0-8% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, y luego se purificó adicionalmente mediante HPLC (columna Fenomenex Gemini C18, 5-95% MeCN en H_2O, 0,1% HCO_2H) a lo largo de 25 minutos para dar un vidrio incoloro. El vidrio se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido blanco (11 mg, 16%). LCMS (Método 5): Rt 3,17 min, m/z 722,6 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,21 (6H, s), 1,44-1,57 (2H, m), 1,62-1,73 (2H, m), 1,74-1,98 (4H, m), 1,99-2,17 (2H, m), 2,18 (6H, s), 2,61 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,86-2,95 (1H, m), 3,12-3,20 (1H, m), 3,27-3,36 (1H, m), 3,44 (2H, s), 4,08 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,78-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,32 (1H, s), 6,94-6,99 (1H, m), 7,06-7,14 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 10,1, 2,0 Hz), 7,24-7,43 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,68-7,71 (1H, m), 8,15 (1H, s), 8,20 (1H, s).

Ejemplo 154

1-{5-tert-butil-2-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato



2-{3-[3-tert-butil-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-ureido)-pirazol-1-il]-fenoxi}-etiléster de ácido metansulfónico (Intermediario 154a)



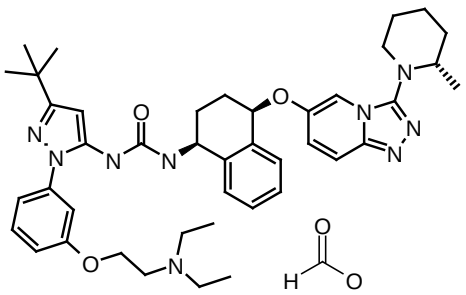
Se agregó cloruro de metansulfonilo (81µL, 1,05 mmol) a una solución agitada del Intermediario 95e (545 mg, 803 mmol) y DIPEA (420 µL, 2,41 mmol) en DCM (20 mL), bajo argón y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se agregaron otros 25 µL, 0,32 mmol de cloruro de metansulfonilo y la mezcla de reacción se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó agua (20 mL) y las dos fases se agitaron exhaustivamente antes de separarse. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 mL) y los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de un separador de fases y se concentró al vacío para dar el compuesto del título

como un vidrio anaranjado (690 mg, >100%). LCMS (Método 3): Rt 3,89 min, m/z 757 [MH^+].

1-{5-tert-butil-2-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato (Ejemplo 154)

Una solución del Intermediario 154a (50,5 mg, 0,067 mmol) y pirrolidina (27 µL, 0,33 mmol) en THF (1 mL) se agitó a 60°C durante 20 h en un tubo sellado. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante MDAP (Método 7). El producto del título se aisló como un sólido blanco opaco (29 mg, 59%). LCMS (Método 5): Rt 3,72 min, m/z 732,6 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 8,0 Hz), 1,28 (9H, s), 1,46-1,56 (2H, m), 1,61-1,72 (6H, m), 1,75-1,98 (4H, m), 1,99-2,18 (2H, m), 2,52 (4H, m, oscurecido por solvente), 2,80 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,86-2,95 (1H, m), 3,12-3,19 (1H, m, oscurecido por agua), 3,27-3,35 (1H, m, oscurecido por agua), 4,11 (2H, t, J = 8,0 Hz), 4,78-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,33 (1H, s), 6,97 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 4,0 Hz), 7,05-7,14 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 4,0 Hz), 7,24-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,14 (1H, s), 8,18 (1,3H, s).

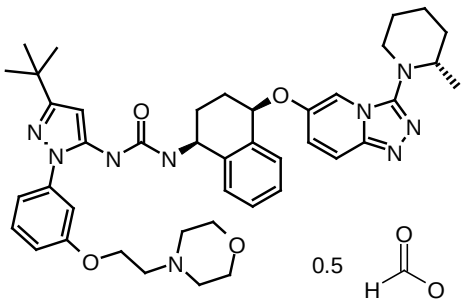
Ejemplo 155



1-{5-tert-butil-2-[3-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

Una solución del Intermediario 154a (50,5 mg, 0,067 mmol) y dietilamina (34 µL, 0,33 mmol) en THF (1 mL) se agitó a 60°C durante 20 h en un tubo sellado. Se agregó más dietilamina (102 µL, 0,99 mmol) y la mezcla luego se agitó a 60°C en un tubo sellado durante 24 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante MDAP (Método 7). El producto del título se aisló como un sólido blanco opaco (22 mg, 45%). LCMS (Método 5): Rt 3,74 min, m/z 734,6 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,89-0,96 (9H, m), 1,28 (9H, s), 1,46-1,56 (2H, m), 1,62-1,73 (2H, m), 1,74-1,98 (4H, m), 1,99-2,18 (2H, m), 2,52 (4H, m, oscurecido por solvente), 2,76 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,87-2,94 (1H, m), 3,12-3,19 (1H, m, oscurecido por agua), ~3,30 (1H, m, oscurecido por agua), 4,05 (2H, t, J = 8,0 Hz), 4,77-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,33 (1H, s), 6,95 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 4,0 Hz), 7,05-7,13 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 4,0 Hz), 7,24-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,13 (1H, s), 8,19 (1H, s).

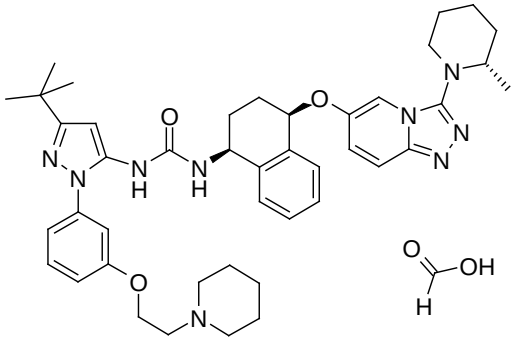
Ejemplo 156



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

Una solución del Intermediario 154a (50,5 mg, 0,067 mmol) y morfolina (29 µL, 0,33 mmol) en THF (1 mL) se agitó a 60°C durante 20 h en un tubo sellado. Se agregó más morfolina (29 µL, 0,33 mmol) y la mezcla luego se agitó a 60°C en un tubo sellado durante 24 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante MDAP (Método 7). El producto del título se aisló como un sólido blanco opaco (25 mg, 50%). LCMS (Método 5): Rt 3,66 min, m/z 748,6 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,27 (9H, s), 1,46-1,56 (2H, m), 1,61-1,73 (2H, m), 1,75-1,98 (4H, m), 1,99-2,19 (2H, m), 2,42 (4H, t, J = 4,0 Hz), 2,67 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,86-2,95 (1H, m), 3,12-3,20 (1H, m, oscurecido por agua), ~3,30 (1H, m, oscurecido por agua), 3,53 (4H, t, J = 8,0 Hz), 4,12 (2H, t, J = 8,0 Hz), 4,77-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,33 (1H, s), 6,95-6,99 (1H, m), 7,07-7,13 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 4,0 Hz), 7,25-7,43 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,13 (1H, s), 8,21 (0,5H, s).

Ejemplo 157

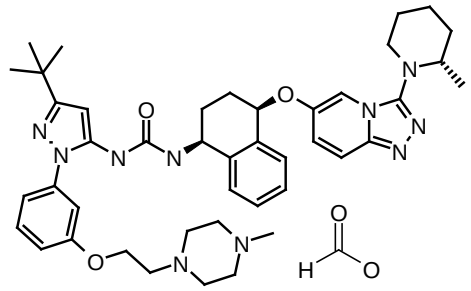


1-{5-tert-butil-2-[3-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-

1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

Una solución del Intermediario 154a (66 mg, 88 µmol) y piperidina (44 µL, 0,45 mmol) en THF (2 mL) se calentó a 60°C durante la noche en un recipiente sellado. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante MDAP (Método 7) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (31 mg, 46%). LCMS (Método 5): Rt 3,77 min, m/z 746 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,24-1,34 (11H, m), 1,39-1,55 (6H, m), 1,61-2,18 (8H, m), 2,34-2,43 (4H, m), 2,63 (2H, t, J 6,1 Hz), 2,86-2,94 (1H, m), 3,11-3,19 (1H, m), 3,27-3,36 (1H, m), 4,09 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,77 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,32 (1H, s), 6,93-6,98 (1H, m), 7,04-7,13 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 2,6 Hz), 7,24-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,12 (1H, s), 8,17 (1,5H, s).

Ejemplo 158

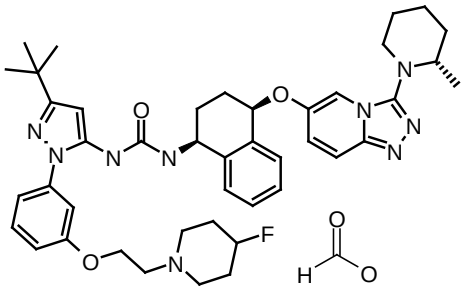


1-(5-tert-butil-2-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

Una solución del Intermediario 154a (50,5 mg, 0,067 mmol) y 1-metilpiperazina (37 µL, 0,33 mmol) en THF (1 mL) se agitó a 60°C durante 20 h en un tubo sellado. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante MDAP (Método 7). El

producto del título se aisló como un sólido blanco opaco (28 mg, 55%). LCMS (Método 5): Rt 3,62 min, m/z 761,6 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 8,0 Hz), 1,28 (9H, s), 1,47-1,56 (2H, m), 1,61-1,73 (2H, m), 1,74-1,97 (4H, m), 2,00-2,19 (5H, m), 2,21—2,35 (4H, m,), 2,36-2,49 (4H, m), 2,66 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,86-2,95 (1H, m), 3,12-3,19 (1H, m, oscurecido por agua), 3,27-3,35 (1H, m, oscurecido por agua), 4,10 (2H, t, J = 8,0 Hz), 4,78-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,33 (1H, s), 6,94-6,98 (1H, m), 7,05-7,13 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 4,0 Hz), 7,24-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,13 (1H, s), 8,17 (1,4H, s).

Ejemplo 159

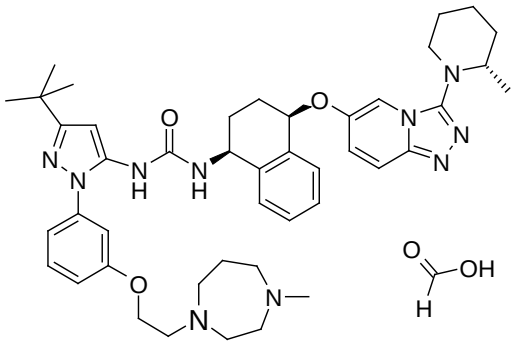


1-{5-tert-butil-2-{3-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

Una solución del Intermediario 154a (50,5 mg, 0,067 mmol) y 4-fluoropiperidina (34 mg, 0,33 mmol) en THF (1 mL) se agitó a 60°C durante 20 h en un tubo sellado. Se agregó más 4-fluoropiperidina (34 mg, 0,33 mmol) y la mezcla luego se agitó a 60°C en un tubo sellado durante 24 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante MDAP (Método 7). El producto del título se aisló como un sólido blanco opaco (24 mg, 47%). LCMS (Método 5): Rt 3,75 min, m/z 764,6 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 8,0 Hz), 1,27 (9H, s), 1,44-1,64 (2H,

m), 1,59-1,72 (4H, m), 1,72-1,98 (6H, m), 1,99-2,19 (2H, m), 2,31-2,40 (2H, m), 2,55-2,64 (2H, m,), 2,68 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,87-2,95 (1H, m), 3,12-3,19 (1H, m, oscurecido por agua), ~3,30 (1H, m, completely oscurecido por agua), 4,10 (2H, t, J = 8,0 Hz), 4,51-4,59 (0,5H, m), 4,64-4,71 (0,5H, m), 4,78-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,33 (1H, s), 6,95-6,99 (1H, m), 7,06-7,13 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 4,0 Hz), 7,25-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,12 (1H, s), 8,18 (1H, s).

Ejemplo 160

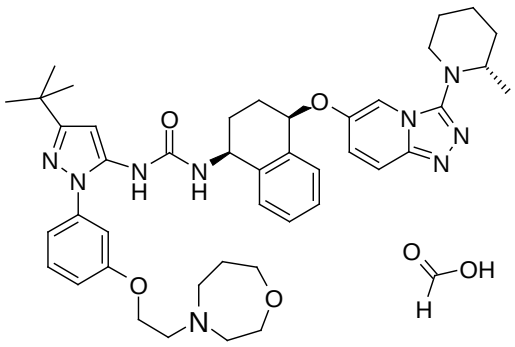


1-(5-tert-butil-2-{3-[2-(4-metil-[1,4]-diazepan-1-il)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

Una solución del Intermediario 154a (50,5 mg, 0,066 mmol) y N-metilhomopiperazina (39 mg, 0,34 mmol) en THF (1 mL) se calentó a 60°C durante la noche en un recipiente sellado. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante MDAP (Método 7) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (28 mg, 54%). LCMS (Método 5): Rt 3,28 min, m/z 775 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,27 (9H, s), 1,47-1,56 (2H, m), 1,62-1,73 (4H, m), 1,75-2,18 (6H, m), 2,28 (3H, s), 2,56-2,63 (4H, m), 2,70-2,77 (4H, m), 2,85 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,87-2,95 (1H, m),

3,12-3,20 (1H, m), 3,27-3,35 (1H, m), 4,07 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,77-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 3,8 Hz), 6,32 (1H, s), 6,93-6,98 (1H, m), 7,04-7,10 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 2,2 Hz), 7,24-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,18 (1H, s), 8,20 (2H, s).

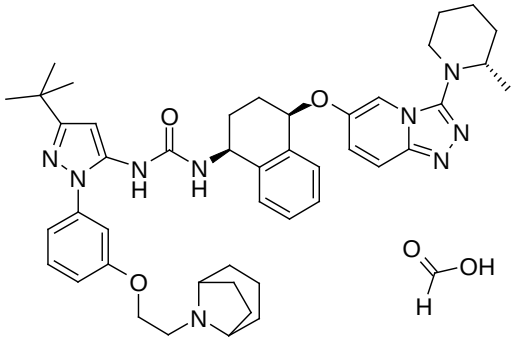
Ejemplo 161



1-{5-tert-butil-2-[3-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

Una solución del Intermediario 154a (50,5 mg, 66 µmol) y [1,4]oxazepina (70 mg, 0,68 mmol) en THF (1 mL) se calentó a 60°C durante 48 h en un recipiente sellado. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante MDAP (Método 7) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (27 mg, 53%). LCMS (Método 5): Rt 3,68 min, m/z 762 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,27 (9H, s), 1,46-1,54 (2H, m), 1,62-2,17 (12H, m), 2,67-2,72 (3H, m), 2,86 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,88-2,94 (1H, m), 3,12-3,19 (1H, m), 3,28-3,34 (1H, m, oscurecido por pico de agua), 3,53-3,58 (2H, m), 3,61 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,09 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,77-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 6,94-6,99 (1H, m), 7,05-7,12 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 7,24-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,17 (1H, s), 8,18 (1H, s).

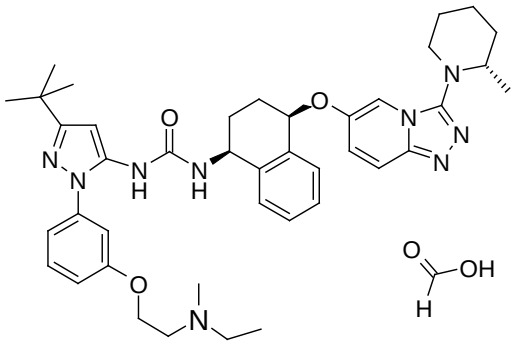
Ejemplo 162



1-(2-{3-[2-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-etoxi]-fenil}-5-tert-butil-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

Una solución del Intermediario 154a (50,5 mg, 66 µmol) y 8-aza-biciclo[3.2.1]octano (38 mg, 0,34 mmol) en THF (1 mL) se calentó a 60°C durante la noche en un recipiente sellado. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante MDAP (Método 7) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (32 mg, 62%). LCMS (Método 5): Rt 3,84 min, m/z 772 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,21-1,36 (11H, m), 1,37-1,54 (4H, m), 1,58-1,72 (4H, m), 1,74-2,18 (8H, m), 2,72 (2H, d, J = 6,4 Hz), 2,86-2,95 (1H, m), 3,11-3,20 (1H, m), 3,22-3,36 (5H, m), 4,09 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,77-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,1 Hz), 6,33 (1H, s), 6,94-6,99 (1H, m), 7,04-7,11 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 10,2 Hz, 2,1 Hz), 7,24-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 10,2 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,17 (1H, s), 8,19 (1,6H, s).

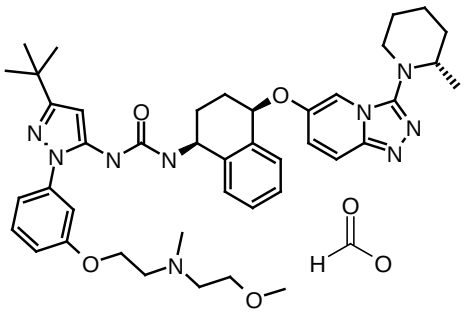
Ejemplo 163



1-(5-tert-butil-2-{3-[2-(etil-metil-amino)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

Una solución del Intermediario 154a (50,5 mg, 66 µmol) y N-etilmetilamina (40 mg, 0,68 mmol) en THF (1 mL) se calentó a 60°C durante 48 h en un recipiente sellado. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante MDAP (Método 7) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (24 mg, 50%). LCMS (Método 5): Rt 3,69 min, m/z 720 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,94 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,27 (9H, s), 1,46-1,55 (2H, m), 1,64-1,72 (2H, m), 1,76-2,09 (6H, m), 2,19 (3H, s), 2,41 (2H, quart, J = 7,0 Hz), 2,68 (2H, t, J = 4,7 Hz), 2,86-2,94 (1H, m), 3,12-3,19 (1H, m), 3,29-3,34 (1H, m, oscurecido por pico de agua), 4,08 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,77-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,4 Hz), 6,33 (1H, s), 6,94-6,98 (1H, m), 7,05-7,13 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 9,6 Hz, 2,2 Hz), 7,23-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 10,2 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,13 (1H, s), 8,18 (1H, s).

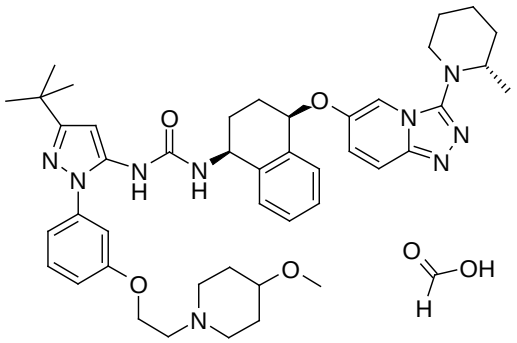
Ejemplo 164



1-{5-tert-butil-2-(3-{2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-etoxi}-fenil}-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

Una solución del Intermediario 154a (50,5 mg, 0,067 mmol) y N-(2-metoxietil)metilamina (35 µL, 0,33 mmol) en THF (1 mL) se agitó a 60°C durante 20 h en un tubo sellado. Se agregó más N-(2-metoxietil)metilamina (35 µL, 0,33 mmol) y la mezcla luego se agitó a 60°C en un tubo sellado durante 24 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante MDAP (Método 7). El producto del título se aisló como un sólido blanco opaco (24 mg, 48%). LCMS (Método 5): Rt 3,72 min, m/z 750,6 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 8,0 Hz), 1,27 (9H, s), 1,44-1,56 (2H, m), 1,61-1,73 (2H, m), 1,73-1,98 (4H, m), 1,98-2,22 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,55 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,74 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,86-2,95 (1H, m), 3,12-3,18 (1H, m, oscurecido por agua), 3,19 (3H, s, oscurecido por agua), ~3,30 (1H, m, oscurecido por agua), 3,38 (2H, t, J = 8,0 Hz, oscurecido por agua), 4,07 (2H, t, J = 8,0 Hz), 4,78-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,33 (1H, s), 6,94-6,99 (1H, m), 7,05-7,14 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 4,0 Hz), 7,24-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,13 (1H, s), 8,19 (1H, s).

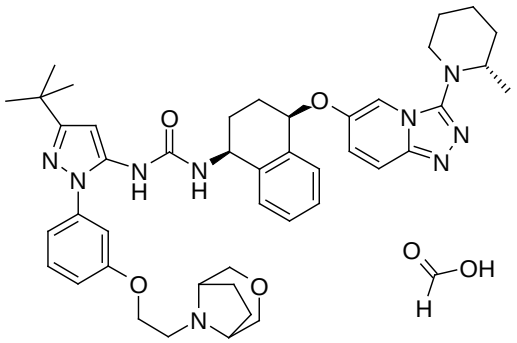
Ejemplo 165



1-(5-tert-butil-2-{3-[2-(4-metoxi-piperidin-1-il-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

Una solución del Intermediario 154a (50,5 mg, 0,066 mmol) y 4-metoxipiperidina (39 μL, 0,34 mmol) en THF (1 mL) se calentó a 60°C durante la noche en un recipiente sellado. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante MDAP (Método 7) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (31 mg, 60%). LCMS (Método 5): Rt 3,75 min, m/z 776 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,27 (9H, s), 1,30-1,42 (2H, m), 1,45-1,57 (2H, m), 1,61-2,18 (13H, m), 2,66 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,68-2,76 (1H, m), 2,86-2,95 (1H, m), 3,04-3,19 (2H, m), 3,16 (3H, s), 3,28-3,34 (1H, m), 4,09 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,77-4,85 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 6,93-6,98 (1H, m), 7,04-7,13 (3H, m), 7,18 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 2,3 Hz), 7,24-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, s), 8,16 (1,7H, s).

Ejemplo 166

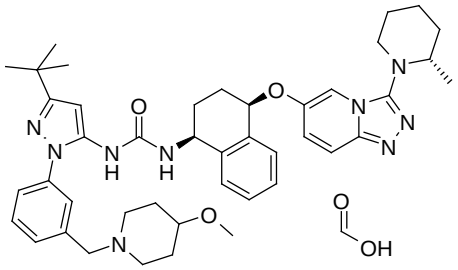


1-(5-tert-butil-2-{3-[2-(3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-etoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

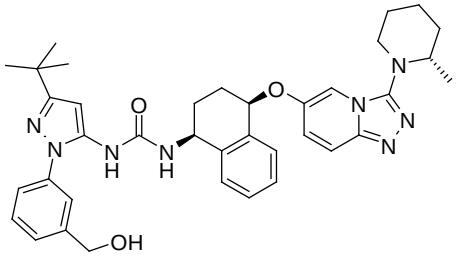
Una solución del Intermediario 154a (50,5 mg, 66 µmol) y 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]octano (76 mg, 0,68 mmol) en THF (1 mL) se calentó a 60°C durante 48 h en un recipiente sellado. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante MDAP (Método 7) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (24 mg, 46%). LCMS (Método 5): Rt 3,72 min, m/z 774 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,28 (9H, s), 1,46-1,54 (2H, m), 1,64-1,71 (4H, m), 1,75-2,17 (8H, m), 2,59 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,86-2,95 (1H, m), 3,07-3,11 (2H, m), 3,12-3,19 (1H, m), 3,28-3,34 (3H, m, oscurecido por pico de agua), 3,49 (2H, d, J = 9,6 Hz), 4,09 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,78-4,85 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 6,94-6,99 (1H, m), 7,05-7,14 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J = 9,6 Hz, 2,4 Hz), 7,24-7,42 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,15 (1H, s), 8,20 (1H, s).

Ejemplo 167

1-{5-tert-butil-2-[3-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

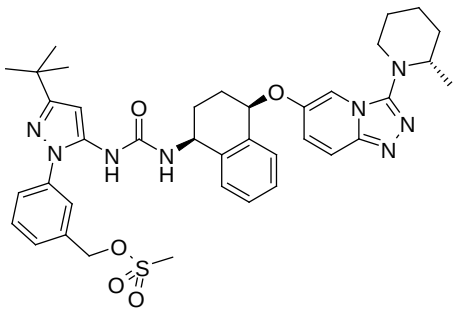


a. 1-[5-tert-butil-2-(3-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Intermediario 167a)



Una mezcla del Intermediario 81d (319 mg, 0,85 mmol), el Intermediario 29c (335 mg, 0,85 mmol) y DIPEA (294 µL, 1,69 mmol) en dioxano (10 mL) se agitó a 80°C durante 18 horas. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se particionó entre agua y DCM. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-10% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título (362 mg, 66%). LCMS (Método 4): Rt 3,29 min, m/z 649 [MH^+].

b. 3-[3-tert-butil-5-(3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-ureido)-pirazol-1-il]-benciléster de ácido metansulfónico (Intermediario 167b)



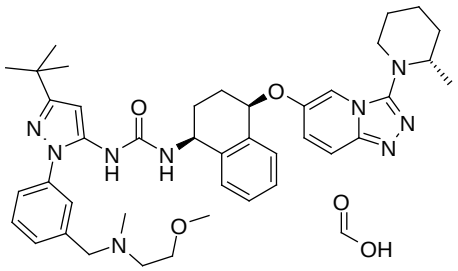
A una solución enfriada con un baño de hielo del Intermediario 167a (316 mg, 0,49 mmol) en DCM (5,0 mL) se agregó DIPEA (339 µL, 1,95 mmol) seguido por cloruro de metansulfonilo (76 µL, 0,97 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y luego se detuvo con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (cuantitativo, supuesto 0,49 mmol). El producto aislado se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS (Método 4): Rt 3,61 min, m/z 727 [MH^+].

c. 1-{5-tert-butil-2-[3-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato (Ejemplo 167)

A una solución del Intermediario 167b (0,19 mmol) en THF (2 mL) se agregó DIPEA (130 µL, 0,75 mmol) y 4-metoxipiperidina (86 mg, 0,75 mmol) y la reacción se agitó a 50°C durante 24 h. La mezcla de reacción cruda se enfrió y se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, seguido por purificación MDAP (Método 7), para dar el compuesto del título (20 mg, 14%). LCMS (Método 5): Rt 3,66 min, m/z 746 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,86 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,23 (9H, s), 1,30-1,40 (2H, m),

1,42-1,50 (2H, m), 1,58-1,67 (2H, m), 1,70-1,83 (5H, m), 1,83-1,93 (1H, m), 1,96-2,12 (4H, m), 2,56-2,64 (2H, m), 2,86 (1H, ddd, J = 12,7, 9,0, 3,9 Hz), 3,05-3,12 (3H, m), 3,13 (3H, s), 3,45 (2H, s), 4,77 (1H, td, J = 8,4, 5,7 Hz), 5,47 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,28 (1H, s), 7,00 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,20-7,30 (4H, m), 7,30-7,37 (3H, m), 7,40 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,59 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,07 (1H, s), 8,23 (0,3H, s).

Ejemplo 168

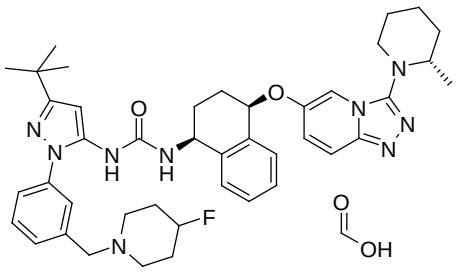


1-[5-tert-butil-2-(3-{[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil}-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

A una solución del Intermediario 167b (0,19 mmol) en THF (2 mL) se agregó DIPEA (130 µL, 0,75 mmol) y *N*-(metoxietil)metilamina (81 µL, 0,75 mmol) y la reacción se agitó a 50°C durante 24 h. La mezcla de reacción cruda se enfrió y se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, seguido por purificación MDAP (Método 7), para dar el compuesto del título (20 mg, 14%). LCMS (Método 5): Rt 3,65 min, m/z 720 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,86 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,23 (9H, s), 1,42-1,48 (2H, m), 1,58-1,67 (2H, m), 1,72-1,92 (4H, m), 1,96-2,12 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,49 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,86 (1H, ddd, J = 12,7, 9,0, 3,9 Hz), 3,12 (1H, dt, J = 12,1,

4,3 Hz), 3,16 (3H, s), 3,39 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,50 (2H, s), 4,77 (1H, td, J = 8,4, 5,7 Hz), 5,47 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,28 (1H, s), 7,02 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,20-7,25 (2H, m), 7,25-7,30 (2H, m), 7,30-7,35 (2H, m), 7,38 (1H, s), 7,40 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,59 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,07 (1H, s), 8,28 (0,2H, s).

Ejemplo 169

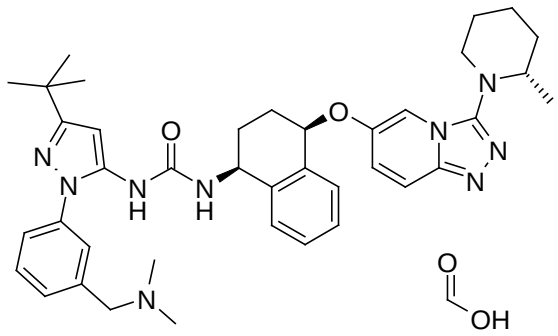


1-{5-tert-butil-2-[3-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1*S*,4*R*)-4-[3-((*S*)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

A una solución del Intermediario 167b (0,19 mmol) en THF (2 mL) se agregó DIPEA (260 µL, 1,5 mmol) y clorhidrato de 4-fluoropiperidina (104 mg, 0,75 mmol) y la reacción se agitó a 50°C durante 24 h. La mezcla de reacción cruda se enfrió y se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, seguido por purificación MDAP (Método 7), para dar el compuesto del título (25 mg, 16%). LCMS (Método 5): Rt 3,68 min, m/z 734 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,86 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,23 (9H, s), 1,42-1,50 (2H, m), 1,58-1,70 (4H, m), 1,70-1,92 (6H, m), 1,95-2,12 (2H, m), 2,23-2,31 (2H, m), 2,86 (1H, ddd, J = 12,7, 9,0, 3,9 Hz), 3,11 (1H, dt, J = 12,2, 4,3 Hz), 3,24-3,30 (2H, m), 3,48 (2H, s), 4,60 (1H, dsp, J = 48,9, 3,5 Hz), 4,77 (1H, td, J = 8,4, 5,7 Hz),

5,47 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,28 (1H, s), 6,98 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,20-7,25 (2H, m), 7,25-7,34 (3H, m), 7,35-7,38 (2H, m), 7,40 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,59 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,05 (1H, s), 8,10 (1,8H, s).

Ejemplo 170

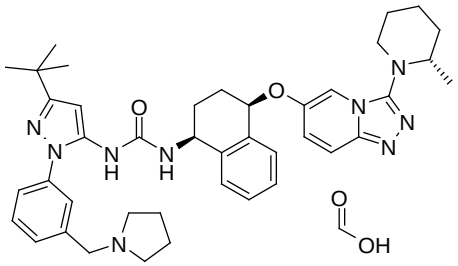


1-[5-tert-butil-2-(3-dimetilaminometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

A una solución del Intermediario 167b (0,16 mmol) en THF (2,5 mL) se agregó solución de dimetilamina (2M en THF, 1,6 mL, 3,27 mmol) y la reacción se agitó a 50°C durante 24 h en un recipiente sellado. La mezcla de reacción cruda se enfrió y se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, seguido por purificación MDAP (Método 7), para dar el compuesto del título (20 mg, 16%). LCMS (Método 5): Rt 3,58 min, m/z 676 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,86 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,23 (9H, s), 1,42-1,50 (2H, m), 1,58-1,67 (2H, m), 1,70-1,90 (4H, m), 1,94-2,03 (1H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,11 (6H, s), 2,86 (1H, ddd, J = 12,7, 9,0, 3,9 Hz), 3,12 (1H, dt, J = 11,9, 4,1 Hz), 3,39 (2H, s), 4,77 (1H, td, J = 8,4, 5,7 Hz), 5,46 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,27 (1H, s), 7,02 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,20-7,29 (4H, m), 7,29-7,34

(1H, m), 7,35-7,41 (3H, m), 7,59 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,07 (1H, s), 8,25 (0,3H, s).

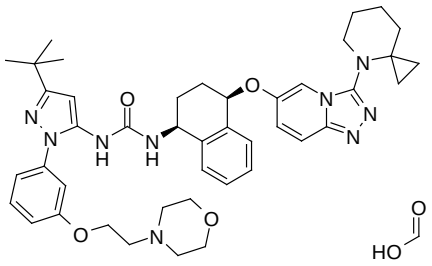
Ejemplo 171



1-[5-tert-butil-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

A una solución del Intermediario 167b (0,16 mmol) en THF (2 mL) se agregó pirrolidina (273 µL, 3,27 mmol) y la reacción se agitó a 50°C durante 24 h. La mezcla de reacción cruda se enfrió y se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, seguido por purificación MDAP (Método 7), para dar el compuesto del título (26 mg, 22%). LCMS (Método 5): Rt 3,64 min, m/z 702 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,86 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,23 (9H, s), 1,42-1,50 (2H, m), 1,58-1,66 (6H, m), 1,70-1,84 (3H, m), 1,84-1,92 (1H, m), 1,95-2,12 (2H, m), 2,36-2,42 (4H, m), 2,86 (1H, ddd, J = 12,7, 9,0, 3,9 Hz), 3,12 (1H, dt, J = 11,9, 4,1 Hz), 3,58 (2H, s), 4,77 (1H, td, J = 8,4, 5,7 Hz), 5,46 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,28 (1H, s), 7,01 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,20-7,25 (2H, m), 7,26-7,34 (4H, m), 7,35 (1H, s), 7,39 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,07 (1H, s), 8,19 (0,7H, s).

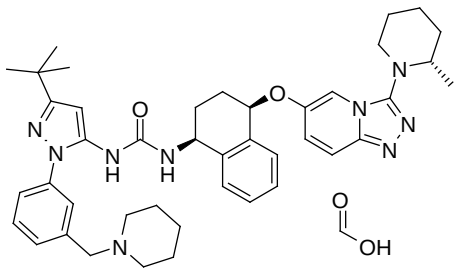
Ejemplo 172



1-{(1S,4R)-4-[3-(4-Aza-espiro[2,5]oct-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-3-{5-tert-butil-2-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-urea, sal formiato

Una solución marrón del Intermediario 148g (0,099 mmol) y morfolina (43 mg, 0,50 mmol) en THF (1 mL) se agitó en un vial sellado a 60°C durante 18 h. La solución se decantó y se concentró. La purificación por MDAP (Método 7) dio el compuesto del título como un sólido blanco opaco (44 mg, 54%). LCMS (Método 5): Rt 3,64 min, m/z 760,6 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,41-0,54 (4H, m), 1,27 (9H, s), 1,52-1,62 (2H, m), 1,72-1,81 (3H, m), 1,83-1,96 (3H, m), 1,99-2,15 (2H, m), 2,42 (4H, t, J = 4,4 Hz), 2,66 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,22-3,29 (2H, m), 3,52 (4H, t, J = 4,58 Hz), 4,11 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,81 (1H, td, J = 8,6, 5,5 Hz), 5,48 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 6,95-6,98 (1H, m), 7,06-7,12 (3H, m), 7,14 (1H, dd, J = 9,9, 2,2 Hz), 7,25-7,42 (5H, m), 7,57 (1H, dd, J = 2,1, 0,9 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 8,11 (1H, s), 8,16 (1,3H, s).

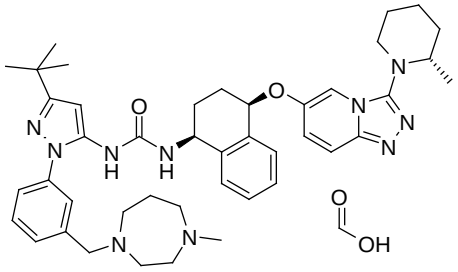
Ejemplo 173



1-[5-tert-butil-2-(3-piperidin-1-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

A una solución del Intermediario 167b (0,22 mmol) en THF (2,5 mL) se agregó piperidina (424 µL, 4,3 mmol) y la reacción se agitó a 50°C durante 24 h. La mezcla de reacción cruda se enfrió y se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, seguido por purificación MDAP (Método 7), para dar el compuesto del título (44 mg, 25%). LCMS (Método 5): Rt 3,69 min, m/z 716 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,86 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,23 (9H, s), 1,28-1,33 (2H, m), 1,38-1,48 (6H, m), 1,58-1,66 (2H, m), 1,70-1,92 (4H, m), 1,95-2,12 (2H, m), 2,26-2,34 (4H, m), 2,86 (1H, ddd, J = 12,7, 9,0, 3,9 Hz), 3,11 (1H, dt, J = 11,9, 4,1 Hz), 3,23-3,29 (1H, m), 3,44 (2H, s), 4,77 (1H, td, J = 8,4, 5,7 Hz), 5,46 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,28 (1H, s), 6,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,20-7,25 (2H, m), 7,25-7,29 (2H, m), 7,29-7,36 (3H, m), 7,39 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,06 (1H, s), 8,12 (1,8H, s).

Ejemplo 174

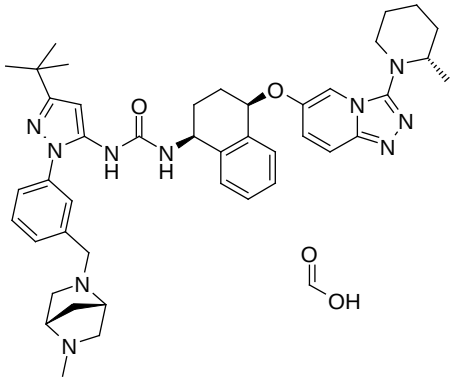


1-{5-tert-butil-2-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

A una solución del Intermediario 167b (0,22 mmol) en THF (2,5 mL) se agregó 1-metilhomopiperazina (534 µL, 4,3 mmol) y la reacción se agitó a 50°C durante 24 h.

La mezcla de reacción cruda se enfrió y se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, seguido por purificación MDAP (Método 7), para dar el compuesto del título (28 mg, 15%). LCMS (Método 5): Rt 3,27 min, m/z 745 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,86 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,23 (9H, s), 1,42-1,50 (2H, m), 1,58-1,66 (2H, m), 1,68-1,84 (5H, m), 1,84-1,92 (1H, m), 1,95-2,05 (1H, m), 2,05-2,12 (1H, m), 2,32 (3H, s), 2,58-2,66 (6H, m), 2,69 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,86 (1H, ddd, J = 12,7, 9,0, 3,9 Hz), 3,11 (1H, dt, J = 11,9, 4,1 Hz), 3,23-3,29 (1H, m), 3,62 (2H, s), 4,77 (1H, td, J = 8,4, 5,7 Hz), 5,47 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,28 (1H, s), 7,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,20-7,25 (2H, m), 7,26-7,36 (4H, m), 7,38-7,43 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,12 (1H, s), 8,16 (2,4H, s).

Ejemplo 175

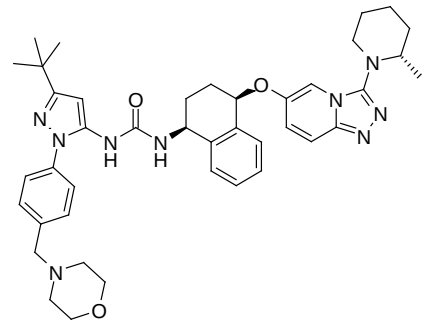


1-{5-tert-butil-2-[3-((1S,4S)-5-metil-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]hept-2-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-aftalen-1-il}-urea, sal formiato

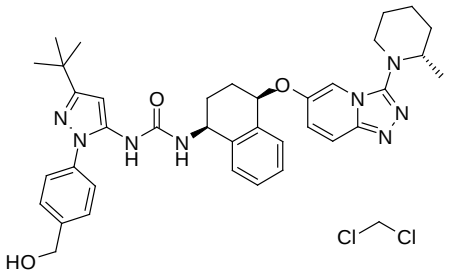
A una solución del Intermediario 167b (0,15 mmol) en THF (20 mL) se agregó (1S,4S)-2-metil-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano (366 mg, 3,3 mmol) y la reacción se agitó a 50°C durante 24 h. La mezcla de reacción cruda se enfrió y se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, luego se purificó adicionalmente mediante HPLC (columna C18 X-select, 10-75% MeCN en H_2O, 0,1% de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (11 mg, 9%). LCMS (Método 5): Rt 3,45 min, m/z 743 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,86 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,23 (9H, s), 1,42-1,50 (2H, m), 1,54-1,66 (4H, m), 1,72-1,84 (3H, m), 1,84-1,92 (1H, m), 1,95-2,15 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,46-2,48 (1H, m), 2,52 (1H, dd, J = 9,6, 2,4 Hz), 2,59 (1H, d, J = 9,7 Hz), 2,71 (1H, d, J = 9,6 Hz), 2,86 (1H, ddd, J = 12,7, 9,0, 3,9 Hz), 3,09-3,13 (2H, m), 3,22 (1H, s), 3,28-3,32 (1H, m), 3,63 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,70 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,77 (1H, td, J = 8,4, 5,7 Hz), 5,47 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,28 (1H, s), 7,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,20-7,25 (2H, m), 7,26-7,36 (4H, m), 7,36-7,41 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,11 (1H, s), 8,25 (0,7H, s).

Ejemplo 176

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

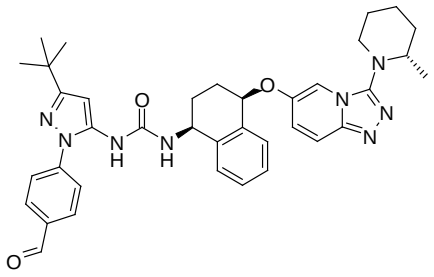


a. 1-[5-tert-butil-2-(4-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, solvato en diclorometano (Intermediario 176a)



Una solución color marrón rojizo del Intermediario 33a (883 mg, 2,10 mmol), el Intermediario 81d (755 mg, 2,00 mmol) y DIPEA (0,44 mL, 2,5 mmol) en dioxano seco (20 mL) se agitó a 70°C durante 16 h, y a 80°C durante 5 h. La solución enfriada se concentró al vacío, se suspendió en agua (15 mL) y se extrajo con DCM (2 × 15 mL). Los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para dar un aceite color marrón. La cromatografía flash (sílice 80 g, 4-8% MeOH en DCM) dio el compuesto del título como una espuma color amarillo pálido (1,27 g, 87%). LCMS (Método 3): Rt 3,61 min, m/z 649 [MH^+].

b. 1-[5-tert-butil-2-(4-formil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Intermediario 176b)



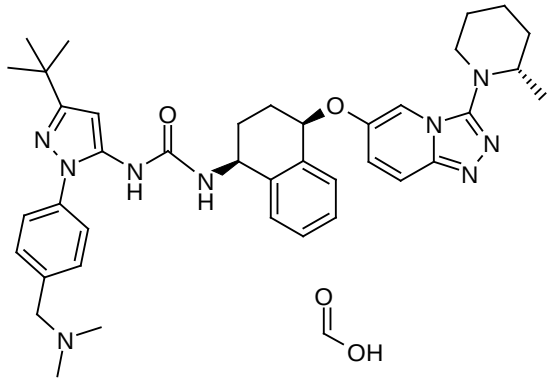
A una solución del Intermediario 176a (1,10 g, 1,70 mmol) en DCM (25 mL) a 0°C se agregó periodinano Dess-Martin (791 mg, 1,86 mmol) y la solución color marrón rojizo resultante se agitó a 0°C durante 45 min. Se agregó metabisulfito de sodio (920 mg), agua (10 mL) y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta haber cesado la evolución de gas (15 min). La mezcla se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con DCM (2 × 25 mL). Los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un sólido vítreo anaranjado (1,10 g, 100%). LCMS (Método 3): Rt 3,91 min, m/z 647 [MH^+].

c. 1-[5-tert-butil-2-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Ejemplo 176)

A una solución del Intermediario 176b (0,10 mmol) y morfolina (17,4 mg, 0,200 mmol) en DCM (3 mL) se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (31,8 mg, 0,15 mmol) y la solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó agua (3 mL) y la mezcla se agitó. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 mL), luego los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para dar una goma color amarillo intenso. La cromatografía flash (sílice 12g, 3,5-4,5% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM) dio una goma color amarillo intenso (70 mg). La purificación por HPLC preparativa (Gemini C18, 25-75% MeCN en agua, 0,1% HCO_2H, 20 min) seguida por la concentración de las fracciones deseadas

eliminó el MeCN. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 × 15 mL), luego los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para dar un sólido vítreo anaranjado (43,7 mg). La purificación por HPLC preparativa (Gemini C18, 25-50% MeCN en agua, 20 min) seguida por la concentración de las fracciones deseadas eliminó el MeCN. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 × 5 mL), luego los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (25,4 mg, 35%). LCMS (Método 5): Rt 3,61 min, m/z 718,6 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,27 (9H, s), 1,47-1,55 (2H, m), 1,63-1,71 (2H, m), 1,76-1,95 (4H, m), 2,00-2,16 (2H, m), 2,37 (4H, t, J = 4,3 Hz), 2,90 (1H, ddd, J = 12,1, 9,0, 3,9 Hz), 3,16 (1H, dt, J = 12,2, 4,3 Hz), 3,29-3,34 (1H, m, oscurecido por señal de agua), 3,50 (2H, s), 3,56 (4H, t, J = 4,5 Hz), 4,81 (1H, td, J = 8,6, 5,6 Hz), 5,51 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,34 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,9, 2,2 Hz), 7,25-7,37 (4H, m), 7,43 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,08 (1H, s).

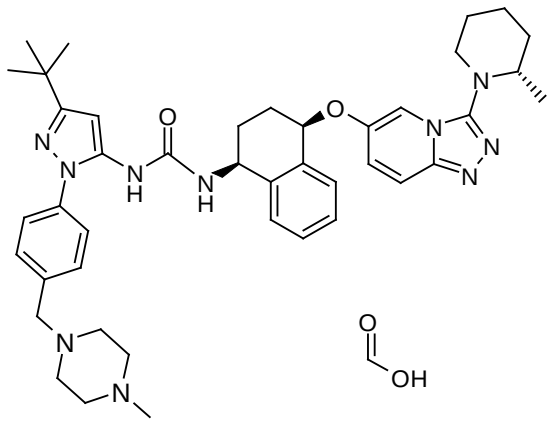
Ejemplo 177



1-[5-tert-butil-2-(4-dimetilaminometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato parcial

A una solución anaranjada del Intermediario 176b (0,188 mmol) y solución de dimetilamina (2M en THF, 0,19 mL, 0,38 mmol) en DCM (3 mL) se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (60 mg, 0,28 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó agua (3 mL) y la mezcla se agitó. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 mL) y luego los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para dar una goma color marrón. La cromatografía flash (sílice 12 g, 4-6,5% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM) dio un sólido color amarillo (88 mg). La purificación por HPLC preparativa (Gemini C18, 25-50% MeCN en agua, 0,1% HCO_2H, 20 min) seguida por la concentración al vacío de las fracciones relevantes dio una película color amarillo pálido. La trituración con éter dietílico dio el compuesto del título como un sólido blanco opaco (48,4 mg, 36%). LCMS (Método 3): Rt 2,99 min, m/z 676 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,27 (9H, s), 1,45-1,56 (2H, m), 1,62-1,71 (2H, m), 1,75-1,96 (4H, m), 2,00-2,15 (2H, m), 2,17 (6H, s), 2,90 (1H, dd, J = 12,3, 9,1, 3,9), 3,16 (1H, dt, J = 12,3, 4,3 Hz), 3,28-3,34 (1H, m oscurecido por pico de agua), 3,44 (2H, s), 4,82 (1H, td, J = 8,6, 5,7 Hz), 5,51 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,34 (1 H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1 H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,25-7,47 (8H, m), 7,64 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,10 (1H, s), 8,16 (0,7H, s).

Ejemplo 178

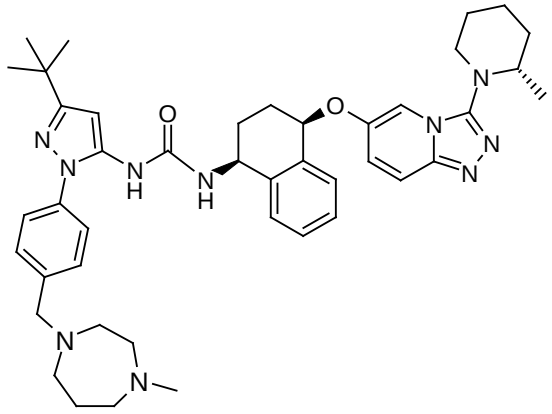


1-{5-tert-butil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato parcial

A una solución anaranjada del Intermediario 176b (0,188 mmol) y N-metilpiperazina (38 mg, 0,38 mmol) en DCM (3 mL) se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (60 mg, 0,28 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó agua (3 mL) y la mezcla se agitó. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 mL) y luego los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para dar una goma color marrón. La cromatografía flash (sílice 12 g, 5-8% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM) dio un sólido color amarillo (47 mg). La purificación por HPLC preparativa (Gemini C18, 25-50% MeCN en agua, 0,1% HCO_2H, 20 min) seguida por la concentración al vacío de las fracciones relevantes dio una película color amarillo pálido. La trituración con éter dietílico dio el compuesto del título como un sólido blanco opaco (20,6 mg, 14%). LCMS (Método 3): Rt 2,98 min, m/z 731 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,27 (9H, s), 1,45-1,56 (2H, m), 1,62-1,71 (2H, m), 1,75-1,95 (4H, m), 1,99-2,16 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,26-2,45 (8H, m), 2,90 (1H, ddd, J = 12,2, 9,0, 4,0 Hz), 3,16 (1H, dt, J = 12,2, 4,2 Hz), 3,28-3,34 (1H, m, oscurecido por señal de agua), 3,49 (2H, s), 4,81 (1H, td, J = 8,6,

5,6 Hz), 5,51 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 9,9, 2,1 Hz), 7,25-7,47 (8H, m), 7,64 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,10 (1H, s), 8,17 (0,6H, s).

Ejemplo 179

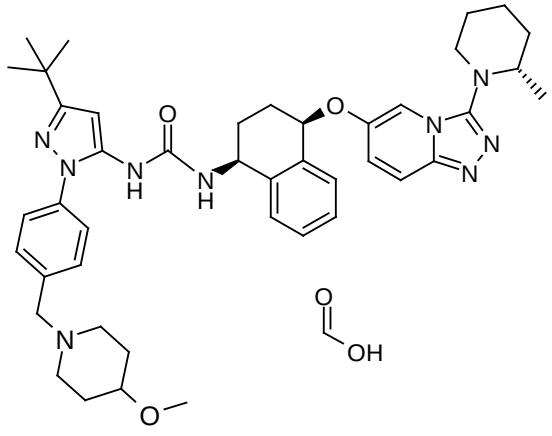


1-{5-tert-butil-2-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea

A una solución anaranjada del Intermediario 176b (0,188 mmol) y N-metilhomopiperazina (43 mg, 0,38 mmol) en DCM (3 mL) se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (60 mg, 0,28 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó agua (3 mL) y la mezcla se agitó. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 mL) y luego los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para dar una goma color marrón. La cromatografía flash (sílice 12 g, 7-11% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM) dio el compuesto del título como un sólido color amarillo (102 mg, 73%). LCMS (Método 3): Rt 2,84 min, m/z 745 [MH^+]. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 0,91 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,34 (9H, s), 1,40-1,55 (2H, m), 1,62-1,99 (7H, m), 2,15-2,02-2,14 (2H, m), 2,21-2,30 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,55-2,69 (8H, m), 2,90 (1H, ddd, J = 12,1, 9,3, 4,1), 3,04 (1H, dt,

J = 12,1, 4,2 Hz), 3,23-3,32 (1H, m), 3,58 (2H, s), 5,09 (1H, td, J = 8,9, 5,2 Hz), 5,19 (1H, t, J = 3,9 Hz), 6,04 (1 H, br d, J = 8,6 Hz), 6,33 (1 H, s), 6,94 (1H, dd, J = 9,9, 2,1 Hz), 7,22 (1H, br s), 7,25-7,39 (7H, m), 7,43 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,47 (2H, m).

Ejemplo 180

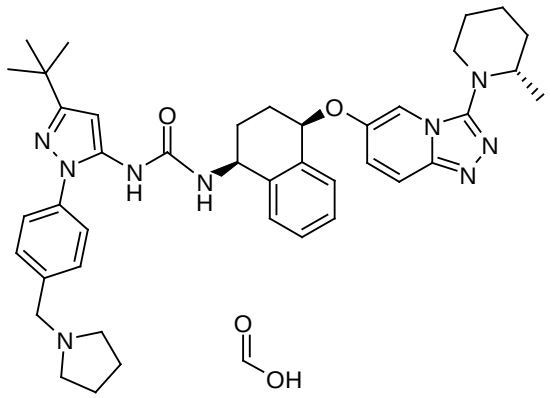


1-{5-tert-butil-2-[4-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato parcial

A una solución anaranjada del Intermediario 176b (0,188 mmol) y 4-metoxipiperidina (43 mg, 0,38 mmol) en DCM (3 mL) se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (60 mg, 0,28 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó agua (3 mL) y la mezcla se agitó. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 mL) y luego los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para dar una goma color marrón. La cromatografía flash (sílice 12 g, 3,5-6% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM) dio un sólido color amarillo (140 mg). La purificación por HPLC preparativa (Gemini C18, 25-50% MeCN en agua, 0,1% HCO_2H, 20 min, × 2) seguida por la concentración al vacío de las fracciones relevantes dio una película color amarillo pálido. La trituración con éter dietílico dio el compuesto del título como un sólido blanco opaco (70,5 mg, 48%). LCMS (Método 5): Rt 3,69

min, m/z 746,6 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,27 (9H, s), 1,37-1,56 (4H, m), 1,62-1,71 (2H, m), 1,75-1,95 (6H, m), 2,00-2,16 (4H, m), 2,62-2,69 (2H, m), 2,90 (1H, ddd, J = 12,2, 9,1, 4,1 Hz), 3,12-3,18 (2H, m), 3,20 (3H, s), 3,29-3,34 (1H, m), 3,49 (2H, s), 4,82 (1H, td, J = 8,6, 5,6 Hz), 5,51 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,25-7,46 (8H, m), 7,64 (1H, dd, J = 9,8, 0,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,10 (1H, s), 8,16 (0,75H, s).

Ejemplo 181

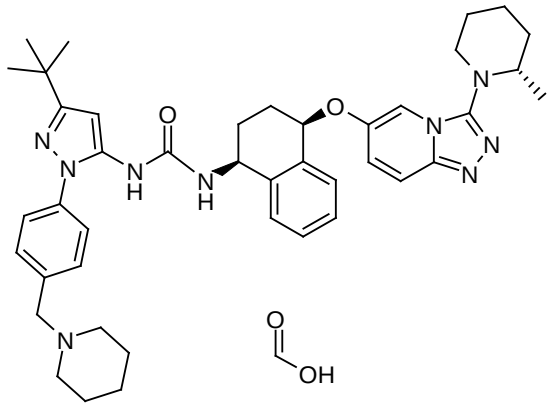


1-[5-tert-butil-2-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

A una solución del Intermediario 176b (0,188 mmol) y pirrolidina (31,1 µL, 0,38 mmol) en DCM (3 mL), se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (59,8 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con DCM. Los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de un separador de fases y se concentró hasta secar. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (C18, 18 mL/min, 20 – 85% MeCN en H_2O + 0,1% HCO_2H) y las fracciones relevantes se combinaron y se concentró hasta secar. El producto del título se aisló como un sólido color anaranjado claro (49,5 mg). LCMS (Método 5): Rt 3,66 min, m/z

702,6 [MH+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,27 (9H, s), 1,50 (2H, m), 1,69 (6H, m), 1,75-1,95 (4H, m), 1,98-2,17 (2H, m), 2,47 (4H, m, oscurecido por solvente), 2,90 (1H, m), 3,15 (1H, m, oscurecido por solvente), 3,63 (2H, s, oscurecido por solvente), 4,81 (1H, m), 5,51 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,6, 2,2 Hz), 7,24-7,38 (4H, m),7,43 (4H, m), 7,64 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,09 (1H, s), 8,16 (1,4H, s).

Ejemplo 182

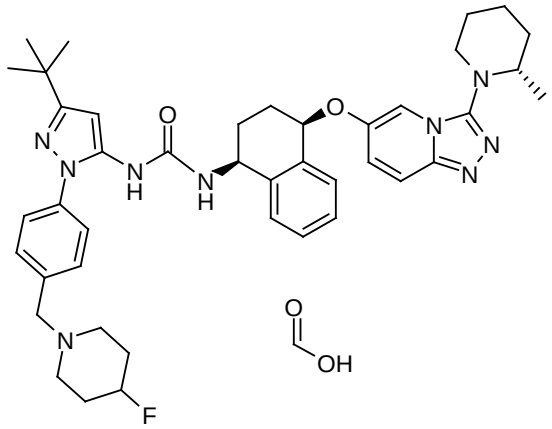


1-[5-tert-butil-2-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

A una solución del Intermediario 176b (0,188 mmol) y piperidina (37,2 µL, 0,38 mmol) en DCM (3 mL), se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (59,8 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con DCM. Los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de un separador de fases y se concentró hasta secar. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (C18, 18 mL/min, 20 – 85% MeCN en H_2O + 0,1% HCO_2H) y las fracciones relevantes se combinaron y se concentró hasta secar. El producto del título se aisló como un sólido blanco opaco (14 mg). LCMS (Método 5): Rt 3,71 min, m/z 716,6

[MH+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,27 (9H, s), 1,36 (2H, m), 1,47 (6H, m), 1,67 (2H, m), 1,76-1,96 (4H, m), 1,98-2,16 (2H, m), 2,33 (4H, m), 2,90 (1H, m), 3,15 (1H, m, oscurecido por solvente), 3,46 (2H, s, oscurecido por solvente), 4,81 (1H, m), 5,51 (1H, t, J = 4,1 Hz), 6,33 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 10,0, 2,2 Hz), 7,24-7,46 (8H, m), 7,64 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,09 (1H, s), 8,17 (1H, s).

Ejemplo 183

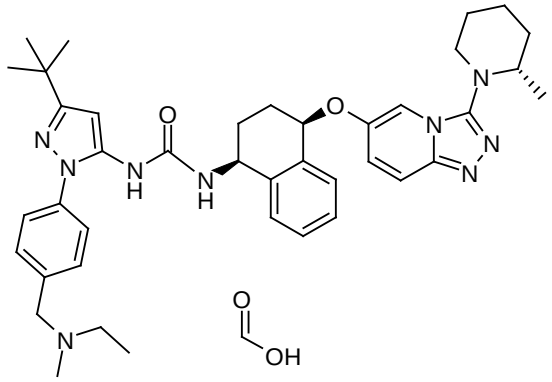


1-{5-tert-butil-2-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

A una solución del Intermediario 176b (0,188 mmol) y 4-fluoropiperidina (38,8 mg, 0,38 mmol) en DCM (3 mL), se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (59,8 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con DCM. Los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de un separador de fases y se concentró hasta secar. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (C18, 18 mL/min, 20 – 85% MeCN en H_2O + 0,1% HCO_2H) y las fracciones relevantes se combinaron y se concentró hasta secar. El producto del título se aisló como un sólido blanco opaco (31 mg). LCMS (Método 5): Rt 3,71 min, m/z 734,6

[MH+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,27 (9H, s), 1,50 (2H, m), 1,67 (4H, m), 1,76-1,96 (6H, m), 1,98-2,17 (2H, m), 2,31 (2H, m), 2,54 (m, oscurecido por solvente), 2,90 (1H, m), 3,16 (1H, m, oscurecido por solvente), 3,51 (2H, s, oscurecido por solvente), 4,66 (1H, dm, J = 48 Hz), 4,82 (1H, m), 5,51 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,33 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,8, 2,3 Hz), 7,24-7,50 (8H, m), 7,63 (1H, d, J = 10,2 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,10 (1H, s), 8,16 (1H, s).

Ejemplo 184

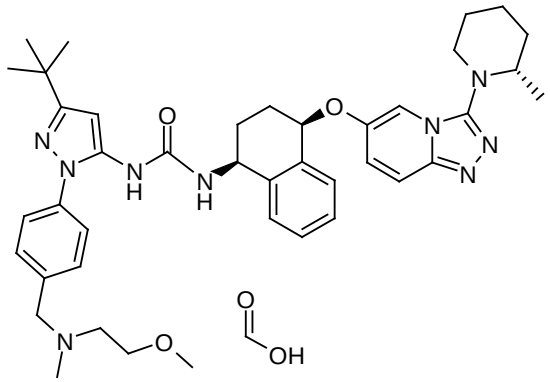


1-(5-tert-butil-2-{4-[(etil-metil-amino)-metil]-fenil}-2H-pirazol-3-il)-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

A una solución del Intermediario 176b (0,188 mmol) y N-etilmetilamina (32,3 µL, 0,38 mmol) en DCM (3 mL), se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (59,8 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con DCM. Los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de un separador de fases y se concentró hasta secar. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (C18, 18 mL/min, 20 – 85% MeCN en H_2O + 0,1% HCO_2H) y las fracciones relevantes se combinaron y se concentró hasta secar. El producto del título se aisló como un sólido blanco opaco (26,1 mg). LCMS (Método 5): Rt 3,65 min, m/z

690,6 [MH+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,27 (9H, s), 1,50 (2H, m), 1,66 (2H, m), 1,74-1,97 (4H, m), 1,98-2,11 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,40 (2H, q, J = 7,1 Hz), 2,90 (1H, m), 3,16 (1H, m, oscurecido por solvente), 3,49 (2H, s, oscurecido por solvente), 4,81 (1H, m), 5,51 (1H, t, J = 4,6 Hz), 6,33 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,6, 2,1 Hz), 7,24-7,47 (8H, m), 7,64 (1H, d, J = 10,2 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,09 (1H, s), 8,17 (1H, s).

Ejemplo 185



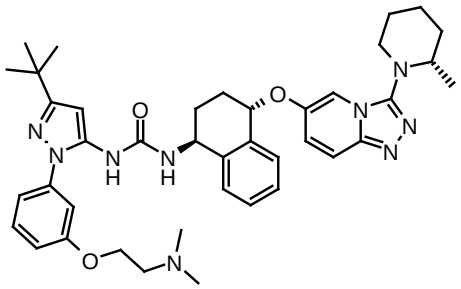
1-[5-tert-butil-2-(4-{[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil}-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

A una solución del Intermediario 176b (0,188 mmol) y N-(2-metoxietil)metilamina (32,7 mg, 0,38 mmol) en DCM (3 mL), se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (59,8 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con DCM. Los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de un separador de fases y se concentró hasta secar. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (C18, 18 mL/min, 20 – 85% MeCN en H_2O + 0,1% HCO_2H) y las fracciones relevantes se combinaron y se concentró hasta secar. El producto del título se aisló como un sólido blanco opaco (23,9 mg). LCMS (Método 5): Rt 3,68 min, m/z 720,5 [MH+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-

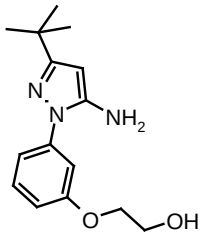
DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,27 (9H, s), 1,50 (2H, m), 1,66 (2H, m), 1,74-1,96 (4H, m), 1,98-2,16 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,54 (2H, t, J = 6,0 Hz, oscurecido por solvente), 2,90 (1H, m), 3,16 (1H, m, oscurecido por solvente), 3,23 (3H, s, oscurecido por solvente), 3,45 (2H, t, J = 6,0 Hz, oscurecido por solvente), 3,54 (2H, s, oscurecido por solvente), 4,82 (1H, m), 5,51 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,7, 2,2 Hz), 7,24-7,50 (8H, m), 7,64 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,09 (1H, s), 8,17 (1H, s).

Ejemplo 186

1-{5-tert-butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il-3-{(1S,4S)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-urea



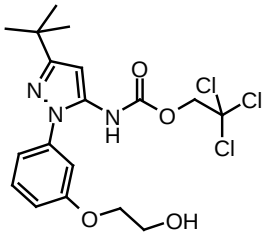
a. 2-[3-(5-Amino-3-tert-butil-pirazol-1-il)-fenoxi]-etanol (Intermediario 186a)



Una solución del Intermediario 95a (1,2 g, 5,2 mmol) y trifenilfosfina (2,72 g, 10,4 mmol) en THF (30 mL), bajo una atmósfera de argón se trató con 2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etanol (1,05 mL, 7,78 mmol), y luego se agregó por goteo azodicarboxilato de diisopropilo (1,64 mL, 10,4 mmol). La mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se eluyó en un

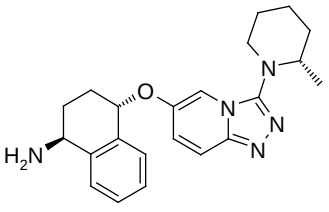
cartucho SCX-2 usando MeOH y NH_3 en MeOH 2M. Las fracciones básicas se evaporaron bajo presión reducida y el producto se purificó mediante FCC, usando EtOAc/DCM 0-60% para dar el compuesto del título como una goma color marrón (1,0 g, 80%). LCMS (Método 3): Rt 2,27 min, m/z 276 [MH^+].

b. 2,2,2-tricloro-etiléster de ácido {5-tert-butil-2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-carbámico (Intermediario 148e)



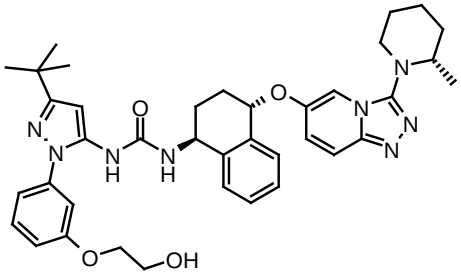
Una solución del Intermediario 186a (1,0 g, 3,63 mmol) en EtOAc (20 mL) se trató con NaOH acuoso (1M, 6,53 mmol), seguido por 2,2,2-cloroformiato de tricloroetilo (0,529 mL, 3,85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se particionó entre EtOAc (20 mL) y agua (20 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con otros 20 mL de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-40% EtOAc en DCM. Las fracciones combinadas se evaporaron bajo presión reducida y el producto se trituró con DCM. El sólido se filtró y se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,930 g, 58%). LCMS (Método 3): Rt 4,01 min, m/z 450 [M].

c. (1S,4S)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (Intermediario 186b)



A una solución del Intermediario B (232 mg, 1,6 mmol) en DMF seco (10 mL) bajo N_2 se agregó sodio (dispersión al 60% en aceite, 320 mg, 8,0 mmol) y la solución opaca color marrón resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min (precaución: evolución de gas). Una solución del Intermediario 81c (342 mg, 1,46 mmol) en DMF seco (7 mL) se agregó y la solución color marrón oscuro se agitó a 60°C bajo N_2 durante 90 min. La solución enfriada se concentró al vacío, se redisolvió en MeOH (3 mL) y luego se aplicó a un cartucho SCX-2 (20 g), lavando con MeOH (50 mL). El producto se eluyó con NH_3 en MeOH 2M (50 mL). La concentración al vacío dio un sólido color marrón oscuro. La purificación por FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, dio el compuesto del título como una espuma color marrón pálido (262 mg, 45%). LCMS (Método 3): Rt 2,30 min, m/z 378 [MH^+].

d. 1-{5-tert-butil-2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4S)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Intermediario 186c)



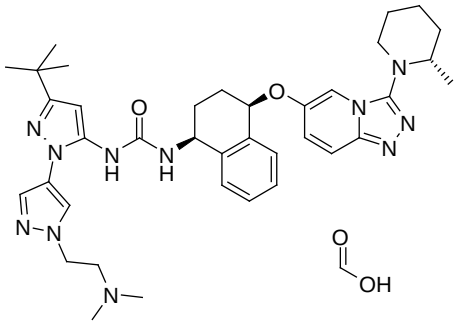
Una mezcla del Intermediario 148e (313 mg, 0,7 mmol), el Intermediario 186b (262 mg, 0,7 mmol) y DIPEA (182 µL, 1,05 mmol) en dioxano (4 mL) se calentó a 70°C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se eluyó directamente en SCX-2 usando MeOH y NH_3 en MeOH 2M. Las fracciones básicas se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC, usando 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM, para dar el compuesto del título como un vidrio color amarillo (293 mg). LCMS (Método 3): Rt 3,63 min, m/z 679 [MH^+].

e. 1-{5-tert-butil-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il-3-{(1S,4S)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-urea (Ejemplo 186)

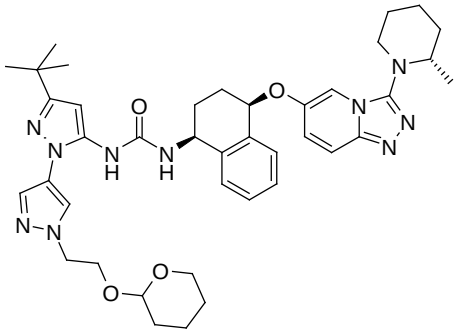
A una solución del Intermediario 186c (293 mg, 0,44 mmol) y DIPEA (304 µL, 1,76 mmol) en DCM (10 mL) se agregó cloruro de metansulfonilo (103 µL, 1,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se colocó en THF (2 mL) y se agregó solución de dimetilamina en THF (2M, 3,3 mL). La mezcla de reacción se calentó a 60°C en un tubo sellado durante 72 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante HPLC usando una columna Gemini C18 y usando un gradiente de 20-35% +0,1% de ácido fórmico a lo largo de 10 minutos. Las fracciones combinadas se evaporaron bajo presión reducida y se cristalizó desde MeCN/Et_2O para dar el compuesto del título como un sólido blanco (90 mg, 30%). LCMS (Método 3): Rt 3,01 min, m/z 706 [MH^+]. ^{1}H RMN (300 MHz, d_6-DMSO): 0,91 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,23 (9H, s), 1,46-1,54 (2H, m), 1,63-1,72 (2H, m), 1,75-1,76 (2H, m), 2,00-2,18 (2H, m), 2,43 (6H, s), 2,66 (2H, t, J 5,8 Hz), 2,85-2,95 (2H, m), 3,12-3,20 (4H, m), 4,10 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,78-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,33 (1H, s), 6,95-6,99 (2H, m), 7,06-7,14 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J = 10,0Hz), 7,25-7,32 (3H, m), 7,33-7,42 (2H, m), 7,58 (1H, d, J = 10,6 Hz), 7,63 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,17 (1H, s).

Ejemplo 187

1-[3-tert-butil-1'-(2-dimetilamino-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

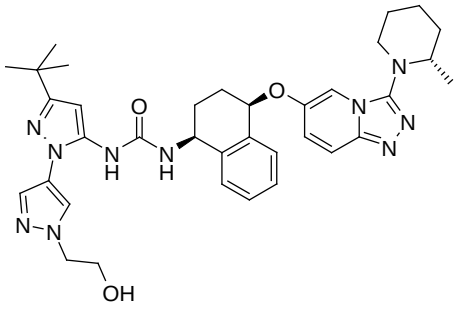


a. 1-{3-tert-butil-1'-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Intermediario 187a)



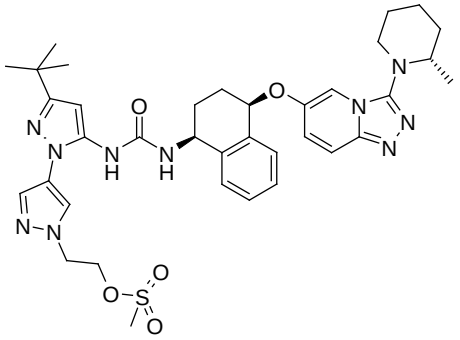
Una mezcla del Intermediario 81d (240 mg, 0,64 mmol), el Intermediario 108b (325 mg, 0,64 mmol) y DIPEA (221 µL, 1,27 mmol) en dioxano (6 mL) se agitó a 80 ºC durante la noche. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se particionó entre agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-10% MeOH en DCM para dar el compuesto del título (377 mg, 80%). LCMS (Método 4): Rt 3,48 min, m/z 737 [MH^+].

b. 1-[3-tert-butil-1'-(2-hidroxi-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea (Intermediario 187b)



A una solución del Intermediario 187a (377 mg, 0,51 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó p-toluensulfonato de piridinio (257 mg, 1,02 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 55 ºC durante 3 h. La mezcla resultante se volcó sobre agua y se agregó una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 3-10% MeOH en DCM, para dar el compuesto del título (250 mg, 75%). LCMS (Método 1): Rt 3,09 min, m/z 653 [MH^+].

c. 2-[3-tert-butil-5-(3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-ureido)-[1,4']bipirazolil-1'-il]-etiléster de ácido metansulfónico (Intermediario 187c)



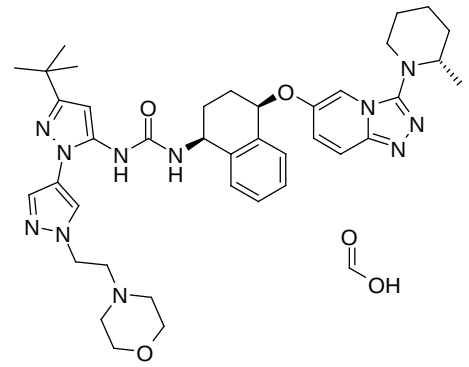
A una solución enfriada con un baño de hielo del Intermediario 187b (250 mg, 0,38 mmol) en DCM (4 mL) se agregó DIPEA (267 µL, 1,53 mmol) seguido por cloruro de metansulfonilo (60 µL, 0,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y luego se detuvo con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y las fases orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (cuantitativo). El producto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS (Método 4): Rt 3,25 min, m/z 732 [MH^+].

d. 1-[3-tert-butil-1'-(2-dimetilamino-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato (Ejemplo 187)

A una solución del Intermediario 187c (0,19 mmol) en THF (3 mL) se agregó dimetilamina (2M en MeOH, 1,9 mL, 3,8 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C en un vial sellado durante la noche. La mezcla de reacción cruda se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 0-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM seguido por purificación MDAP (Método 7), para dar el compuesto del título (46 mg, 33%). LCMS (Método 5): Rt 3,50 min, m/z 680 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d-$_6$-DMSO): 0,87 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,20 (9H, s), 1,43-1,51 (2H, m), 1,58-1,69 (2H, m), 1,70-1,88 (3H, m), 1,88-1,96 (1H, m), 1,96-2,12 (2H, m), 2,13 (6H, s), 2,63 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,87 (1H, ddd, J = 12,6, 9,1, 3,9 Hz), 3,12 (1H, dt, J = 12,1, 4,2 Hz), 4,16 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,80 (1H, td, J = 8,5, 5,8 Hz), 5,48 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,22 (1H, s), 7,12 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 9,9, 2,2 Hz), 7,21-7,26 (1H, m), 7,28-7,36 (3H, m), 7,58 (1H, s), 7,60 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,96 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,13 (1H, s).

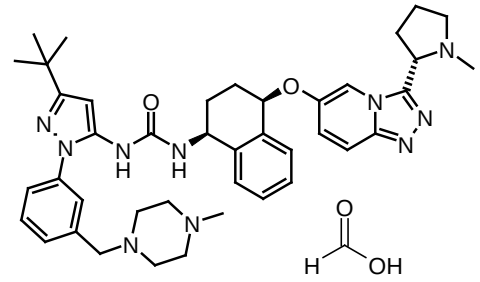
Ejemplo 188



1-[3-tert-butil-1'-(2-morfolin-4-il-etil)-1'H-[1,4']bipirazolil-5-il]-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato parcial

A una solución del Intermediario 187c (0,19 mmol) en THF (3 mL) se agregó morfolina (166 µL, 1,9 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción cruda se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC sobre sílice, usando un gradiente de 2,5-10% [NH_3 en MeOH 2M] en DCM seguido por purificación MDAP (Método 7), para dar el compuesto del título (49 mg, 35%). LCMS (Método 5): Rt 3,53 min, m/z 722 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 0,87 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,20 (9H, s), 1,43-1,51 (2H, m), 1,58-1,69 (2H, m), 1,70-1,88 (3H, m), 1,88-1,96 (1H, m), 1,96-2,12 (2H, m), 2,37 (4H, t, J = 4,5 Hz), 2,69 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,87 (1H, ddd, J = 12,6, 9,1, 3,9 Hz), 3,12 (1H, dt, J = 12,1, 4,2 Hz), 1H bajo solvente, 3,50 (4H, t, J = 4,6 Hz), 4,20 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,80 (1H, td, J = 8,5, 5,8 Hz), 5,48 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,22 (1H, s), 7,11 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 9,9, 2,2 Hz), 7,21-7,26 (1H, m), 7,28-7,35 (3H, m), 7,60 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,60 (1H, s), 7,66 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,96 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,12 (0,5H, s).

Ejemplo 189



1-{5-tert-butil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-3-{(1S,4R)-4-[3-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-urea, sal formiato

Una mezcla del Intermediario 149b (87 mg, 0,12 mmol) y 1-metilpiperazina (68 µL, 0,61 mmol) en THF (2 mL) se agitó a 60 ºC durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (5 mL) y se lavó con agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (5mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 5 mL) y se pasó a través de un separador de fases. El material filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante MDAP (Método 7) para dar el compuesto del título (23 mg, 27%). LCMS (Método 5): Rt 2,69 min, m/z 717,6 [MH^+]. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,28 (9H, s), 1,84-2,11 (6H, m), 2,13 (6H, br s), 2,15-2,26 (2H, m), 2,26-2,46 (8H, m), 3,13 (1H, m, oscurecido por agua), 3,50 (2H, s, oscurecido por agua), 3,99 (1H, t, J = 8,4 Hz), 4,82 (1H, m), 5,39 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,33 (1H, s), 7,06 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,24-7,48 (9H, m), 7,75 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,10 (1H, s), 8,19 (1,9H, br s), 8,24 (1H, d, J = 1,7 Hz).

Ensayos Biológicos

Ensayo de inhibición de enzima P38alfa

La actividad inhibidora de los compuestos se determinó usando un ensayo

Alphascreen® (Perkin Elmer) basado en actividad de quinasa. Las reacciones de quinasa consistieron en 25mM HEPES pH 7,5, 10mM $MgCl_2$, 100µM Na_3VO_4, 2mM DTT, 0,05mg/ml Tween 20, 100pM p38alfa (Invitrogen, PV3304), 1% DMSO y 0,3µg/ml proteína de fusión ATF-2 (New England Biolabs, 9224). Los compuestos se incubaron en dichas condiciones durante 2 horas, a 25ºC, antes de iniciar la actividad de la quinasa por agregado del ATP 250µM. Los volúmenes de reacción fueron de 20uL. Luego de 1hr a 25ºC, las reacciones se detuvieron por agregado de 10uL de HEPES 25mM a pH 7,5 que contenía EDTA 62,5mM, 0,05% de Triton X-100, 10% de BSA y 0,83ng/uL de anticuerpo anti-phospho-ATF2 (Abcam, ab28812). La detección se llevó a cabo midiendo la luminiscencia luego del agregado de recuentos Alphascreen Donor (Perkin Elmer 6765300) y recuentos Protein A Alphascreen Acceptor (Perkin Elmer 6760137), ambas hasta una concentración final de 20ug/ml. Los valores IC_{50} se determinaron a partir de las curvas de concentración-respuesta.

En la siguiente Tabla se muestran los resultados:

Ejemplo	**Inhibición de p38α**
1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129,	++++

130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 148, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 162, 163, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 176, 178, 181, 182, 183, 184, 185	
21	**+++**
32	**++**

En la tabla anterior, las potencias de unión a p38α (los valores IC_{50}) se indican de la siguiente manera: 7000-500nM '+'; 500-100nM '++'; 100-10nM '+++'; <10nM '++++'.

Ensayo de liberación de TNFα por PBMC estimulada por LPS

Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) de la sangre voluntarios humanos saludables usando una técnica estándar de centrifugación en gradiente de densidad. Se puso sangre citrada sobre Histopaque™ y se centrifugó. Las PBMCs se separaron de la interfaz del gradiente de densidad y se lavaron en solución salina amortiguadora de pH al fosfato (PBS). Las PBMCs se suspendieron en medio RPMI 1640 (sin suero), dispensado en una placa de 96 pocillos y se incubaron a 37ºC durante 3h en una incubadora humidificada. Luego de la incubación, se reemplazó el medio (por medio que contenía 1% de suero fetal bovino) y la placa se incubó a 37ºC, durante 1h, en presencia del compuesto de prueba o del vehículo apropiado. Luego se agregó a las células LPS (10ng/ml), o un vehículo apropiado como control, y la placa se retornó a la incubadora durante 18h. Se separaron los sobrenadantes libres de células y se corrieron ensayos de niveles de TNFα usando un conjunto de elementos ELISA de R&D Systems.

Se realizó una curva de dosis-respuesta para cada compuesto de prueba y se expresó el efecto del compuesto en cada experimento como inhibición porcentual de la liberación de TNFα de control. Se graficaron las curvas de dosis-respuesta y se determinó la potencia del compuesto (IC_{50}). Los compuestos se probaron en por lo menos tres experimentos separados.

En la siguiente Tabla se muestran los resultados:

Números de Ejemplo	**Inhibición de p38α**
3, 5, 8, 10, 12, 13, 15, 16, 18, 19, 20, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 92, 93, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 130	++++
1, 2, 11, 14, 21, 57, 94, 119, 129	+++
4, 7, 9, 22	++

En la tabla anterior, las potencias de p38α (los valores IC_{50}) se indican de la siguiente manera: >1000 nM '+'; 1000-100nM '++'; 100-10nM '+++'; <10nM '++++'. Todos los compuestos que se probaron mostraron unos valores IC_{50} <1000nM.

Modelo Pre-clínico de COPD en ratón – Inflamación pulmonar inducida por humo de tabaco.

En estudios previos se estableció que el número de células inflamatorias

recuperadas por lavaje bronquioalveolar (BAL) es significativamente elevada 24h después del final de cuatro exposiciones diarias consecutivas al humo de tabaco (TS). Este punto de tiempo se utilizó en los estudios que se informan en la presente.

Los protocolos para la exposición de ratones al TS, obteniendo un fluido de lavaje bronquioalveolar (BALF) y preparación de portaobjetos de citocentrifugación para el recuento diferencial de células son según se resume a continuación.

Exposición diaria de ratones a TS durante 4 días consecutivos

En este protocolo de exposición, los ratones se expusieron en grupos de 5 en cámaras individuales de policarbonato transparente (27 cm x 16 cm x 12 cm). El TS de los cigarrillos se dejó entrar a las cámaras de exposición con un caudal de 100 ml/min. Para minimizar cualquier problema potencial causado por la exposición repetida a un alto nivel de TS, la exposición de los ratones al TS se incrementó gradualmente durante el período de exposición a un máximo de 6 cigarrillos. El calendario de exposición que se utilizó durante los cuatro días fue el siguiente:

Día 1: 5 cigarrillos	(exposición de aproximadamente 25min)
Día 2: 7 cigarrillos	(exposición de aproximadamente 35min)
Día 3: 9 cigarrillos	(exposición de aproximadamente 45min)
Día 4: 9 cigarrillos	(exposición de aproximadamente 45min)

Un grupo adicional de ratones se expuso al aire sobre una base diaria durante períodos de tiempo equivalentes como control (sin Exposición al TS).

Análisis del lavaje bronquioalveolar (BAL)

El lavaje bronquioalveolar se llevó a cabo de la siguiente manera: la tráquea se encanuló usando una cánula de acero inoxidable de 10mm de longitud con un conector Luer. Como fluido de lavaje se utilizó una solución salina amortiguadora de pH al fosfato (PBS). Se instiló suavemente un volumen de 0,4ml y se extrajo 3 veces, usando

una jeringa de 1ml y luego se puso en un tubo Eppendorf y se mantuvo sobre hielo antes de las subsiguientes determinaciones.

Recuentos de células:

El fluido de lavaje se separó de las células por centrifugación y el sobrenadante se decantó y congeló para los análisis subsiguientes. El gránulo de células se resuspendió en un volumen conocido de PBS y el número total células se calculó contando una alícuota teñida (tinción de Turks) con un microscopio, usando un hemocitómetro.

Los recuentos diferenciales de células se llevaron a cabo de la siguiente manera:

El gránulo residual de células se diluyó a aproximadamente 10^5 células por ml. Se puso un volumen de 500µl en el embudo de un portaobjetos de citocentrifugación y se centrifugó durante 6min a 800rpm, RCF = 72,26 x g (Shandon Cytospin 3). El portaobjetos se secó al aire y se tiñó usando la tinción Wrights/Giemsa según las instrucciones. Cuando se secaron y una vez realizado un frotis, se llevó a cabo un recuento diferencial de células usando microscopía óptica. Se contaron aproximadamente cuatrocientas células mediante un operador no sesgado usando microscopía óptica. Las células se diferenciaron usando técnicas morfométricas estándar.

Tratamiento con Droga

Los roedores, tales como los ratones y las ratas respiran siempre por la nariz, por lo que la administración oral de los materiales de prueba (tales como los agentes terapéuticos) para la inhalación no producirá una buena exposición pulmonar. Como consecuencia, la administración de agentes terapéuticos en los pulmones de roedores generalmente se realiza por vía intranasal, intratraqueal o por inhalación, ya sea por exposición solo en la nariz o del cuerpo completo a un aerosol.

Los métodos de exposición solo en la nariz o de cuerpo completo a un aerosol utilizan grandes cantidades de material de prueba y generalmente se reservan para los estudios toxicológicos de inhalación en vez de los estudios de eficacia farmacológica más rutinarios. La administración intratraqueal es un método de administración muy eficiente, ya que casi todo el material de prueba se administra a los pulmones pero es una técnica invasiva. En particular para los estudios en ratones, también es técnicamente dificultosa ya que el diámetro de la tráquea es pequeño. La ruta intranasal es menos invasiva que la ruta intratraqueal y por lo tanto es particularmente apropiada para los estudios de dosificación repetitiva tales como el modelo descrito de cuatro días en ratones. Luego de la administración intranasal, se administra a los pulmones aproximadamente un 50% de la dosis administrada (Eiles JE, Williamson ED y Alpar HO. 1999, Int J Pharm, 189(1):75-9).

Como una ruta sustituta para la inhalación oral, los ratones se dosificaron intranasalmente con vehículo (tween 80 al 0,2% en solución salina) que contiene compuesto de prueba. Los grupos de ratones de control recibieron vehículo 1hr antes de ser expuestos al aire o al TS.

Gestión de datos y análisis estadístico:

Todos los resultados se presentaron como puntos de datos individuales para cada animal y se calculó el valor de la media para cada grupo. Como las pruebas de normalidad dieron positivas, los datos se sometieron a una prueba de análisis de variancia de una vía (ANOVA), seguida de una corrección de Bonferroni para múltiples comparaciones para probar las diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento. Un valor “p” < 0,05 se consideró estadísticamente significativo. Las inhibiciones porcentuales se calcularon automáticamente en hojas de cálculo de Excel para los datos de las células usando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de Inhibición} = \left(1 - \left(\frac{\text{Resultado del grupo de tratamiento} - \text{Resultado del grupo con aire}}{\text{Resultado del grupo con vehículo TS} - \text{Resultado del grupo con aire}}\right)\right) \times 100$$

Los datos de inhibición para otros parámetros se calcularon manualmente usando la fórmula anterior.

El Ejemplo 5 de la invención se probó en el modelo informado anteriormente y los resultados se informan aquí a continuación.

Como se ilustra en la Figura 1, el Ejemplo 5 inhibió significativamente el influjo de las células del BAL inducido por TS a 3, 30 o 100 μg/kg cuando se administró por la ruta intranasal. Se observaron descubrimientos similares con los neutrófilos del BAL (Figura 2). Los resultados demuestran un claro efecto antiinflamatorio en los pulmones de los ratones expuestos al TS.

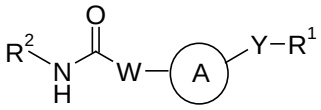
Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un gráfico que ilustra el efecto de la administración intranasal a ratones de laboratorio con vehículo (Tween 80 al 0,2% en solución salina), Ejemplo 5 (3 μg/kg), Ejemplo 5 (30 μg/kg) o Ejemplo 5 (100 μg/kg) sobre el número de células del BAL inducidas por el humo de tabaco 24 horas después de la exposición final.

La Figura 2 es un gráfico que ilustra el efecto de la administración intranasal a ratones de laboratorio con vehículo (Tween 80 al 0,2% en solución salina), Ejemplo 5 (3 μg/kg), Ejemplo 5 (30 μg/kg) o Ejemplo 5 (100 μg/kg) sobre el número de neutrófilos del BAL inducidos por el humo de tabaco 24 horas después de la exposición final.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

donde;

W es un heteroátomo seleccionado entre N o O, donde N está sustituido con hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o C_3-C_5 cicloalquilo;

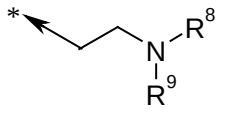
Y se selecciona entre el grupo que consiste en: un grupo -$S(O)_p$- donde **p** es 0, 1 o 2; un grupo -$O(CR^3R^4)_n$-; un grupo -$(CR^5R^6)_n$-; un grupo -NR^7-; un grupo -OC(O)-; un grupo -OC(O)NH-; y un grupo -OC(O)O-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno, flúor o C_1-C_6 alquilo, o, respectivamente, **R^3** y **R^4**, o **R^5** y **R^6** pueden formar junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos un anillo carbocíclico monocíclico saturado de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_6 alquilo, hidroxilo o halo;

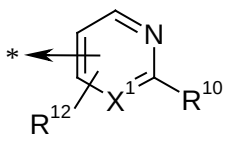
n es 0, 1, 2 o 3;

R^7 es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_3-C_7 cicloalquilo, donde dichos C_1-C_6 alquilo o C_3-C_7 cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_3 alquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, hidroxilo, ciano o halo;

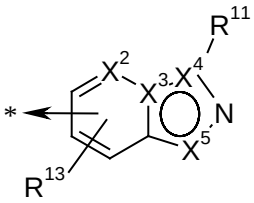
R^1 es un grupo seleccionado entre (IIa) - (IIc):



(IIa)



(IIb)



(IIc)

R^8 y **R^9** son en forma independiente entre sí hidrógeno o C_1-C_6 alquilo, o R^8 y R^9 pueden formar junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un sistema de anillos monocíclico o bicíclico fusionado o espiro saturado de 5-11 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es oxígeno o nitrógeno, donde dicho átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con C_1-C_6 alquilo; donde dichos grupos C_1-C_6 alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_6 alquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, hidroxilo o halo;

X^1, X^2, X^3, X^4 y **X^5** son en forma independiente entre sí un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, un grupo -(CH)- o un grupo -NH-; de manera que cada combinación de los mismos forma un sistema de anillos aromático;

R^{10} se selecciona entre un grupo que consiste en: hidrógeno, -CN, -NR^AR^B, -$N(R^C)$(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)$(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -(C_1-C_6alquilen)-NR^AR^B, -(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -O-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -O-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -S-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -S-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)$C(O)-(C_1-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)$C(O)-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -C(O)$N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -C(O)$N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -C(O)$N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-OR^D, -C(O)$N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -$N(R^C)$C(O)NR^AR^B, -C(O)NR^AR^B, -$N(R^C)$C(O)$N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)$C(O)$N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -(C_2-C_6alquilen)-OR^D, -(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -O-(C_2-C_6alquilen)-OR^D, -O-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -S-(C_2-C_6alquilen)-OR^D, -S-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_1-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-OR^D, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_2-C_6alquilen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -

$S(O)_2N(R^AR^B)$, $-N(R^C)S(O)_2R^D$, $-N(R^C)C(O)R^C$, $-OR^C$, $-SR^C$, $-(C_3$-C_7heterocicloalquilo), $(C_5$-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6alquilo), (C_5-C_7heterocicloalquil)(C_3-C_6cicloalquilo)-, y C_3-C_7 heterocicloalquilcarbonilo; donde cualquiera de dichos C_1-C_6alquilo, C_3-C_6cicloalquilo, -(C_1-C_6alquilen)- -(C_2-C_6alquileno)-, -(C_3-C_7cicloalquileno)-, -(C_3-C_7heterocicloalquilo), (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6 alquilo), (C_5-C_7 heterocicloalquil)-(C_3-C_6 cicloalquilo) y (C_3-C_7heterocicloalquil)carbonilo de los grupos que se han enumerado puede estar opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, hidroxilo o halo;

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

hidrógeno; -CN; C_1-C_6 alquilo, el cual está sustituido con un grupo seleccionado entre -CN, $-OR^C$, $-SR^C$, halo; C_3-C_6cicloalquilo, el cual está sustituido con un grupo seleccionado entre C_1-C_4 alquilo, -CN, $-OR^C$, $-SR^D$, halo; $-NR^AR^B$, $-N(R^C)$(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, $-N(R^C)$(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -(C_1-C_6alquilen)-NR^AR^B, -(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -O-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -O-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -S-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -S-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, $-N(R^C)C(O)$-(C_1-C_6alquilen)-NR^AR^B, $-N(R^C)C(O)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, $-C(O)N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, $-C(O)N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, $-C(O)N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-OR^D, $-C(O)N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, $-N(R^C)C(O)N(R^AR^B)$, $-C(O)N(R^AR^B)$, $-N(R^C)C(O)N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, $-N(R^C)C(O)N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -O-(C_2-C_6alquilen)-OR^D, -O-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -S-(C_2-C_6alquilen)-OR^D, -S-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, $-N(R^C)S(O)_2$-(C_1-C_6alquilen)-NR^AR^B, $-N(R^C)S(O)_2$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, $-S(O)_2N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, $-S(O)_2N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, $-S(O)_2N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-OR^D, $-S(O)_2N(R^C)$-(C_3-

C_7cicloalquilen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_2-C_6alquilen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$ (C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -$S(O)_2N(R^AR^B)$, -$N(R^C)S(O)_2R^D$, -$N(R^C)C(O)R^C$, OR^C, SR^C, -(C_3-C_7heterocicloalquilo), (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6alquilo), (C_5-C_7heterocicloalquil)(C_3-C_6cicloalquilo) y (C_3-C_7 heterocicloalquil)carbonilo, donde cualquiera de dichos C_1-C_6alquilo, C_3-C_6cicloalquilo, -(C_1-C_6alquilen)- -(C_2-C_6alquileno)-, -(C_3-C_7cicloalquileno)-, -(C_3-C_7heterocicloalquilo), (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6 alquilo), (C_5-C_7 heterocicloalquil)-(C_3-C_6 cicloalquilo) y (C_3-C_7heterocicloalquil)carbonilo de los grupos que se han enumerado puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos $\mathbf{R^{25}}$ que se seleccionan en forma independiente de la lista que consiste en: C_1-C_6 alquilo, (C_1-C_3) haloalquilo, (C_1-C_4)hidroxialquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, hidroxilo y halo; o

$\mathbf{R^{11}}$ está unido a X^4 y es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, donde dichos fenilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros están sustituidos con un grupo seleccionado de la lista que consiste en: C_1-C_6 alquilo, el cual está sustituido con un grupo -CN; C_3-C_6 cicloalquilo, el cual está sustituido con un grupo seleccionado entre: -CN, -OR^C, -SR^C o halo; -$N(R^C)$(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)$(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -(C_1-C_6alquilen)-NR^AR^B, -(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -O-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -S-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -S-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)C(O)$-(C_1-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)C(O)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -$C(O)N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$C(O)N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -$C(O)N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-OR^D, -$C(O)N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -$N(R^C)C(O)N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)C(O)N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -O-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -S-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_1-C_6alquilen)-NR^AR^B,

-$N(R^C)S(O)_2$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-OR^D, -$S(O)_2N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_2-C_6alquilen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2$-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^D, -$N(R^C)S(O)_2R^D$, -(C_3-C_7heterocicloalquilo), (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6alquilo), (C_5-C_7heterocicloalquil)(C_3-C_6cicloalquilo) y (C_3-C_7heterocicloalquil)carbonilo, donde cualquiera de dichos C_1-C_6alquilo, C_3-C_6cicloalquilo, -(C_1-C_6alquilen)- -(C_2-C_6alquileno)-, -(C_3-C_7cicloalquileno)-, -(C_3-C_7heterocicloalquilo), (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6 alquilo), (C_5-C_7 heterocicloalquil)-(C_3-C_6 cicloalquilo) y (C_3-C_7heterocicloalquil)carbonilo de los grupos que se han enumerado puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos $\mathbf{R^{25}}$ que se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en: C_1-C_6alquilo, (C_1-C_3) haloalquilo, (C_1-C_4)hidroxialquilo, C_3-C_7cicloalquilo, hidroxilo y halo;

$\mathbf{R^A}$ y $\mathbf{R^B}$ son en cada caso en forma independiente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o C_3-C_7 cicloalquilo, donde dichos C_1-C_6 alquilo y C_3-C_7 cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_3 alquilo, C_3-C_7cicloalquilo, -OR^D, -CN o halo; de manera alternativa, R^A y R^B, pueden formar junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un sistema de anillos heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -OR^D, -CN, halo, C_1-C_6 alquilo o C_3-C_7 cicloalquilo, donde dichos C_1-C_6 alquilo y C_3-C_7 cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_3 alquilo, C_3-C_7cicloalquilo, -OR^D, -CN o halo; y donde dicho anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es oxígeno o nitrógeno, donde dicho

átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo, donde cualquiera de dichos C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, -OR^D, -CN, o halo; y/o R^A y R^B pueden estar unidos a un átomo de carbono del grupo -(C_1-C_6alquileno)-, -(C_2-C_6alquileno)- o -(C_3-C_7cicloalquilen)- del grupo unido al nitrógeno al cual se conectan para formar un ciclo saturado de hasta 6 átomos del anillo;

R^C es en cada caso en forma independiente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo, donde dichos C_1-C_6 alquilo y C_3-C_6 cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_3 alquilo, -OR^D, -CN o halo;

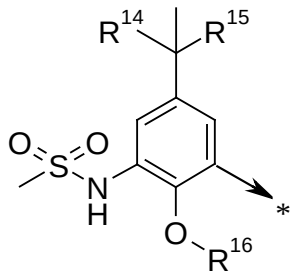
R^D es en cada caso en forma independiente hidrógeno, -CH_3 o -C_2H_5;

R^{12} y **R^{13}** son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, o halógeno;

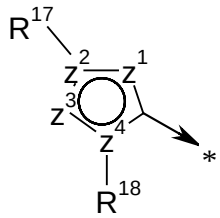
A es un radical cicloalquileno divalente con 5, 6 o 7 átomos del anillo; donde dicho anillo cicloalquileno está unido a W y Y, y está fusionado al anillo fenilo o a un anillo heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos del anillo, donde dichos anillos fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos R^{24};

R^{24} se selecciona en forma independiente en cada caso entre el grupo que consiste en: C_1-C_6 alquilo, halógeno y ciano;

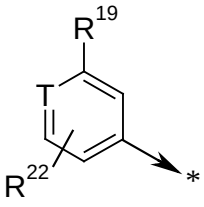
R^2 es un radical de fórmula (IIIa), (IIIb), (IIIc), o (IIId):



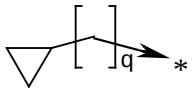
(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)



(IIId)

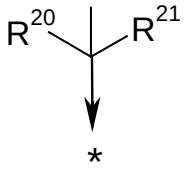
donde

R^{14} se selecciona entre el grupo que consiste en: -F, -CH_3, -C_2H_5, -CH_2OH, -CH_2OMe, -CF_2CF_3, -CH_2SCH_3, -SCH_3 y -SC_2H_5;

R^{15} y **R^{16}** son en forma independiente -CH_3 o -C_2H_5;

R^{17} se selecciona entre el grupo que consiste en: par electrónico libre, hidrógeno, -CF_3, -NR^ER^F, -(C_3-C_7cicloalquilo), -(C_3-C_7heterocicloalquilo), arilo o heteroarilo donde cualquiera de dichos –(C_3-C_7cicloalquilo), -(C_3-C_7heterocicloalquilo), arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, o halo; o

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



(IV)

donde

R^{20} se selecciona entre el grupo que consiste en: -F, -CH_3, -C_2H_5, -CH_2OH, -CH_2OMe, -CF_2CF_3, -CH_2SCH_3, -SCH_3 y -SC_2H_5;

R^{21} es -CH_3 o -C_2H_5;

o

R^{20} y **R^{21}** como se define precedentemente pueden formar junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos un anillo monocíclico saturado de 3-7 miembros;

R^E y **R^F** son en forma independiente entre sí C_1-C_6 alquilo, opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_3 alquilo, -OR^G, -CN o halo; de manera alternativa, R^E y R^F pueden formar junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un sistema de anillos heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros

que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -OR^G, -CN, halo, C_1-C_6 alquilo o C_3-C_7 cicloalquilo, donde dichos C_1-C_6 alquilo y C_3-C_7 cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_3 alquilo, C_3-C_7cicloalquilo, -OR^G, -CN o halo; y donde dicho anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es oxígeno o nitrógeno, donde dicho átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo, donde cualquiera de dichos C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_6 alquilo o C_3-C_7 cicloalquilo;

R^G es hidrógeno, -CH_3 o -C_2H_5;

R^{18} se selecciona entre el grupo que consiste en: par electrónico libre, hidrógeno, arilo, heteroarilo, -(C_1-C_6alquilo), -(C_3-C_7cicloalquilo), -(C_3-C_7heterocicloalquilo), (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6alquilo) y (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_3-C_6 cicloalquilo), donde cualquiera de dichos arilo, heteroarilo, -(C_1-C_6alquilo), -(C_3-C_7cicloalquilo), -(C_3-C_7heterocicloalquilo), (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6alquilo) y (C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_3-C_6 cicloalquilo) puede estar opcionalmente sustituido con un grupo -CN, -OH, halo, -$COOR^M$, C_1-C_6alquilo, C_3-C_6cicloalquilo, -O-(C_1-C_6alquilo), -O-(C_3-C_6cicloalquilo), -S-(C_1-C_6alquilo), -S-(C_3-C_6cicloalquilo), -NR^HR^J, -$N(R^L)$(C_2-C_6alquilen)-NR^HR^J, -$N(R^L)$(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J, -(C_1-C_6alquilen)-NR^HR^J, -(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J, -O-(C_2-C_6alquilen)-NR^HR^J, -O-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J, -S-(C_2-C_6alquilen)-NR^HR^J, -S-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J, -$N(R^L)$C(O)-(C_1-C_6alquilen)-NR^HR^J, -$N(R^L)$C(O)-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J, -C(O)$N(R^L)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^HR^J, -C(O)$N(R^L)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J, -C(O)$N(R^L)$-(C_2-C_6alquilen)-OR^M, -C(O)$N(R^L)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-

OR^M, $-N(R^L)C(O)N(R^HR^J)$, $-C(O)N(R^HR^J)$, $-N(R^L)C(O)N(R^L)-(C_2-C_6alquilen)-NR^HR^J$, $-N(R^L)C(O)N(R^L)-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J$, $-O-(C_2-C_6alquilen)-OR^M$, $-O-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^M$, $-S-(C_2-C_6alquilen)-OR^M$, $-S-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^M$, $-N(R^L)S(O)_2-(C_1-C_6alquilen)-NR^HR^J$, $-N(R^L)S(O)_2-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J$, $-S(O)_2N(R^L)-(C_2-C_6alquilen)-NR^HR^J$, $-S(O)_2N(R^L)-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^HR^J$, $-S(O)_2N(R^L)-(C_2-C_6alquilen)-OR^M$, $-S(O)_2N(R^L)-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^M$, $-N(R^L)S(O)_2-(C_2-C_6alquilen)-OR^M$, $-N(R^L)S(O)_2-(C_3-C_7cicloalquilen)-OR^M$, $-S(O)_2N(R^HR^J)$, $-N(R^L)S(O)_2R^L$, $-N(R^L)C(O)R^L$, OR^L, SR^L, $-(C_3-C_7heterocicloalquilo)$, $(C_5-C_7heterocicloalquil)-(C_1-C_6$ alquilo) y $(C_5-C_7$ heterocicloalquil)-$(C_3-C_6$ cicloalquilo), donde cualquiera de dichos C_1-C_6alquilo, C_3-C_6cicloalquilo, $-(C_1-C_6$alquilen)- $-(C_2-C_6$alquileno)-, $-(C_3-C_7$cicloalquileno)-, $-(C_3-C_7$heterocicloalquilo), $(C_5-C_7$heterocicloalquil)-$(C_1-C_6$ alquilo) y $(C_5-C_7$ heterocicloalquil)-$(C_3-C_6$ cicloalquilo) de los grupos que se han enumerado puede estar opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, $-OR^L$ o halo;

$\mathbf{R^H}$ y $\mathbf{R^J}$, son en cada caso en forma independiente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo, donde dichos C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_3 alquilo, $-OR^M$, CN o halo;

de manera alternativa, R^H y R^J también pueden formar junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un sistema de anillos heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos $-OR^M$, -CN, halo, C_1-C_6 alquilo o C_3-C_7 cicloalquilo, donde dichos C_1-C_6 alquilo y C_3-C_7 cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_3 alquilo, C_3-C_7cicloalquilo, $-OR^M$, CN o halo; y donde el anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado de 5-11 miembros contiene opcionalmente un

heteroátomo adicional que es oxígeno o nitrógeno, donde dicho átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo, donde cualquiera de dichos C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, -OR^M, CN, o halo;

y/o R^H y R^J pueden estar unidos a un átomo de carbono del grupo -(C_1-C_6alquileno)-, -(C_2-C_6alquileno)- o -(C_3-C_7cicloalquilen)- del grupo unido al nitrógeno al cual se conectan para formar un ciclo saturado de hasta 6 átomos del anillo;

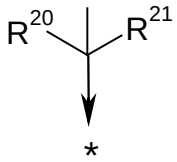
$\mathbf{R^L}$ es en cada caso en forma independiente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo, donde dichos C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo C_1-C_3 alquilo, -OR^M, -CN o halo;

$\mathbf{R^M}$ es en cada caso en forma independiente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo, donde dichos C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo hidroxilo, -CN o halo;

$\mathbf{z^1}$, $\mathbf{z^2}$, $\mathbf{z^3}$, y $\mathbf{z^4}$ se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en: C, N, S, O, un grupo -CH-, y un grupo -NH-, en una combinación tal que el anillo formado resultante es un sistema aromático;

$\mathbf{R^{19}}$ se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -CF_3, -NR^ER^F, -(C_3-C_7cicloalquilo), -(C_3-C_7heterocicloalquilo), arilo o heteroarilo donde cualquiera de dichos -(C_3-C_7cicloalquilo), -(C_3-C_7heterocicloalquilo), arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, o halo; o

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



(V)

donde R^{20}, R^{21}, R^E y R^F son como se ha definido;

T es -N= o -CR^{23}=;

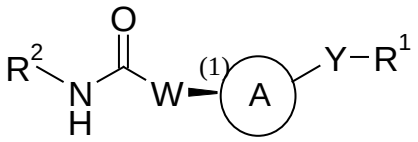
R^{23} es H, halo, -CH_3, o -CN;

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

q es 0, 1, 2 o 3;

con la condición de que cuando Y es un grupo -$O(CR^3R^4)_n$-, n es 1 y R^{10} es -NR^AR^B, -$N(R^C)C(O)$-(C_1-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)C(O)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)C(O)N(R^AR^B)$, -$N(R^C)C(O)N(R^C)$-(C_2-C_6alquilen)-NR^AR^B, -$N(R^C)C(O)N(R^C)$-(C_3-C_7cicloalquilen)-NR^AR^B, o -$N(R^C)C(O)R^C$, entonces X_1 es nitrógeno.

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE es un compuesto de fórmula (Ia) donde el carbono estereogénico en la unidad cicloalquileno del anillo A que está unido al grupo W y se identifica con el número (1) a continuación, posee la configuración absoluta que se representa a continuación:

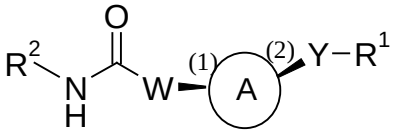


(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, CARACTERIZADO PORQUE es un compuesto de fórmula (Ib) donde los carbonos estereogénicos en la unidad cicloalquileno del anillo A que están unidos

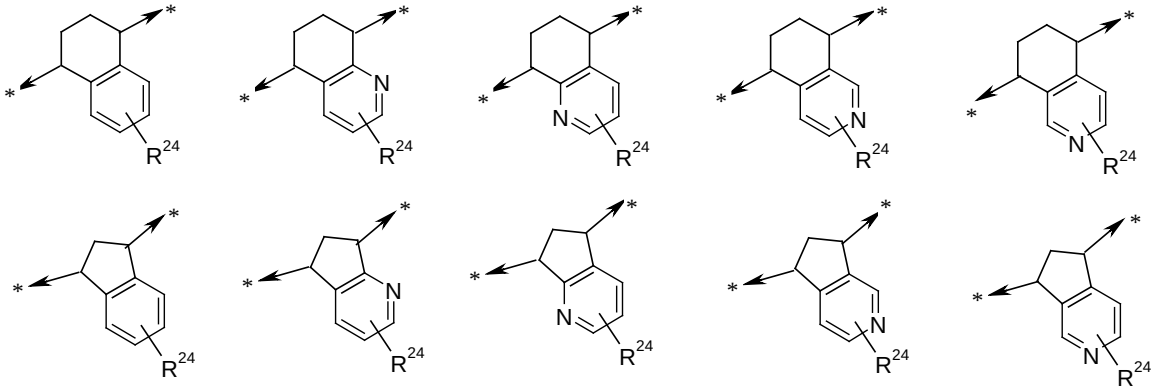
al grupo W y Y y se identifican, respectivamente, con los números (1) y (2) a continuación, poseen la configuración absoluta que se representa a continuación:



(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 CARACTERIZADO PORQUE A es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en:



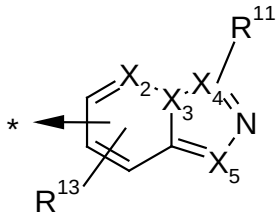
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 CARACTERIZADO PORQUE W es NH o O, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 CARACTERIZADO PORQUE Y es $–S(O)_p$-, un grupo -$O(CR^3R^4)_n$-, -$(CR^5R^6)_n$-, o un grupo -NR^7-; p es cero y n es 0, 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las

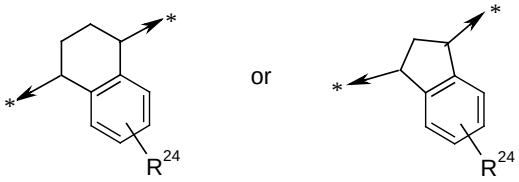
reivindicaciones 1 a 6, CARACTERIZADO PORQUE R^1 es un grupo de fórmula (IIc):



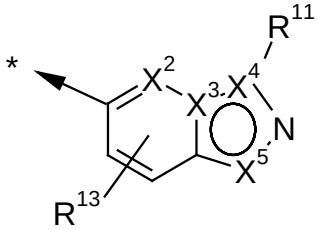
(IIc)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADO PORQUE W es NH, Y es un grupo $-O(CR^3R^4)_n-$ y n es 0, A es un grupo:



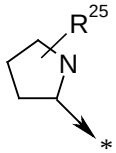
donde R^1 es un grupo de fórmula (IIca) como se ha definido que se conecta al grupo Y a través del carbono adyacente a X^2



(IIca)

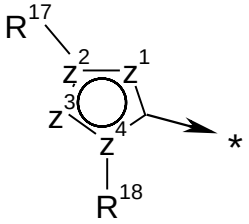
Y donde X^4 es un átomo de carbono, X^5 es un átomo de nitrógeno, X^3 es un átomo de nitrógeno y X^2 es un grupo -CH-, y R^{13} es hidrógeno;

donde $\mathbf{R^{11}}$ es un grupo:



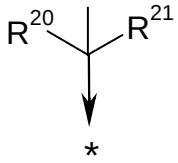
donde **R^{25}** opcionalmente está presente y representa uno, dos o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente de la lista que consiste en: C_1-C_6 alquilo, (C_1-C_3) haloalquilo, (C_1-C_4)hidroxialquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, hidroxilo y halo; y donde el asterisco representa el punto de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

donde R^2 es un radical de fórmula (IIIb):



(IIIb) ;

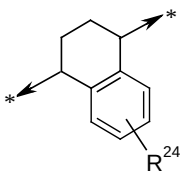
donde **z^1** = -CH-, **z^2**= C, **z^3** y **z^4** son N y R^{17} es un grupo de fórmula general (IV)



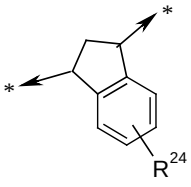
(IV)

y donde R^{20} es -CH_3 o -CH_2OH, y R^{21} es -CH_3.

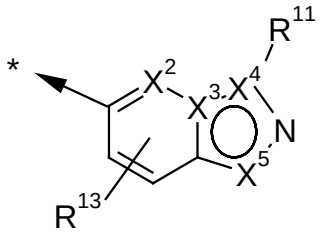
9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADO PORQUE W es NH, Y es un grupo -$O(CR^3R^4)_n$- y n es 0, A es un grupo:



o



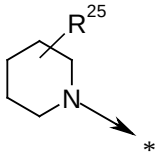
donde R^1 es un grupo de fórmula (IIca) como se ha definido que se conecta al grupo Y a través del carbono adyacente a X^2



(IIca)

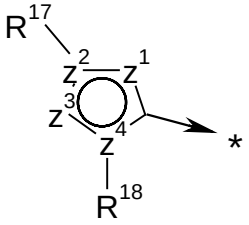
y donde X^4 es un átomo de carbono, X^5 es un átomo de nitrógeno, X^3 es un átomo de nitrógeno y X^2 es un grupo -CH-, y R^{13} es hidrógeno;

donde $\mathbf{R^{11}}$ es un grupo:



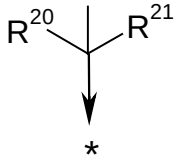
donde $\mathbf{R^{25}}$ opcionalmente está presente y representa uno, dos o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente de la lista que consiste en: C_1-C_6 alquilo, (C_1-C_3) haloalquilo, (C_1-C_4)hidroxialquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, hidroxilo y halo; y donde el asterisco representa el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

donde R^2 es un radical de fórmula (IIIb):



(IIIb) ;

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



(IV)

Y donde R^{20} es $-CH_3$ o $-CH_2OH$, y R^{21} es $-CH_3$.

10. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un compuesto según se reivindica en cualquiera de las precedentes reivindicaciones 1 a 9, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

11. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 CARACTERIZADO PORQUE es para utilizar en el tratamiento de enfermedades o condiciones que se benefician de la inhibición de la actividad de la MAP quinasa p38.

12. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 CARACTERIZADOS PORQUE son para utilizar en el tratamiento de enfermedades o condiciones que se benefician de la inhibición de la actividad de la MAP quinasa p38 de acuerdo con la reivindicación 11 donde las enfermedades o condiciones son neumonía eosinofílica crónica, asma, COPD, síndrome de angustia respiratoria en adultos (ARDS), exacerbación de la hiper-reactividad de las vías respiratorias como consecuencia de terapia con otra droga o enfermedad de las vías respiratorias asociada con hipertensión pulmonar.

13. Un método para tratar en un sujeto humano enfermedades o condiciones que se benefician de la inhibición de la actividad de la MAP quinasa p38 CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho sujeto que lo necesita un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

14. Un método de acuerdo con la reivindicación 13, CARACTERIZADO PORQUE la enfermedad o condición es neumonía eosinofílica crónica, asma, COPD, síndrome de angustia respiratoria en adultos (ARDS), exacerbación de la hiper-reactividad de las vías respiratorias como consecuencia de terapia con otra droga o enfermedad de las vías respiratorias asociada con hipertensión pulmonar.

15. El uso de un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 CARACTERIZADO PORQUE es en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o condiciones que se benefician de la inhibición de la actividad de la MAP quinasa p38.

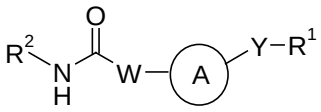
16. El uso de acuerdo con la reivindicación 15 CARACTERIZADO PORQUE la enfermedad o condición es neumonía eosinofílica crónica, asma, COPD, síndrome de angustia respiratoria en adultos (ARDS), exacerbación de la hiper-reactividad de las vías respiratorias como consecuencia de terapia con otra droga o enfermedad de las vías respiratorias asociada con hipertensión pulmonar.

P.P. CHIESI FARMACEUTICI S.PA.

RESUMEN

INHIBIDORES DE QUINASA

Los compuestos de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

donde R^2, W, A, Y, y R^1 tienen los valores definidos en la memoria descriptiva, que son inhibidores de la p38 MAPK, útiles como agentes antiinflamatorios en el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio, entre otras.

FIGURAS

Fig. 1

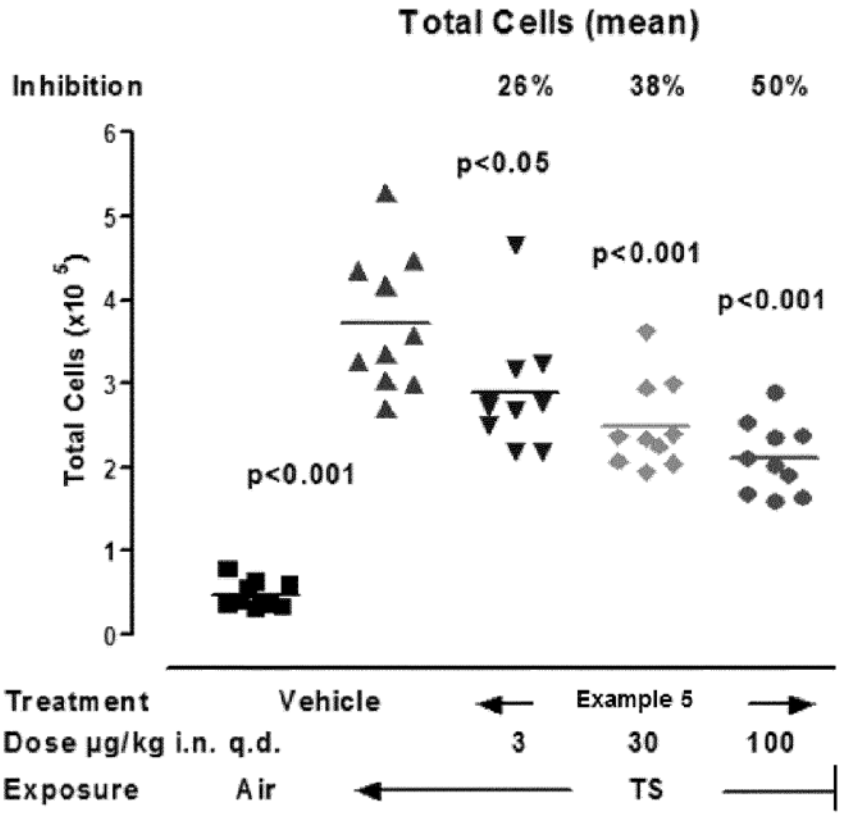
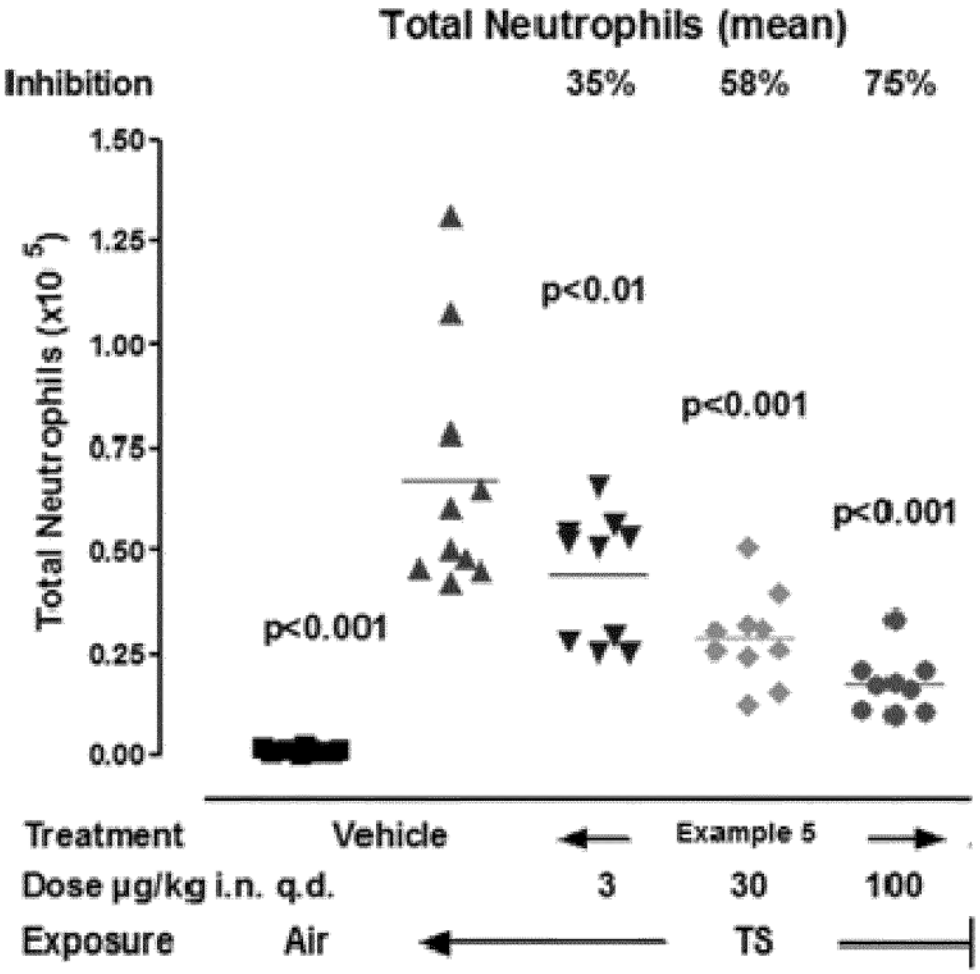


Fig. 2


Total Neutrophils (mean)
Inhibition
35%
58%
75%
Total Neutrophils (x10 5)
1.50
1.25
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
p<0.001
p<0.01
p<0.001
p<0.001
Treatment
Vehicle
Example 5
Dose µg/kg i.n. q.d.
3
30
100
Exposure
Air
TS

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
13 June 2013 (13.06.2013)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2013/083604 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) *C07D 403/12* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) *C07D 519/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2012/074446

(22) International Filing Date:
5 December 2012 (05.12.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
11192871.9 9 December 2011 (09.12.2011) EP
12187931.6 10 October 2012 (10.10.2012) EP

(71) Applicant: **CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.** [IT/IT]; Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT).

(72) Inventors: **VAN NIEL, Monique Bodil**; c/o Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT). **RAY, Nicholas Charles**; c/o Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT). **ALCARAZ, Lilian**; c/o Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT). **PANCHAL, Terry Aaron**; c/o Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT). **JENNINGS, Andrew Stephen Robert**; c/o Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT). **ARMANI, Elisabetta**; c/o Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT). **CRIDLAND, Andrew Peter**; c/o Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT). **HURLEY, Christopher**; c/o Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT).

(74) Agent: **MINOJA, Fabrizio**; Bianchetti Bracco Minoja S.r.l., Via Plinio, 63, I-20129 Milano (IT).

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

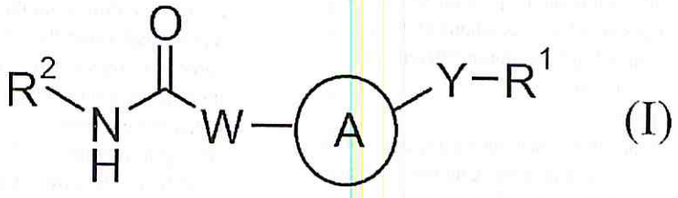
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,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

Published:

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

WO 2013/083604 A1

(54) Title: KINASE INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: Compounds of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof: formula (I) wherein R^2, W, A, Y and R^1 are as defined in the specification, are p38 MAPK inhibitors, useful as anti-inflammatory agents in the treatment of, *inter alia*, diseases of the respiratory tract.

PATENT COOPERATION TREATY PCT/EP2012/074446

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

MINOJA, Fabrizio
Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.
Via Plinio, 63
I-20129 Milano
ITALIE

Date of mailing *(day/month/year)*
05 July 2013 (05.07.2013)

Applicant's or agent's file reference
SCB 1455 PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2012/074446

International filing date *(day/month/year)*
05 December 2012 (05.12.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

HURLEY, Cristopher
c/o Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo, 26/A
I-43100 Parma
Italy

State of Nationality:
State of Residence:
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

HURLEY, Christopher
c/o Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo, 26/A
I-43100 Parma
Italy

State of Nationality:
State of Residence:
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 75

Authorized officer
Takeuchi Junko
e-mail pt05.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 05

P 283

Clarke, Modet & Co. Colombia Ltda.

PROPIEDAD INDUSTRIAL y DERECHOS DE AUTOR
Apartado Aereo 92397
Santafe de Bogotá, Colombia

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) caracter de representante(s) legales de
CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de
ITALIA

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en
VIA PALERMO, 26/A, Parma, Italia

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Santa Fé de Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias; cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. Tambien podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella) .
5) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
6) Ratificar o no la agencia oficiosa.
7) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciaoles, sustituir el presente poder y revocar las sustitucio-nes que hicieren.

Dado y firmado en

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of CHIESI FARMACEUTICI S.P

an organization existing under the laws of Italy

and in present execution of its business activity, domiciled at

Via Palermo, 26/A - PARMA, Italy

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Santa Fé de Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Desings, vegetal varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, extensions, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or extentions, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above- mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtention or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
5) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
6) To ratify or not the officious agency.
7) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such sustitutions.

Granted and signed at Parma (Italy)

234

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, Mexico y Venezuela)

A los dias del mes de de , el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado _____ _____ firmó de su puño y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su caracter e_____ de la persona jurídica _____ _____

4. La citada persona jurídica con sede en _____ _____está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. El otorgante tiene efectivamente la representación que obstenta, que esta es legitima y que está facultado para otorgar este poder.

6. las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

_____
Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los dias del mes de de , el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____ _____ firmó en su presencia el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

_____
Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás paises el Señor Consul de Colombia o ante quien se otorgue,debe expedir una certificacion dejando constancia 1) de la existencia

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 31st day of January 2000 the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. PAOLO CHIESI
(name of the person who signs the power of attorney)

of legal age and domiciled in Parma, Via Palermo n. 26 set his hand on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of Vice President of the juridical person Administrator _____

4. The mentioned juridical person with place of business in Parma, Via Palermo n. 26 is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in f act the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.

Giulio Alvisi
Notary Public

GIULIO FU GIORGIO NOTAIO IN PARMA

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this day of the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. _____
(name of the peson who signs the Power of Attorney)

of legal age and domiciled at _____ _____ signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

_____
Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished , 3) that the

Yo, **DILIA RODRÍGUEZ D´ALEMAN**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, Colombia, atentamente informo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ**, domiciliada en Bogotá, identificada con la Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 y portadora de la tarjeta profesional No. 147.463 del CSJ, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.

Señor Superintendente,

DILIA RODRIGUEZ D´ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
TP 20824 CSJ

Acepto sustitución

SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ
C.C. No. 22.468.787
TP 147463 CSJ


PRESENTACION PERSONAL
El anterior escrito fue presentado ante el
NOTARIO ONCE (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.
personalmente por
quien exhibió la c.c.
y Tarjeta Profesional No.
C.S.J.
Firma
Fecha
20 SEP 2013
Nelson J. Sánchez García
NOTARIO (E)
REPÚBLICA DE COLOMBIA
Nelson J. Sánchez García
Notario (E)
DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0046935

Bogotá D.C., Mayo 05 de 2014 - 16:33:04

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 83.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596597584	05/05/2014	82.315.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

==========

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

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

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0055473

Bogotá D.C., Mayo 27 de 2014 - 08:26:39

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	16925	12/02/2014		31.000.00
RECIBO DE CA	999999999	16927	12/02/2014		31.000.00
RECIBO DE CA	999999999	36070	03/04/2014		494.000.00
RECIBO DE CA	999999999	36071	03/04/2014		494.000.00
RECIBO DE CA	999999999	36076	03/04/2014		212.000.00
RECIBO DE CA	999999999	36077	03/04/2014		212.000.00
RECIBO DE CA	999999999	47059	05/05/2014		464.000.00
RECIBO DE CA	999999999	47060	05/05/2014		464.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
6	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	186.000.00
				$186.000.00

==========

SON: **CIENTO OCHENTA Y SEIS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____