

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 520 647**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2011 E 11791543 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.09.2014 EP 2649070**

54 Título: **Compuestos de triazolopiridina**

30 Prioridad:

07.12.2010 EP 10194014

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

11.11.2014

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse, 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

FLOHR, ALEXANDER;
GOBBI, LUCA;
GROEBKE ZBINDEN, KATRIN;
KOERNER, MATTHIAS y
PETERS, JENS-UWE

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

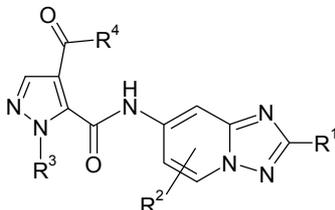
ES 2 520 647 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de triazolopiridina

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de triazolopiridina de la fórmula (I)



(I)

5

en la que:

R¹ es halógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, -C(O)-NR⁹R¹⁰, arilo, heteroarilo o NR⁷R⁸, dichos arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos por 1 - 3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, haloalquilo inferior y haloalcoxi inferior;

10

R² es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior o (alcoxi inferior)-alquilo inferior;

R³ es hidrógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior o (alcoxi inferior)-alquilo inferior;

15

R⁴ es hidroxilo, alcoxi inferior o NR⁵R⁶;

R⁵ y R⁶ son con independencia hidrógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, cicloalquilo o heterociclilo, o R⁵ y/o R⁶ son alquilo inferior sustituido por un sustituyente elegido entre el grupo formado por heteroarilo, (alquilo inferior)-heteroarilo y alcoxi inferior-C(O)- o

20

R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo, biciclo-heterociclilo o espiro-heterociclilo, dicho heterociclilo puede estar sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, haloalquilo inferior y oxo;

R⁷ y R⁸ son con independencia hidrógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior o cicloalquilo o

25

R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido por un sustituyente elegido entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno y oxo; y

R⁹ y R¹⁰ son con independencia hidrógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior o (alcoxi inferior)-alquilo inferior,

30

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La invención se refiere además a un proceso para la obtención de los compuestos anteriores, a preparaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos así como al uso de estos compuestos para la producción de preparaciones farmacéuticas.

35

La esquizofrenia es una enfermedad neurológica devastadora y progresiva, caracterizada por síntomas positivos episódicos, tales como delirios, alucinaciones, trastornos mentales y psicosis y síntomas negativos persistentes, por ejemplo afecto plano, trastornos de atención y retiro de la vida social y trastornos cognitivos (Lewis, D.A. y Lieberman, J.A., *Neuron* **28**, 325-33, 2000). Durante décadas, la investigación se ha centrado en la hipótesis de la "hiperactividad dopaminérgica" que ha conducido a acciones terapéuticas que incluyen el bloqueo del sistema dopaminérgico (Vandenberg, R.J. y Aubrey, K.R., *Exp. Opin. Ther. Targets* **5**(4), 507-518, 2001; Nakazato, A. y Okuyama, S. y col., *Exp. Opin. Ther. Patents* **10**(1), 75-98, 2000). Esta estrategia farmacológica apenas aborda los síntomas negativos y cognitivos, que son la mejor predicción del resultado funcional (Sharma, T., *Br. J. Psychiatry* **174** (supl. 28), 44-51, 1999). Además, el tratamiento antipsicótico actual lleva asociados efectos adversos, por ejemplo el aumento de peso, los síntomas extrapiramidales o efectos en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, debidos a su farmacología inespecífica.

45

En consecuencia: sigue habiendo demanda de desarrollo de nuevos antipsicóticos, que mejoren la eficacia y el perfil de seguridad. A mediados de la década de los años 1960 se propuso un modelo complementario de esquizofrenia basándose en la acción psicomimética provocada por el bloqueo del sistema glutamato debido a compuestos del tipo fenciclidina (PCP) y agentes afines (cetamina), que son antagonistas de receptores de NMDA no competitivos. De modo interesante se observa en voluntarios sanos que la acción psicomimética inducida por la PCP incorpora los síntomas positivos y negativos, así como la disfunción cognitiva, de modo que se parece mucho a la esquizofrenia de los pacientes (Javitt, D.C. y col., *Biol. Psychiatry* **45**, 668-679, 1999).

50

55

El monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) y el monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) de nucleótidos cíclicos son segundos mensajeros omnipresentes que median en la respuesta biológica de un gran número de señales extracelulares, incluidos los neurotransmisores, la luz y las hormonas. El cAMP y el cGMP regulan un gran número

de procesos intracelulares, en especial en las neuronas del sistema nervioso central, activando las quinasas dependientes del cAMP y del cGMP, que a continuación fosforilan las proteínas que intervienen en la regulación de la transmisión sináptica, la diferenciación neuronal y la supervivencia.

- 5 Un mecanismo crucial para controlar los niveles de nucleótidos cíclicos intracelulares y, por consiguiente, la señalización de nucleótidos cíclicos se basa en la hidrólisis del enlace del 3',5'-fosfodiéster por acción de las fosfodiesterasas. Las fosfodiesterasas (PDE) son un grupo de enzimas de expresión amplia, codificadas por 21 genes diferentes en los humanos, cada gen codifica a diversas variantes de empalme (Beavo, J., *Physiol. Rev.* **75**, 725–748, 1995; Conti, M., Jin, S.L., *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* **63**, 1–38, 1999; Soderling, S.H., Beavo, J.A., *Curr. Opin. Cell Biol.* **12**, 174–179, 2000; Manallack, D.T. y col., *J. Med. Chem.* **48** (10), 3449-3462, 2005).

15 Los grupos de las PDE difieren en su especificidad de sustrato para los nucleótidos cíclicos, su mecanismo de regulación y su sensibilidad a los inhibidores. Además están localizadas de modo diferencial en el organismo, entre las células de un órgano e incluso dentro de las células. Estas diferencias conducen a una implicación diferenciada de los grupos de las PDE en las diversas funciones fisiológicas.

20 La PDE10A es una PDE de sustrato dual PDE codificada por un solo gen, tal como se publicó en 1999 por tres grupos separados de investigadores (Fujishige K. y col., *Eur. J. Biochem.* **266**(3), 1118-1127, 1999; Soderling S.H. y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **96**(12), 7071-7076, 1999; Loughney K. y col., *Gene* **234**(1), 109-117, 1999). La PDE10A es única entre otros miembros de un grupo multigénico en lo que respecta a la secuencia de aminoácidos (779 aa), modelo de expresión específico de tejidos, afinidad por el cAMP y el cGMP y el efecto en la actividad de la PDE causado por inhibidores generales y específicos.

25 La PDE10A tiene una de las distribuciones más restringidas de todo el grupo de las PDE, expresándose de modo primario en el cerebro, en especial en el núcleo accumbens y en el putamen caudado. Además, el tálamo, el bulbo olfatorio, el hipocampo y el córtex frontal presentan niveles moderados de expresión de la PDE10A. Se ha sugerido que todas estas zonas del cerebro intervienen en la patofisiología de la esquizofrenia y de la psicosis, lo cual sugiere a su vez el rol central de la PDE10A en esta enfermedad mental devastadora. Fuera del sistema nervioso central se observa también la expresión de transcritos de la PDE10A en los tejidos periféricos, por ejemplo en la glándula 30 tiroidea, la glándula pituitaria, las células pancreáticas que segregan insulina y en los testículos (Fujishige, K. y col., *J. Biol. Chem.* **274**, 18438–18445, 1999; Sweet, L., WO 2005/012485, 2005). Por otro lado, la expresión de la proteína PDE10A se ha observado solamente en los ganglios entéricos, en los testículos y en esperma epididímico (Coskran, T.M. y col., *J. Histochem. Cytochem.* **54** (11), 1205-1213, 2006).

35 En el estriado, tanto el mRNA como la proteína se expresan solamente en medio que contiene el GABA (ácido γ -aminobutírico) de las neuronas de proyección espinal, convirtiéndolo en una diana interesante para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central (Fujishige, K. y col., *Eur. J. Biochem.* **266**, 1118-1127, 1999; Seeger, T.F. y col., *Brain Res.* **985**, 113-126, 2003). Las neuronas espinosas del medio estriado son el principal sitio de entrada y el primer sitio para la integración de la información en el circuito de ganglios basales del cerebro humano. Los 40 ganglios basales son una serie de núcleos subcorticales interconectados que integran la entrada cortical dilatada con señales dopaminérgicas para planificar y ejecutar modelos cognitivos y motores relevantes, al mismo tiempo que suprimen los modelos no deseados o irrelevantes (Graybiel, A.M., *Curr. Biol.* **10**, R509–R511, 2000).

45 La papaverina, un inhibidor relativamente específico de la PDE10A, y los ratones “knock-out” de PDE10A se han empleado para explorar la fisiología de esta enzima y la posible utilidad terapéutica de la inhibición de la PDE10A. La inhibición de esta enzima por medio farmacológico o por disrupción de los genes provoca una reducción de la actividad y una respuesta reducida a los estímulos psicomotores. La inhibición reduce además la respuesta condicionada a la exclusión, una respuesta de la conducta que permite predecir la actividad antipsicótica clínica (Siuciak, J.A. y col., *Neuropharmacology* **51** (2), 386-396, 2006; Siuciak, J.A. y col., *Neuro-pharmacology* **51** (2), 374-385, 2006).

50 Además, la inhibición de la PDE10A conlleva el potencial de mejorar los síntomas negativos y cognitivos asociados con la esquizofrenia. Es cierto que se ha observado que la papaverina atenúa los déficits en el conocimiento de desplazamiento extradimensional inducido en las ratas con el tratamiento subcrónico de la PCP, un paradigma animal de la hipofunción del receptor de la NMDA (Rodefer, J.S. y col., *Eur. J. Neuroscience* **2**, 1070-1076, 2005). Se ha observado además una mayor interacción social en ratones deficientes de PDE-10A2 (Sano, H., *J. Neurochem.* **105**, 546-556, 2008).

60 Las enfermedades que pueden tratarse con inhibidores de la PDE10A incluyen, pero no se limitan a: enfermedades que según se cree están mediadas en parte por la disfunción de los ganglios basales, de otras partes del sistema nervioso central y de otros tejidos que expresan la PDE10A. En particular pueden tratarse enfermedades, en las que la inhibición de la PDE10A pueda tener efectos terapéuticos.

65 Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a: ciertos trastornos psicóticos, por ejemplo la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, el trastorno de la alucinación o el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, como el trastorno del pánico, el trastorno

obsesivo-compulsivo, el trastorno de estrés agudo o el trastorno de la ansiedad generalizada, los trastornos obsesivo/compulsivos, las adicciones a las drogas, los trastornos de movimiento, por ejemplo la enfermedad de Parkinson o el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer o la demencia por infarto múltiple, los trastornos de humos, por ejemplo la depresión o los trastornos bipolares, o los estados patológicos neuropsiquiátricos, por ejemplo la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad (ADHD) o los trastornos similares de atención.

Los compuestos de la presente invención son también indicados para el tratamiento de la diabetes y trastornos afines, por ejemplo la obesidad, mediante la regulación del sistema de señalización del cAMP.

Los inhibidores de la PDE10A podrían ser también útiles para prevenir que las neuronas sufrieran apoptosis aumentando los niveles de cAMP y de cGMP y, de este modo, podrían tener propiedades antiinflamatorias. Los trastornos neurodegenerativos que pueden tratarse con los inhibidores de la PDE10A incluyen, pero no se limitan a: la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, la apoplejía y la lesión de la médula espinal.

El crecimiento de las células cancerosas se inhibe con el cAMP y el cGMP. Por tanto, dado que aumentan el cAMP y el cGMP, los inhibidores de la PDE10A pueden utilizarse también para el tratamiento de diferentes tumores sólidos y enfermedades hematológicas malignas, por ejemplo el carcinoma de células renales o el cáncer de mama.

La WO2009/152825 describe derivados de [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina como inhibidores de PDE10A.

A menos que se indique otra cosa, las definiciones siguientes se establecen para ilustrar y delimitar el significado y el alcance de los diversos términos empleados para describir la presente invención.

Cabe destacar que, cuando se emplean en esta descripción y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen los referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente otra cosa.

Cuando indica el número de sustituyentes, el término “uno o más” significa desde un sustituyente al número máximo de sustituyentes posibles, es decir, desde el reemplazo de un átomo de hidrógeno hasta todos los átomos de hidrógeno por otros sustituyentes.

En esta descripción, el término “inferior” se emplea para indicar un grupo que contiene de uno a siete átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro.

El término “halógeno” indica el flúor, cloro, bromo o yodo, siendo preferidos el flúor, el cloro y el bromo.

El término “alquilo”, solo o en combinación con otros grupos, indica un resto hidrocarburo alifático saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a veinte átomos de carbono, con preferencia de uno a dieciséis átomos de carbono, con preferencia especial de uno a diez átomos de carbono.

El término “alquilo inferior”, solo o en combinación con otros grupos, indica un resto alquilo monovalente de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a siete átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro átomos de carbono. Este término se ilustra además con restos del tipo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y similares.

El término “haloalquilo inferior”, solo o en combinación con otros grupos, indica un resto alquilo inferior que está mono- o poli-sustituido por halógeno, en especial por flúor. Son ejemplos de restos haloalquilo inferior entre otros el -CFH₂, -CF₂H, -CF₃, CF₃CH₂-, CF₃(CH₂)₂-, (CF₃)₂CH- y CF₂H-CH₂-.

El término “hidroxialquilo inferior” indica un resto alquilo inferior ya definido previamente, que está sustituido por 1-3 grupos hidroxilo. Los ejemplos de restos hidroxialquilo inferior son p.ej. hidroximetilo, 2-hidroxietilo, hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxiprop-2-ilo, 2,3-dihidroxipropilo y 1,3-dihidroxiprop-2-ilo.

El término “-C(O)-NH-haloalquilo inferior” indica un grupo, en el que un hidrógeno de -C(O)-NH₂ se ha sustituido por haloalquilo inferior.

El término “alcoxi” indica un grupo R'-O-, en el que R' es alquilo. El término “alcoxi inferior” indica un grupo R'-O-, en el que R' es alquilo inferior.

El término “(alcoxi inferior)-alquilo inferior” indica restos alquilo inferior grupos que están mono- o polisustituidos por alcoxi inferior. Los ejemplos de restos (alcoxi inferior)-alquilo inferior son p.ej. -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-O-CH₃ y -CH₂-O-CH₂-CH₃.

El término “haloalcoxi inferior” indica un resto de la fórmula (haloalquilo inferior)-O-.

El término "amino" indica un grupo monovalente que tiene un átomo de nitrógeno y dos átomos de hidrógeno (representado mediante -NH₂).

5 El término "oxo" referido a sustituyentes de heterociclilo indica que un átomo de oxígeno está unido al anillo heterociclilo. Por lo tanto, el "oxo" puede reemplazar a dos átomos de hidrógeno de un mismo átomo de carbono o puede unirse simplemente al azufre, de modo que el azufre adopte la forma oxidada, es decir, que lleve uno o dos oxígenos.

10 El término "cicloalquilo" indica un resto carbocíclico monovalente de 3 - 10 átomos de carbono, de modo más específico de 3 - 6 átomos de carbono, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

15 El término "heterociclilo" indica un anillo monocíclico saturado monovalente de 4 a 6 eslabones, que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo, que se eligen con independencia entre N, O y S, los demás átomos del anillo son átomos de carbono, el punto de inserción al anillo puede ser un átomo de carbono o un heteroátomo. Los ejemplos de heterociclilo son p.ej. el morfolinilo y el piperidinilo.

20 El término "biciclo-heterociclilo" indica un anillo bicíclico saturado monovalente de 7-10 eslabones, que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos con independencia entre N, O y S, los demás átomos del anillo son átomos de carbono, el punto de unión del anillo puede ser a través de un átomo de carbono o de un heteroátomo. Los ejemplos de heterociclilo son el 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano y el 1,4-diaza-bicyclo[3.2.1]octano.

25 El término "espiro-heterociclilo" indica un resto bicíclico saturado monovalente de 7-11 eslabones, los anillos están conectados por un átomo, que contienen uno, dos o tres heteroátomos elegido con independencia entre N, O y S, los demás átomos del anillo son átomos de carbono, en el que el punto de unión puede ser a través de un átomo de carbono o de un heteroátomo. Un ejemplo de espiro-heterociclilo es el 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano.

El término "arilo" indica un anillo hidrocarburo aromático monovalente. El grupo arilo incluye más específicamente de 6 a 10 átomos de carbono. Un ejemplo de grupo arilo es el fenilo.

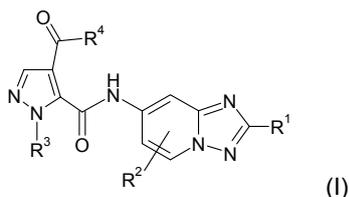
30 El término "heteroarilo" indica un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 eslabones o bien un anillo aromático bicíclico de 9 ó 10 eslabones, que contiene de 1, 2 ó 3 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, por ejemplo el piridinilo.

35 El término "(alquilo inferior)-heteroarilo" indica un heteroarilo que está sustituido por alquilo inferior. Un ejemplos de (alquilo inferior)-heteroarilo es el metilpiridinilo.

40 Los compuestos de la fórmula (I) pueden formar sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables son las sales de los compuestos de la fórmula (I) con ácidos inorgánicos fisiológicamente compatibles, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso o ácido fosfórico; o con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido metanosulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido succínico o ácido salicílico. El término "sales farmacéuticamente aceptables" indica este tipo de sales. Los compuestos de la fórmula (I) que contienen un grupo ácido, p.ej. un grupo COOH, pueden formar también sales por reacción con bases. Los ejemplos de este tipo de sales son las sales alcalinas, alcalinotérricas y amónicas, p.ej. la sal Na, K, Ca y de trimetilamonio. El término "sales farmacéuticamente aceptables" indica también las sales de este tipo. Son preferidas las sales obtenidas por adición de un ácido.

50 El término "ésteres farmacéuticamente aceptables" abarca a los derivados de los compuestos de la fórmula (I), en los que un grupo carboxi se ha convertido en un éster. Son ejemplos de ésteres idóneos los ésteres de alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, mono- o di-(alquilo inferior)-amino-alquilo inferior, morfolino-alquilo inferior, pirrolidino-alquilo inferior, piperidino-alquilo inferior, piperazino-alquilo inferior, (alquilo inferior)-piperazino-alquilo inferior y aralquilo. Son preferidos los ésteres de metilo, etilo, propilo, butilo y bencilo. El término "ésteres farmacéuticamente aceptables" abarca además a los compuestos de la fórmula (I), en los que los grupos hidroxilo se hayan convertido en los ésteres correspondientes por reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo con ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares, que no son tóxicos para los organismos vivos.

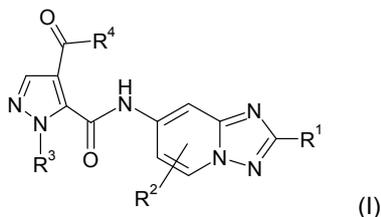
En concreto, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



en la que:

- 5 R¹ es halógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, -C(O)-NR⁹R¹⁰, arilo, heteroarilo o NR⁷R⁸, dichos arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos por 1 - 3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, haloalquilo inferior y haloalcoxi inferior;
- 10 R² es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior o (alcoxi inferior)-alquilo inferior;
- R³ es hidrógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior o (alcoxi inferior)-alquilo inferior;
- R⁴ es hidroxilo, alcoxi inferior o NR⁵R⁶;
- 15 R⁵ y R⁶ son con independencia hidrógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, cicloalquilo o heterociclilo, o R⁵ y/o R⁶ son alquilo inferior sustituido por un sustituyente elegido entre el grupo formado por heteroarilo, (alquilo inferior)-heteroarilo y alcoxi inferior-C(O)- o
- R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo, biciclo-heterociclilo o espiro-heterociclilo, dicho heterociclilo puede estar sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia
- 20 entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, haloalquilo inferior y oxo;
- R⁷ y R⁸ son con independencia hidrógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior o cicloalquilo o
- R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido por un sustituyente elegido entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno y oxo; y
- 25 R⁹ y R¹⁰ son con independencia hidrógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior o (alcoxi inferior)-alquilo inferior,
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I)



- 30
- en la que:
- 35 R¹ es alquilo inferior, -C(O)-NH-haloalquilo inferior, arilo, heteroarilo o NR⁷R⁸, dichos arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos por 1 - 3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y haloalquilo inferior;
- R² es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior;
- R³ es hidrógeno o alquilo inferior;
- R⁴ es hidroxilo, alcoxi inferior o NR⁵R⁶;
- 40 R⁵ y R⁶ son con independencia hidrógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por (alquilo inferior)-heteroarilo o heterociclilo o
- R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo, que puede estar sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior y oxo;
- 45 R⁷ y R⁸ son con independencia alquilo inferior o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo morfolinilo;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 50 Los compuestos de la fórmula (I) tienen uno o más átomos de C asimétricos y, por lo tanto, pueden existir en forma de mezcla de enantiómeros, mezcla de estereoisómeros o compuestos ópticamente puros. Los compuestos de la fórmula (I) incluyen todos los diastereómeros, tautómeros, racematos y mezclas de los mismos.

Los compuestos concretos de la fórmula (I) se describen en los ejemplos en forma de compuestos individuales así como sales farmacéuticamente aceptables y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, los sustituyentes descritos en los ejemplos específicos, que siguen, constituyen a título individual formas de ejecución especiales de la presente invención.

5 Una forma especial de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente, en la que R^1 es halógeno, alquilo inferior, $-C(O)-NR^9R^{10}$, fenilo, piridinilo o NR^7R^8 , dichos fenilo y piridinilo pueden estar sustituidos por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior y haloalcoxi inferior; R^7 y R^8 son con independencia alquilo inferior, haloalquilo inferior o cicloalquilo, o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un pirrolidin-1-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo o morfolin-4-ilo; y R^9 y R^{10} son con independencia hidrógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior o (alcoxi inferior)-alquilo inferior. De modo más específico, R^1 es fenilo, 3-fluorfenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, piridin-3-ilo, 2-fluorpiridin-4-ilo, dimetilamino, etil-metil-amino ciclopropil-metil-amino, pirrolidin-1-ilo o morfolin-4-ilo.

15 Otra forma especial de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) descrita previamente, en la que R^2 es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior, de modo más específico hidrógeno.

20 Otra forma especial adicional de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) descrita previamente, en la que R^3 es alquilo inferior, de modo más específico metilo.

Una forma especial de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) descrita previamente, en la que:

25 R^4 es hidroxilo, alcoxi inferior o NR^5R^6 ;
 R^5 y R^6 son con independencia hidrógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, ciclopropilo, ciclopentilo, oxetano o tetrahidrofuranilo, o R^5 y/o R^6 son alquilo inferior sustituido por un sustituyente elegido entre el grupo formado por (alquilo inferior)-piridinilo y metoxicarbonilo,

30 R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo elegido entre el grupo formado por azetidino, pirrolidino, piperazino, morfolino y tiomorfolino, dicho heterociclilo puede estar sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y oxo, o R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]-heptano o 1,4-diaza-bicyclo[3.2.1]octano.

35 Otra forma especial de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) descrita previamente, en la que:

40 R^4 es NR^5R^6 ;
 R^5 y R^6 son con independencia metilo, etilo, 2-fluoretilo, 2-metoxietilo o ciclopropilo o
 R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo elegido entre el grupo formado por azetidino, 3-fluorazetidino, morfolin-4-ilo y pirrolidino, o R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un 2-oxa-6-azaespiro[3.3]-heptano o 1,4-diaza-bicyclo[3.2.1]octano.

45 Los compuestos concretos de la fórmula (I) son los elegidos entre el grupo formado por:

1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo,
 ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico,
 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 N4-(2-metoxietil)-N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 50 N4-etil-N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4,N4-bis(2-metoxietil)-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-etil-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(8-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 55 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(6-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 N4,N4,1-trimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 1-metil-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 (S)-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 60 (R)-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-(3-metoxipropil)-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 1-metil-N4-(oxetan-3-il)-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4,N4-dietil-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-isopropil-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 65 N4,1-dimetil-N4-((6-metilpiridin-3-il)metil)-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-(2-fluoretil)-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

- (2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(1,1-dioxo-1-lambda*6*-tiomorfolina-4-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 4-(3-metoxiazetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 5 4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 4-[(2-fluor-etil)-metil-amida] 3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de isopropilo,
 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo,
 10 1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-N-(2-morfolino-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(6-fluor-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
 N-(6-fluor-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 N-(6-fluor-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 15 7-(4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3,3,3-trifluoropropil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida,
 N-(2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
 N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 20 N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
 N4,N4-dietil-1-metil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4,N4,1-trimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-etil-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 1-metil-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 25 4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 30 N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4-(2,2,2-trifluoretíl)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
 4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-N-(2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
 N4-ciclopentil-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 35 N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4-(2,2,2-trifluoretíl)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-(2-fluoretíl)-N4,1-dimetil-N5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 40 [2-(etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 [2-(etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
 45 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(pirrolidina-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-N-(2-(pirrolidina-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 7-(4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N,N-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida,
 7-(4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-etil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida,
 7-(4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(2-metoxietil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida,
 50 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-4-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(2-metilpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(5-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 55 N-(2-(2-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-((2-fluoretíl)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
 N-(2-((2-fluoretíl)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 60 N5-(2-((2-fluoretíl)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4,N4,1-trimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-etil-N5-(2-((2-fluoretíl)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4,1-dimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-ciclopropil-N5-(2-((2-fluoretíl)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4,1-dimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 [2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 65

- [2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] 3-[(2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
5 4-dimetilamida 3-[(2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
4-(etil-metil-amida) 3-[(2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
10 [2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
{2-[3-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
[2-(3-fluormetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
15 4-(etil-metil-amida) 3-[(2-[3-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
4-(etil-metil-amida) 3-[(2-(3-fluormetoxi-fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
4-dimetilamida 3-[(2-[3-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
20 4-dimetilamida 3-[(2-(3-fluormetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-7-il]-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
3-[(2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida] 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
25 3-[(2-[3-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-7-il]-amida] 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
3-[(2-(3-fluormetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida] 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
30 {2-[3-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
[2-(3-fluormetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amida] 3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
35 {metil-[1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoi)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino}-acetato de metilo,
4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amida] 3-[(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
{metil-[1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-7-ilcarbamoi)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino}-acetato de metilo,
40 4-[(2-fluor-etil)-amida] 3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
4-dimetilamida 3-[(2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
4-(etil-metil-amida) 3-[(2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
45 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] 3-[(2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
4-dimetilamida 3-[(2-[2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
50 4-(etil-metil-amida) 3-[(2-[2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-(2-metoxifenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
N4-ciclopropil-N5-(2-(2-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-7-il)-N4,1-dimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
N5-(2-(3-fluorfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4,N4,1-trimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
55 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-(3-fluorfenil)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
N-(2-(3-fluorfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
N-(2-(3-fluorfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(3-metoxiazetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
N5-(2-(2-fluorpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4,N4,1-trimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-(2-fluorpiridin-3-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
60 N-(2-(2-fluorpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
1-metil-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano-6-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
N4-ciclopropil-1-metil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-N-(2-((2-fluoretil)(metil)-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
65

N-(2-((2-fluoretíl)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 N4-etil-N4,1-dimetil-N5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N-(2-(2-fluorpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 5 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-(2-fluorpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-(6-fluorpiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
 N5-(2-(6-fluorpiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4,N4,1-trimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N-(2-(6-fluorpiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 10 (2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano-6-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
 4-(ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-(etil-metil-amida) 3-[(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 15 ácido 5-[2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 4-(ciclopropil-metil-amida) 3-[[2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 [2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 20 [2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
 (2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(1,4-diaza-biciclo[3.2.1]octano-4-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 {2-[2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 25 {2-[2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
 3-((2-[2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida) 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico y
 30 metil-4-(morfolina-4-carbonil)-N-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros compuestos especiales de la fórmula (I) son los elegidos entre el grupo formado por:

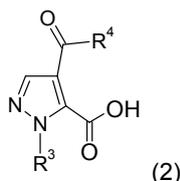
4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 35 N4-etil-N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 1-metil-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 40 4-[(2-fluor-etil)-metil-amida] 3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
 N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 45 N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 50 N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 [2-(etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
 1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 N-(2-(2-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 55 [2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] 3-[[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 N5-(2-(3-fluorfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4,N4,1-trimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 60 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-(2-fluorpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
 (2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano-6-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
 4-(ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 65 [2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico y

(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(1,4-diaza-biciclo[3.2.1]octano-4-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

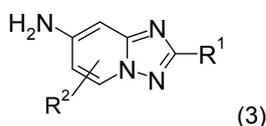
- 5 Se puede apreciar que los compuestos de la fórmula general (I) de esta invención pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de regenerar "in vivo" el compuesto original.

La invención se refiere además a un proceso para la obtención de los compuestos de la fórmula (I) ya definida previamente, dicho proceso consiste en:

- 10 hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (2)



con un compuesto de la fórmula (3)



- 15 en la que R¹, R², R³ y R⁴ tienen los significados aquí definidos y, si se desea, convertir estos compuestos en las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

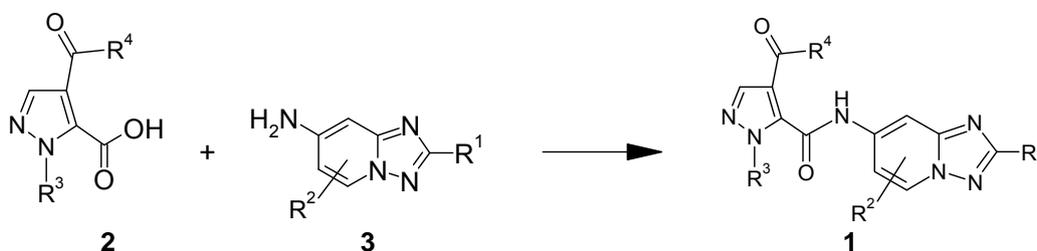
La reacción recién descrita puede realizarse en las condiciones indicadas en la descripción y ejemplos o en condiciones que los expertos ya conocen.

- 20 Los compuestos de las fórmulas (2) y (3) pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica o descritos a continuación o de modo similar a métodos ya conocidos.

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) definida previamente, en el supuesto que se obtengan por el procedimiento recién descrito.

- 25 Los compuestos de la fórmula 1 pueden obtenerse a partir de los bloques de síntesis 2 y 3 según el esquema 1. La conversión, también conocida como condensación para generar una amida, puede llevarse a cabo de varias maneras. En un método se activa el ácido 2 con un reactivo de condensación, por ejemplo el tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU) o el anhídrido propilfosfónico, y por adición de la amina 3 se convierte en el producto 1 deseado. En otro método se activa el ácido 2 por transformación en un cloruro de ácido, p.ej. por reacción con cloruro de tionilo. Después se convierte el cloruro de ácido por adición de la amina 3 en el producto 1 deseado. Normalmente se añade una base, p.ej. la diisopropiletilamina (DIPEA), para neutralizar el HCl que se libera en la reacción.

- 35 Esquema 1

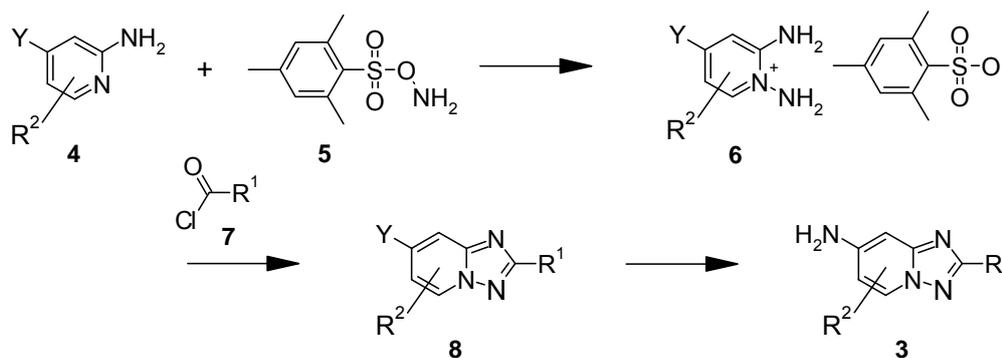


- 40 Los compuestos de la fórmula 3 pueden obtenerse con arreglo al esquema 2: Se hace reaccionar una 2-aminopiridina oportunamente sustituida (4) con la O-mesitilenosulfonil-hidroxil-amina 5 para formar la sal 6. Después se hace reaccionar la sal 6 con el compuesto 7, por ejemplo un cloruro de ácido benzoico (sustituido), con una base apropiada, por ejemplo la piridina, para obtener el compuesto 8. Después se convierte el compuesto 8 en la amina 3 por métodos ya conocidos de química orgánica. Por ejemplo, si Y es bromo, puede utilizarse el compuesto 8 en una reacción de condensación cruzada catalizada con paladio, empleando un compuesto nitrogenado adecuado, por ejemplo el carbamato de tert-butilo, y un ligando idóneo, por ejemplo el Xantphos, para generar, después de la desprotección, la amina 3. Como alternativa, si Y es un éster de ácido carboxílico, el compuesto 8 puede

saponificarse con una base apropiada, por ejemplo el hidróxido de litio y después convertirse con la difenilfosforil-azida, después de la desprotección, en la amina deseada 3.

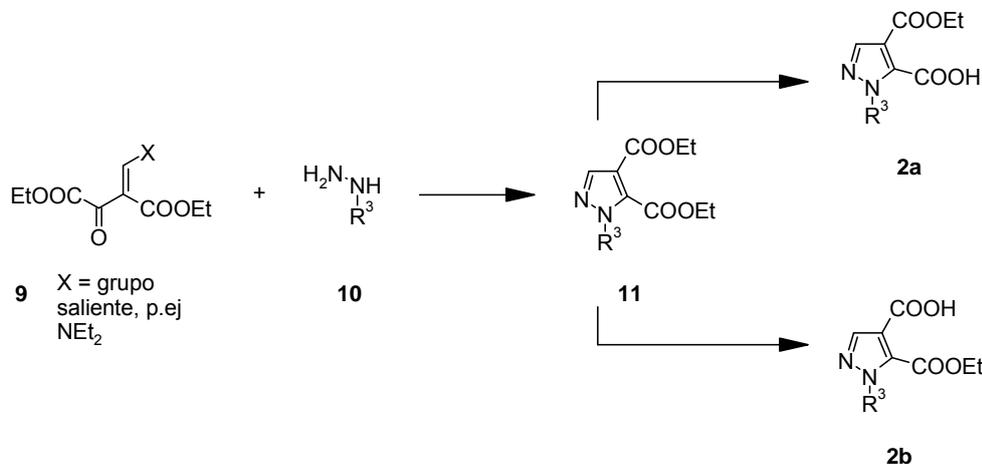
La 2-amino-4-bromopiridina como ejemplo de 2-amino-piridinas 4, el carbamato de tert-butilo, el Xantphos y la difenilfosforil-azida son productos comerciales; los compuestos 4, 5 y 7 son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos ya conocidos de química orgánica.

Esquema 2



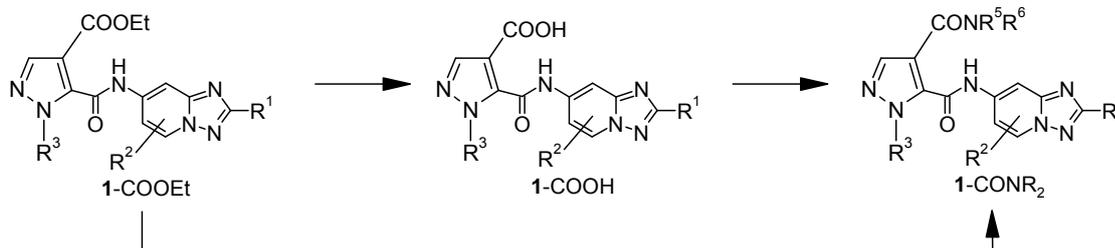
Los compuestos de la fórmula 2, en la que $-C(O)-R^4$ es un derivado de ácido carboxílico, pueden obtenerse con arreglo al esquema 3: Se hace reaccionar el compuesto 9 con una hidrazina 10, o una sal de la misma, para generar el pirazol 11 (de modo similar al método de A. Hanzlowsky, B. Jelencic, S. Recnik, J. Svete, A. Golobic, B. Stanovnik, J. Heterocyclic Chem. 40(3), 487-498, 2003). Por mono-saponificación selectiva del diéster 11, en función de las condiciones de reacción, se obtiene el compuesto 2a o su isómero, el compuesto 2b.

Esquema 3



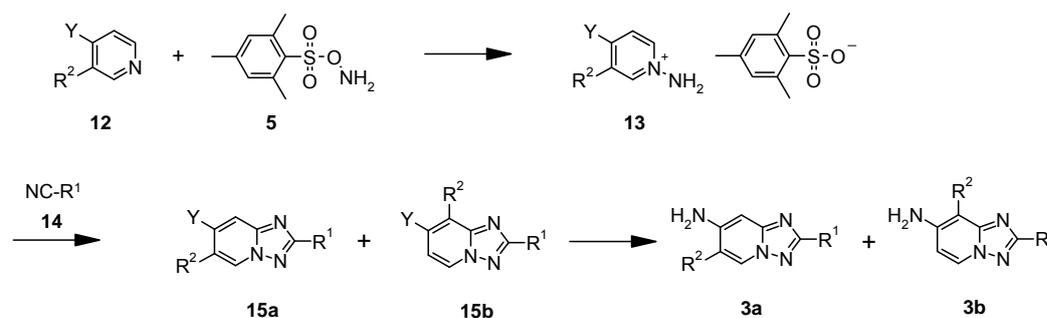
Los compuestos de la fórmula 1, en la que $-C(O)-R^4$ es un grupo (alcoxi inferior)carbonilo, pueden seguir transformándose con arreglo al esquema 4. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula general 1-COOEt pueden saponificarse por métodos adecuados, p.ej. por reacción con LiOH, para generar el compuesto 1-COOH. Por activación con un reactivo apropiado, por ejemplo el TBTU, el 1-COOH puede convertirse por reacción con una amina primaria o secundaria en el compuesto 1-CONR₂. Como alternativa, el compuesto 1-COOEt puede convertirse directamente en el 1-CONR₂, p.ej. por reacción con una amina del tipo metilamina.

Esquema 4



- 5 Como alternativa, los compuestos de la fórmula 3 pueden obtenerse con arreglo al esquema 5: Se hace reaccionar el 4-piridinacarboxilato de alquilo oportunamente sustituido de la fórmula 12 se hace reaccionar con la O-mesitileno-sulfonil-hidroxi-amina 5 para formar la sal 13. Después se hace reaccionar la sal 13 con un compuesto de la fórmula 14, por ejemplo un benzonitrilo (sustituido), con una base apropiada, por ejemplo el hidróxido potásico, y un agente oxidante, por ejemplo el acetato de cobre (II), en un disolvente apropiado, por ejemplo etanol o agua, para generar los compuestos de la fórmula 15a y 15b, que, por métodos ya conocidos de química orgánica, pueden convertirse en las aminas 3a y 3b.

Esquema 5

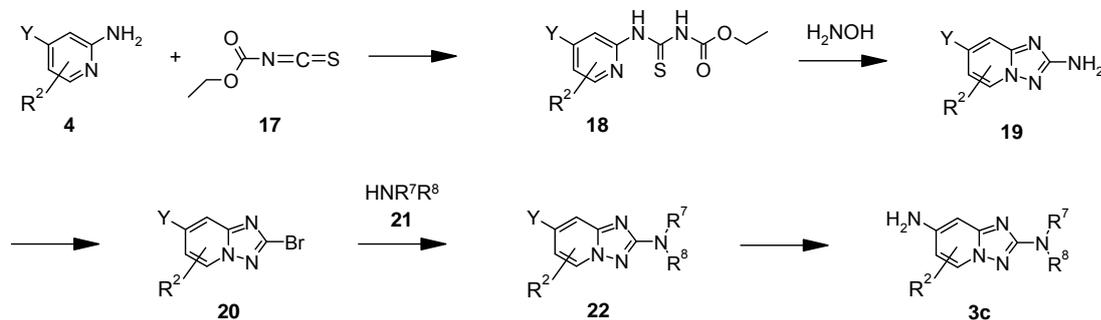


- 15 El 3-metil-4-piridinacarboxilato de etilo y la O-mesitileno-sulfonil-hidroxi-amina son compuestos conocidos. Otros compuestos de la fórmula 12 pueden obtenerse por métodos ya conocidos de química orgánica. Los compuestos 14 son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos ya conocidos de química orgánica.

- 20 Como alternativa, los compuestos de la fórmula 3, en la que R^1 es NR^7R^8 , pueden obtenerse con arreglo al esquema 6: Se hace reaccionar una 2-aminopiridina oportunamente sustituida (4) con isotiocianato de etoxicarbonilo (17) para formar la tiourea 18, que puede ciclarse con hidroxilamina y una base apropiada, por ejemplo la diisopropiletilamina, para generar un compuesto de la fórmula 19. Por métodos ya conocidos de química orgánica, este puede convertirse en el compuesto 22 y después en la amina deseada de la fórmula 3c. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula 19 pueden tratarse con un nitrito, por ejemplo el nitrito sódico o un nitrito de alquilo, por ejemplo el nitrito de tert-butilo, y un bromuro, por ejemplo el bromuro de cobre (II) o el bromuro de bencil-trietilamonio, en un disolvente apropiado, por ejemplo el acetonitrilo o el bromoformo, para generar el bromuro 20. Después puede hacerse reaccionar el bromuro 20 con una amina de la fórmula 21 en un disolvente apropiado, por ejemplo el THF o el etanol. Puede añadirse una base, p.ej. la diisopropiletilamina (DIPEA), a la mezcla reaccionante.

- 30 La 2-amino-4-bromopirimidina, el isotiocianato de etoxicarbonilo y la hidroxilamina son productos comerciales; las aminas 21 son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos ya conocidos de química orgánica.

Esquema 6



Todas las reacciones se realizan normalmente en un disolvente apropiado y en atmósfera de argón o de nitrógeno.

5 Las sales correspondientes con ácidos pueden obtenerse por métodos estándar que los expertos ya conocen, p.ej. disolviendo el compuesto de la fórmula (I) en un disolvente apropiado, p.ej. dioxano o THF, y añadiendo la cantidad apropiada del ácido correspondiente. Los productos pueden aislarse normalmente por filtración o por cromatografía. La conversión de un compuesto de la fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable por reacción con una base se efectúa por tratamiento de tal compuesto con dicha base. Un método posible para formar la sal es p.ej. la adición de 1/n equivalentes de una sal básica p.ej. M(OH)_n, en la que M = un catión metálico o amónico y n = número de aniones hidróxido, a una solución del compuesto en un disolvente apropiado (p.ej. etanol, mezcla de etanol-agua, mezcla de tetrahidrofurano-agua) y la eliminación del disolvente por evaporación o liofilización.

15 La conversión de los compuestos de la fórmula (I) en los ésteres farmacéuticamente aceptables puede efectuarse p.ej. por tratamiento de un grupo carboxi apropiado, presente en la molécula, con un alcohol idóneo empleado p.ej. un reactivo de condensación del tipo hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), N,N-dicilohexil-carbodiimida (DCC), clorhidrato de la N-(3-dimetilamino-propil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o tetrafluorborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N,N-tetrametiluronio (TPTU), o por reacción directa con un alcohol apropiado en medio ácido, por ejemplo en presencia de un ácido inorgánico fuerte, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares. Los compuestos que llevan un grupo hidroxilo pueden convertirse en éster por reacción con ácidos apropiados aplicando métodos similares.

25 En el supuesto de que su obtención no se describa en los ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) así como todos los compuestos intermedios pueden obtenerse con arreglo a métodos similares o con arreglo a los métodos que se han descrito antes. Los materiales de partida son productos comerciales, ya conocidos en la técnica, o que pueden obtenerse por métodos ya conocidos en la técnica o por métodos similares a los mismos.

30 Tal como se ha mencionado antes, se ha constatado que los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de la PDE10A. Los compuestos de la presente invención pueden emplearse, pues, solos o en combinación con otros fármacos, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades que se modulan con inhibidores de la PDE10A. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a: ciertos trastornos psicóticos por ejemplo la esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, el trastorno de la alucinación o el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, por ejemplo el trastorno del pánico, los trastornos obsesivo-compulsivos, el trastorno de estrés agudo o el trastorno de ansiedad generalizada, la adicción a las drogas, los trastornos de movimiento por ejemplo la enfermedad de Parkinson o el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva por ejemplo la enfermedad de Alzheimer o la demencia por infarto múltiple, los trastornos de humor, por ejemplo la depresión o los trastornos bipolares, o los estados patológicos neuropsiquiátricos por ejemplo la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad (ADHD) o los trastornos similares de atención. Otros trastornos son la diabetes y los trastornos afines, por ejemplo la diabetes mellitus de tipo 2, los trastornos neurodegenerativos, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, la apoplejía o la lesión de la médula espinal, los tumores sólidos y las enfermedades hematológicas malignas, por ejemplo el carcinoma de células renales o el cáncer de mama.

45 La invención se refiere, pues, también a los compuestos descritos previamente para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

50 La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto descrito anteriormente y un vehículo terapéuticamente inerte.

En otra forma de ejecución, la invención se refiere a un compuesto descrito previamente para el uso en el tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos psicóticos, la esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, el trastorno de la alucinación o el trastorno psicótico inducido por drogas, los

trastornos de ansiedad, el trastorno del pánico, los trastornos obsesivo-compulsivos, el trastorno de estrés agudo o el trastorno de ansiedad generalizada, la adicción a las drogas, los trastornos de movimiento, la enfermedad de Parkinson o el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva, la enfermedad de Alzheimer, la demencia por infarto múltiple, los trastornos de humor, la depresión o los trastornos bipolares, o los estados patológicos neuropsiquiátricos, la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, los trastornos de atención, la diabetes y los trastornos afines, por ejemplo la diabetes mellitus de tipo 2, los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, la apoplejía o la lesión de la médula espinal, los tumores sólidos y las enfermedades hematológicas malignas, el carcinoma de células renales o el cáncer de mama.

La invención se refiere también al uso de los compuestos antes descritos para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de los trastornos psicóticos, la esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, el trastorno de la alucinación, el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno del pánico, los trastornos obsesivo-compulsivos, el trastorno de estrés agudo, el trastorno de ansiedad generalizada, la adicción a las drogas, los trastornos de movimiento, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva, la enfermedad de Alzheimer, la demencia por infarto múltiple, los trastornos de humor, la depresión, los trastornos bipolares, los estados patológicos neuropsiquiátricos, la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, los trastornos de atención, la diabetes y trastornos afines, la diabetes mellitus de tipo 2, los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Huntington, la esclerosis múltiple, la apoplejía, la lesión de la médula espinal, los tumores sólidos, las enfermedades hematológicas malignas, el carcinoma de células renales y el cáncer de mama.

La invención se refiere también a un compuesto definido previamente para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de los trastornos psicóticos, la esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, el trastorno de la alucinación, el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno del pánico, los trastornos obsesivo-compulsivos, el trastorno de estrés agudo, el trastorno de ansiedad generalizada, la adicción a las drogas, los trastornos de movimiento, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva, la enfermedad de Alzheimer, la demencia por infarto múltiple, los trastornos de humor, la depresión, los trastornos bipolares, los estados patológicos neuropsiquiátricos, la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, los trastornos de atención, la diabetes y trastornos afines, la diabetes mellitus de tipo 2, los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Huntington, la esclerosis múltiple, la apoplejía, la lesión de la médula espinal, los tumores sólidos, las enfermedades hematológicas malignas, el carcinoma de células renales y el cáncer de mama.

La invención se refiere además a un compuesto definido previamente, si se obtiene con arreglo al un proceso descrito previamente.

Se describe también un método de tratamiento o de profilaxis de trastornos psicóticos, la esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, el trastorno de la alucinación, el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno del pánico, los trastornos obsesivo-compulsivos, el trastorno de estrés agudo, el trastorno de ansiedad generalizada, la adicción a las drogas, los trastornos de movimiento, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva, la enfermedad de Alzheimer, la demencia por infarto múltiple, los trastornos de humor, la depresión, los trastornos bipolares, los estados patológicos neuropsiquiátricos, la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, los trastornos de atención, la diabetes y trastornos afines, la diabetes mellitus de tipo 2, los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Huntington, la esclerosis múltiple, la apoplejía, la lesión de la médula espinal, los tumores sólidos, las enfermedades hematológicas malignas, el carcinoma de células renales y el cáncer de mama, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto descrito previamente.

La prevención y/o el tratamiento de la esquizofrenia es la indicación preferida. Son preferidos además la prevención y/o el tratamiento de los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia.

Los siguientes ensayos se llevan a cabo con el fin de determinar la actividad de los compuestos de la presente invención. La actividad de los compuestos de la presente invención sobre la PDE10 se determina empleando un ensayo basado en la proximidad de centelleo (Scintillation Proximity Assay, SPA) similar al que ya se ha descrito previamente (Fawcett, L. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97(7), 3702-3707, 2000).

El ensayo de la PDE10A2 humana de longitud completa se realiza en placas de microvaloración de 96 hoyos. La mezcla reaccionante de 50 μ l contiene tampón 20 mM HEPES de pH = 7,5/10 mM MgCl₂/0,05 mg/ml (Sigma, n° de cat. A-7906), 50 nM cGMP (Sigma, n° de cat. G6129) y 50 nM cGMP-[H³] (GE Healthcare, n° de cat. TRK392 S.A., 13,2 Ci/mmoles), 3,75 ng/hoyo de la enzima PDE10A (Enzo Life Science, Lausen, Suiza, n° de cat. SE-534) con o sin un compuesto de ensayo específico. Se emplea un intervalo de concentraciones del inhibidor potencial para generar datos que permitan calcular la concentración de inhibidor que provoca un efecto del 50% (p.ej. IC₅₀, la concentración del competidor que inhibe en un 50 % la actividad de la PDE10A). La actividad no específica se ensaya sin la enzima. La reacción se inicia con la adición de la solución de sustrato (cGMP y cGMP-[H³]) y se deja

ES 2 520 647 T3

que progrese a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se termina la reacción añadiendo 25 µl de esferillas de centelleo YSi-SPA (GE Healthcare, nº de cat. RPNQ0150) en una solución 18 mM de sulfato de cinc (reactivo de paro). Después de agitar durante 1 h se centrifuga la placa a 170 g durante un minuto para que sedimenten las esferillas. A continuación se leen las cuentas radiactivas en un lector de placas de centelleo Perkin Elmer TopCount.

5

Los compuestos de la fórmula (I) tienen con preferencia un valor IC₅₀ inferior a 10 µM, con preferencia inferior a 5 µM, con mayor preferencia inferior a 1 µM. En la tabla siguiente se recogen los datos de los compuestos de algunos ejemplos.

Ejemplo	inhibición de la PDE10A IC ₅₀ [µmoles/l]	Ejemplo	inhibición de la PDE10A IC ₅₀ [µmoles/l]
1	14,62	67	2,06
2	24,91	68	11,2
3	0,71	69	0,68
4	0,28	70	5,65
5	0,5	71	6,21
6	0,43	72	20,57
7	1,63	73	11,61
8	1,88	74	1,86
9	16,28	75	0,31
10	0,19	76	5,15
11	0,9	77	0,57
12	0,27	78	0,32
13	0,13	79	1,73
14	12,41	80	0,41
15	4,85	81	0,59
16	2,34	82	0,78
17	11,84	83	0,63
18	0,25	84	0,54
19	5,38	85	0,73
20	1,24	86	0,6
21	26,53	87	0,43
22	9,01	88	0,42
23	4,25	89	0,59
24	21,53	90	1,02
25	0,39	91	0,86
26	0,43	92	0,98
27	7,9	93	2,16
28	7,3	94	20,44
29	40,5	95	50,43
30	1,27	96	2,12
31	0,48	97	0,31
32	0,98	98	0,67
33	28,65	99	0,74
34	28,33	101	0,65
35	7,39	102	0,65
36	43,46	103	0,31
37	4,46	104	1,43
38	19,6	105	1,11
39	22,44	106	1,54
40	7,14	107	4,7
41	6,68	108	15,64
42	5,15	109	3,74
43	3,77	110	4,66
44	5,79	111	6,62
45	4,29	112	57,25
46	1,17	113	19,13
47	1,24	114	5,66
48	0,98	115	2,29
49	0,84	116	1,11
50	47,32	117	14,96
51	41,96	118	6,78

Ejemplo	inhibición de la PDE10A IC ₅₀ [μmoles/l]	Ejemplo	inhibición de la PDE10A IC ₅₀ [μmoles/l]
52	57,43	119	1,2
53	1,12	120	1,32
54	80,47	121	5,06
55	0,45	122	6,21
56	3,69	123	0,6
57	51,91	124	0,86
58	7,03	125	54
59	7,97	126	0,49
60	3,16	127	0,73
61	0,94	128	3,37
62	112,08	129	1,1
63	93,69	130	0,34
64	103,66	131	0,9
65	67,44	132	1,02
66	1,82	133	16,1

Los compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, emulsiones, suspensiones, por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones o suspensiones inyectables o de soluciones para infusión, o por vía tópica, p.ej. en forma de ungüentos, cremas o aceites.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que es ya familiar para los expertos en incorporar los compuestos descritos de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica junto con materiales vehiculares sólidos o líquidos, inertes, no tóxicos, terapéuticamente compatibles e idóneos, y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos usuales.

Pueden ser materiales idóneos como vehículos no solo los materiales vehiculares inorgánicos, sino también los materiales vehiculares orgánicos. Por ejemplo, pueden utilizarse como materiales vehiculares de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales. Los materiales vehiculares idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos (en función de la naturaleza del ingrediente es posible que no haga falta el uso de vehículos para el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales vehiculares idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sucrosa, el azúcar invertido y similares. Los materiales vehiculares idóneos para las soluciones inyectables son, por ejemplo, el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina y los aceites vegetales. Los materiales vehiculares idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales e hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos y líquidos. Los materiales vehiculares idóneos para las preparaciones tópicas son los glicéridos, los glicéridos semisintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los alcoholes grasos líquidos, los esteroides, los polietilenglicoles y los derivados de celulosa.

Como adyuvantes farmacéuticos pueden tomarse en consideración los estabilizantes, conservantes, humectantes y emulsionantes, los agentes que mejoran la consistencia, los agentes que mejoran el sabor, las sales para variar la presión osmótica, las sustancias tampón, los solubilizantes, los colorantes, los agentes enmascarantes y los antioxidantes habituales.

La dosificación de los compuestos de la fórmula (I) puede variar dentro de amplios límites, en función de la enfermedad a controlar, la edad y el estado general de salud del paciente individual y del modo de administración y, como es obvio, deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. Para los pacientes adultos se toma en consideración una dosis diaria de 0,1 a 2000 mg, en especial de 1 a 500 mg. En función de la severidad de la enfermedad y del perfil farmacocinético exacto, el compuesto podría administrarse en una o en varias subdosis diarias, p.ej. de 1 a 3 subunidades de dosificación.

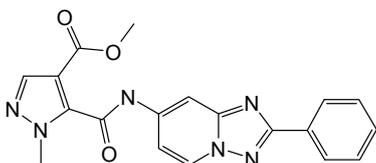
Las preparaciones farmacéuticas contienen de modo conveniente unos 0,1-500 mg, con preferencia 1-200 mg, de un compuesto de la fórmula (I).

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención con mayor detalle. Sin embargo, en modo alguno se pretende limitar con ellos el alcance de la misma.

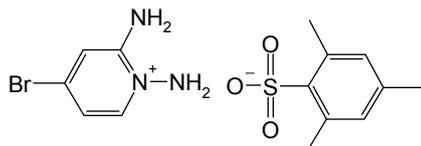
Ejemplos

Ejemplo 1

5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 1-metilo

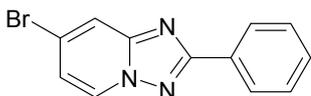


5 a) 2,4,6-trimetil-bencenosulfonato de 1,2-diamino-4-bromo-piridinio



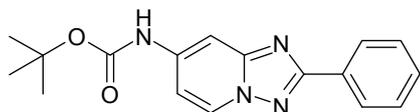
10 A una suspensión enfriada de la O-(mesitilsulfonyl)-hidroxilamina (11,22 g, 52,1 mmoles, 1 eq.) en diclorometano (130 ml) se le añade en porciones la 4-bromopiridina-2-amina (9,3 g, 52,1 mmoles, 1 eq.) (reacción exotérmica, es necesario enfriar un poco), formándose una suspensión blanca. Después de 1 hora se diluye la suspensión blanca con éter de dietilo (120 ml). Se recoge el sólido blanco por filtración, se lava con éter de dietilo y se seca, obteniéndose el 2,4,6-trimetil-bencenosulfonato de 1,2-diamino-4-bromo-piridinio (16,74 g, 82,7 %) en forma de cristales blancos; p.f. = 176 - 180°C; EM: m/z = 188,2, 190,2 (M+H⁺).

15 b) 7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



20 Se calienta a 100°C durante una noche el 2,4,6-tri-metilbencenosulfonato de 1,2-diamino-4-bromopiridinio (15,6 g, 40,2 mmoles) en piridina (106 ml) con cloruro de benzoilo (9,4 ml, 80 mmoles), formándose una solución marrón rojiza y después de 2 h una suspensión marrón. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, se tritura el residuo durante 2,5 h en una solución acuosa saturada de cloruro amónico (300 ml) y se neutraliza a pH 6-7 con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se recoge el sólido por filtración, se lava con agua (40 ml) y se seca, obteniéndose la 7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (6,78 g, 61,6 %) en forma de sólido blanco mate; p.f. = 189-191°C; EM: m/z = 276,1, 274,2 (M+H⁺).

25 c) (2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-carbamato de tert-butilo

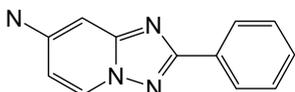


30 A una suspensión purgada con nitrógeno de la 7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (9 g, 32,8 mmoles) en dioxano (180 ml) se le añaden sucesivamente el carbamato de tert-butilo (4,71 g, 39,4 mmoles), el tris(dibencilideno-acetona)dipaladio(0) (601 mg, 657 μmoles), 4,5-bis(difenil-fosfino)-9,9-dimetilxanteno (760 mg, 1,31 mmoles) y carbonato de cesio (15 g, 46 mmoles). En atmósfera de nitrógeno se agita la mezcla marrón a 100°C durante 22 horas. Se elimina el disolvente con vacío y se reparte el residuo marrón entre acetato de etilo y agua. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (3 x 120 ml) y con salmuera y se secan con sulfato magnésico. Se concentra la solución con vacío hasta aprox. 80 ml: cristalización.

35 Se agita la suspensión en un baño de hielo durante 10 min, se recoge el sólido por filtración, se lava con un poco de acetato de etilo frío y se seca, obteniéndose el (2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-carbamato de tert-butilo (7,09 g) en forma de sólido blanco mate. Se concentran las aguas madres y se introduce el residuo (4,79 g) sobre gel de sílice (16 g). Se aísla el producto por cromatografía a través de un cartucho de 120 g de gel de sílice (eluyente: heptano del 10 al 50 % en acetato de etilo, 45 min), obteniéndose una segunda cosecha de 1,748 g de un sólido blanco; p.f. = 200-201°C descomp.; EM: m/z = 311,3 (M+H⁺). Rendimiento total: 86,7 %.

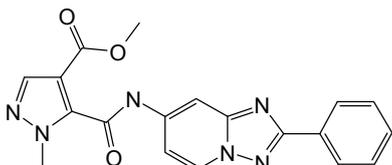
40

d) 2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina



Se agita a temperatura ambiente durante una noche una suspensión del (2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-carbamato de tert-butilo (8,5 g, 27,4 mmoles) en ácido clorhídrico (6 N en éter de dietilo, 175 ml). Con enfriamiento se diluye la suspensión con agua (aprox. 2 l) y acetato de etilo, se lava la fase acuosa una vez con acetato de etilo, se basifica con una solución acuosa de hidróxido sódico al 32 % y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose la 2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (5,52 g, 95,9 %) en forma de sólido ligeramente rosa; p.f. = 212 - 213°C; EM: m/z = 211,2 (M+H⁺).

10 e) 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

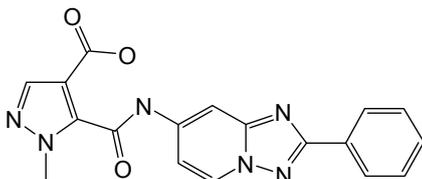


Se agita a 70°C durante 1,25 h una solución de la 2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (1,534 g, 7,3 mmoles), el ácido 4-(metoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (1,61 g, 8,76 mmoles), anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 10,7 ml, 18,2 mmoles) y la diisopropiletilamina (5,1 ml, 29,2 mmoles) en tetrahidrofurano (54 ml), formándose una suspensión blanca. Se vierte la suspensión enfriada sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml), se agita a temperatura ambiente durante 15 min, se recoge el sólido por filtración, se lava con agua y se seca, obteniéndose el 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (2,596 g, 94,5 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 243-7°C; EM: m/z = 377,2 (M+H⁺).

20

Ejemplo 2

ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico

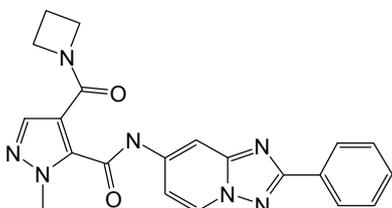


25 Se agita a 70°C durante 5/4 h una suspensión blanca del 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (2,37 g, 6,3 mmoles) e hidróxido de litio monohidratado (291 mg, 6,93 mmoles) en metanol (100 ml) y agua (20 ml), formándose una solución incolora después de 20 min. Se elimina el metanol con vacío, se diluye el residuo con agua y se neutraliza la solución acuosa enfriada con ácido clorhídrico acuoso 2 N (3,46 ml, 6,03 mmoles). Se recoge el sólido por filtración y se seca, obteniéndose el ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (2,21 g, 97 %) en forma de sólido blanco; p.f. > 300°C; EM: m/z = 361,1 (M+H⁺).

30

Ejemplo 3

(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



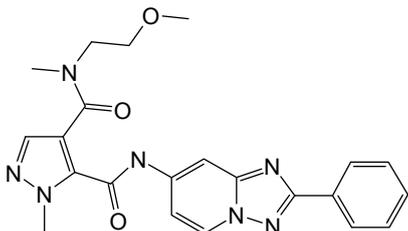
35

Se agita a 70°C durante 2 horas una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (4,5 g, 12,4 mmoles), la azetidina (2,53 ml, 37,3 mmoles), la N-diisopropiletilamina (6,51 ml, 37,3 mmoles) y el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 18,3 ml, 31 mmoles) en tetrahidrofurano (220 ml). Se concentra la solución turbia a unos 100 ml, se enfría, se vierte sobre una solución acuosa saturada enfriada de bicarbonato sódico (1000 ml) y se agita la suspensión durante 20 minutos. Se recoge el sólido por filtración, se lava con un poco de agua y se seca, obteniéndose la (2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (5 g, 100 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 243-5°C; EM: m/z = 402,3 (M+H⁺).

45

Ejemplo 4

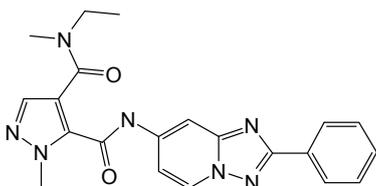
N4-(2-metoxietil)-N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



5 Se agita a 70°C durante 18 horas una suspensión del ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoyl)-1H-pirazol-4-carboxílico con 1 eq. de cloruro de litio (80 mg, 0,198 mmoles), la 2-metoxi-N-metiletanamina (65 µl, 0,59 mmoles), la diisopropiletanamina (104 µl, 0,59 mmoles) y el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 291 µl, 0,494 mmoles) en tetrahidrofurano (4 ml), formándose una solución ligeramente amarilla después de 2 h. Se diluye la solución enfriada con acetato de etilo, se lava una vez con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una vez con salmuera, se seca con sulfato magnésico y se evapora el disolvente a sequedad, obteniéndose la 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] 3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 10 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (75 mg, 87,5 %) en forma de sólido blanco mate; p.f. = 172 - 5°C; EM: m/z = 434,3 (M+H⁺).

Ejemplo 5

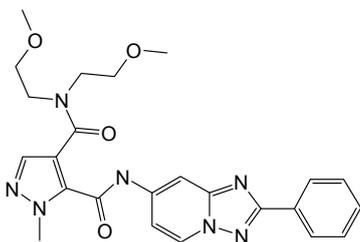
15 N4-etil-N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



20 Se agita a 70°C durante 2 horas una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoyl)-1H-pirazol-4-carboxílico (600 mg, 1,66 mmoles), la N-etilmetilamina (427 µl, 4,97 mmoles), la N-diisopropiletanamina (868 µl, 4,97 mmoles) y el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 2,44 ml, 4,14 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml). Se diluye la solución enfriada con acetato de etilo, se lava una vez con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una vez con salmuera, se seca con sulfato magnésico y se concentra a sequedad. Por dos cristalizaciones sucesivas del residuo (680 mg de sólido blanco) en acetato de etilo se obtiene la N4-etil-N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida (365 mg, 54,6 %) en forma de 25 sólido blanco; p.f. = 193-4°C; EM: m/z = 404,3 (M+H⁺).

Ejemplo 6

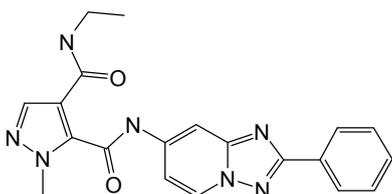
N4,N4-bis(2-metoxietil)-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



30 Se agita a 70°C durante 2,5 horas una suspensión del ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoyl)-1H-pirazol-4-carboxílico con 1 eq. de cloruro de litio (80 mg, 0,198 mmoles), la bis(2-metoxietil)amina (87 µl, 0,59 mmoles), la diisopropiletanamina (104 µl, 0,59 mmoles) y el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 291 µl, 0,494 mmoles) en tetrahidrofurano (4 ml), formándose una solución ligeramente amarilla después de 20 35 min. Se diluye la solución enfriada con acetato de etilo, se lava una vez con una solución acuosa saturada de carbonato sódico, una vez con ácido clorhídrico acuoso 1 N y una vez con salmuera, se seca con sulfato magnésico y se evapora el disolvente a sequedad, obteniéndose la N4,N4-bis(2-metoxietil)-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida (80 mg, 84,8 %) en forma de sólido ceroso incoloro; EM: m/z = 478,2 (M+H⁺).

Ejemplo 7

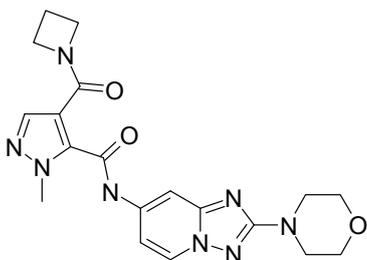
N4-etil-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



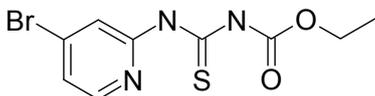
5 Se agita a 70°C durante 1,5 horas una suspensión del ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico con 1 eq. de cloruro de litio (54 mg, 0,133 mmoles), el clorhidrato de la etilamina (44 mg, 0,534 mmoles), la diisopropil-etilamina (93 µl, 0,534 mmoles) y el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 197 µl, 0,334 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml). Dado que después de este tiempo no se ha producido la disolución, se le añaden el clorhidrato de la etilamina (87 mg, 1,07 mmoles), la diisopropiletilamina (186 µl, 1,07 mmoles) y el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 99 µl, 0,167 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye la suspensión blanca con acetato de etilo, se lava una vez con agua, una vez con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una vez con salmuera, se seca con sulfato magnésico y se evapora el disolvente a sequedad, obteniéndose la N4-etil-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-di-carboxamida (30 mg, 57,7 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 253 - 5°C; EM: m/z = 390,2 (M+H⁺).

15 Ejemplo 8

4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

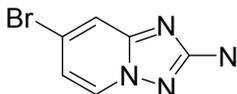


a) 1-etoxicarbonil-3-(4-bromo-piridin-2-il)-tiourea



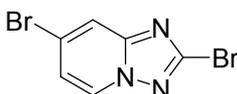
20 A una solución de la 4-bromopiridina-2-amina (10,4 g, 60,1 mmoles) en dioxano (242 ml) se le añade a 25°C el isotiocianato de etoxicarbonilo (7,88 g, 6,8 ml, 60,1 mmoles). Se agita la mezcla resultante a 25°C durante 4 horas. Se evapora el disolvente, se diluye el residuo sólido amarillo con acetato de etilo y se lava con agua y salmuera. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose la 1-etoxicarbonil-3-(4-bromo-piridin-2-il)-tiourea (17,37 g, 95 %) en forma de sólido amarillo; p.f. = 107-110°C; EM: m/z = 304,0,305,9 (M+H⁺).

b) 7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-amina



30 Se agita a 25°C durante unos minutos una mezcla del clorhidrato de la hidroxilamina (20,7 g, 298 mmoles) y la N-etildisopropilamina (23,1 g, 31,2 ml, 179 mmoles) en etanol (380 ml). Se añade la mezcla a la 1-etoxicarbonil-3-(4-bromo-piridin-2-il)-tiourea (18,13 g, 59,6 mmoles) y se mantiene la mezcla resultante en reflujo durante 1 día. Se evapora el disolvente a sequedad y se tritura el residuo durante 10 minutos con agua (100 ml). Se recoge el sólido por filtración, se lava con agua y se seca, obteniéndose la 7-bromo-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridina-2-amina (10 g, 78,8 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; p.f. = 190-2°C; EM: m/z = 212,9, 215,0 (M+H⁺).

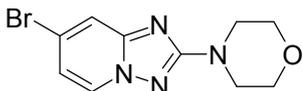
c) 2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



40

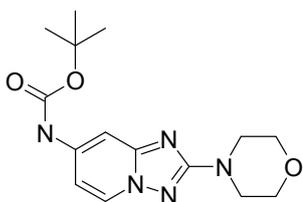
Se calienta a 75°C una suspensión del nitrito de tert-butilo (4,84 g, 5,58 ml, 46,9 mmoles) y bromuro de cobre (II) (10,5 g, 46,9 mmoles) en acetonitrilo (350 ml) y se le añade en porciones pequeñas la 7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-amina (10 g, 46,9 mmoles). Se agita la mezcla resultante a 75°C durante 4 horas. Se le añaden más porciones de bromuro de cobre (II) (5,24 g, 23,5 mmoles) y nitrito de tert-butilo (2,42 g, 2,79 ml, 23,5 mmoles) y se continúa a reflujo durante 1,5 horas. Se evapora el acetonitrilo y se diluye el residuo (suspensión verde) con acetato de etilo. Se recoge el sólido precipitado por filtración, se lava con acetato de etilo y diclorometano y se seca, obteniéndose la 2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (13,25 g, 102 %) en forma de sólido ligeramente verde; EM: m/z = 275,8, 277,8, 279,8 (M+H⁺).

10 d) 4-(7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-morfolina



15 Se mantiene a reflujo en atmósfera de argón durante 4 horas una mezcla de la 2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1 g, 3,61 mmoles) y la morfolina (10,0 g, 115 mmoles) y la mezcla formada de color verde se vuelve amarilla. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad, se aplica sobre gel de sílice y se purifica por cromatografía flash a través de una columna de 20 g de gel de sílice empleando como eluyente heptano del 10 al 100 % en acetato de etilo, obteniéndose la 4-(7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)morfolina (367 mg, 35,9 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 178-9°C; EM: m/z = 285,0, 283,0 (M+H⁺).

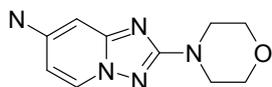
e) 2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamato de tert-butilo



20 A una solución purgada con argón de la 4-(7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)morfolina (321 mg, 1,13 mmoles) en dioxano (8 ml) se le añaden el carbamato de tert-butilo (159 mg, 1,36 mmoles), el tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio(0) (20,8 mg, 22,7 μmoles), el 4,5-bis(difenil-fosfino)-9,9-dimetilxanteno (26,2 mg, 45,4 μmoles) y carbonato de cesio (517 mg, 1,59 mmoles). Se sella el matraz de reacción y se calienta a 110°C durante 20 horas. Se aplica el material en bruto sobre gel de sílice y se purifica por cromatografía flash a través de una columna de 20 g de gel de sílice empleando como eluyente heptano del 10 al 70 % en acetato de etilo, obteniéndose el 2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamato de tert-butilo (365 mg, 101 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; p.f. = 92-3°C; EM: m/z = 320,1 (M+H⁺).

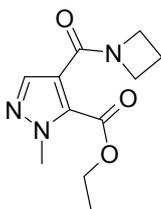
30 f) clorhidrato de la 2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-amina

Cl



35 Se agita a 25°C durante 2 horas una mezcla del 2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamato de tert-butilo (356 mg, 1,11 mmoles) y ácido clorhídrico (6 N en éter, 10 ml, 60,0 mmoles). Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose el clorhidrato de la 2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-amina (308 mg, 108 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; p.f. > 250°C; EM: m/z = 220,3 (M+H⁺).

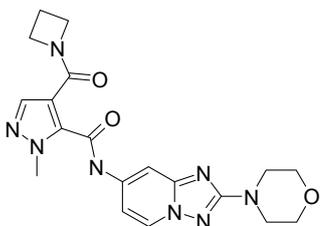
g) 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



40 A una solución enfriada del ácido 5-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,5 g, 7,57 mmoles), la N-etildisopropilamina (3,97 ml, 22,7 mmoles) y la azetidina (1,02 ml, 15,1 mmoles) en acetato de etilo (30 ml) se le

añade a 0°C el anhídrido cíclico del ácido propanofosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 11,4 ml, 18,9 moles). Se retira el baño de hielo y se agita la solución ligeramente amarilla a temperatura ambiente durante 3 h. Se ajusta la solución ligeramente amarilla a pH 9 con una solución acuosa saturada de carbonato sódico, se separa la fase acuosa y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose el 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo (1,09 g, 60,7 %) en forma de aceite viscoso ligeramente marrón; EM: m/z = 238,2 (M+H⁺).

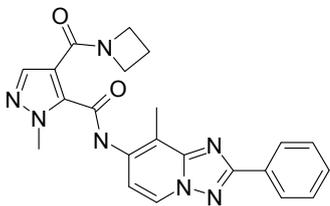
h) 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



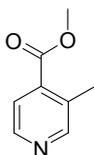
A una suspensión purgada con nitrógeno del clorhidrato de la 2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-amina (80 mg, 0,313 mmoles) y la N-etildiisopropilamina (120 µl, 0,688 mmoles) en dioxano (3 ml) se le añade el trimetilaluminio (solución 2 M en tolueno, 0,47 ml, 0,94 mmoles). Se agita la solución resultante a temperatura ambiente durante 1/2 hora. Se le añade el 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (75 mg, 0,313 mmoles) en dioxano (0,7 ml), se calienta la mezcla a reflujo en un matraz sellado y se agita durante 19 horas. Por purificación de la mezcla reaccionante mediante cromatografía en un cartucho RediSep de 12 g de gel de sílice (eluyente: diclorometano + 4 % de metanol) se obtiene la 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (106 mg, 82,5 %) en forma de sólido blanco mate; p.f. = 232 - 4°C; EM: m/z = 411,3(M+H⁺).

Ejemplo 9

4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(8-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

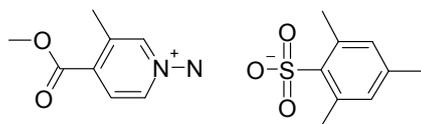


a) 3-metilisonicotinato de metilo



Se mantiene a reflujo durante 18 horas una mezcla del ácido 3-metilisonicotínico (7 g, 51,0 mmoles) y el ácido clorhídrico (1 M en metanol, 200 ml, 200 mmoles). Se evapora el metanol, se diluye el residuo con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se evapora el disolvente a sequedad, obteniéndose el 3-metilisonicotinato de metilo (5,45 g, 70,6 %) en forma de aceite anaranjado; EM: m/z = 152,1 (M⁺).

b) 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 1-amino-4-(metoxi-carbonil)-3-metilpiridinio

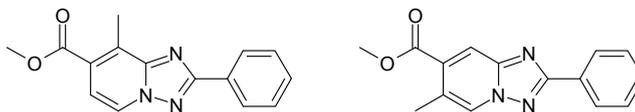


A una suspensión (blanca) enfriada con hielo de O-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina (1,75 g, 8,14 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añade por goteo una solución del 3-metilisonicotinato de metilo (1,23 g, 8,14 mmoles) en diclorometano (3 ml). Una vez completada la adición, se agita la solución ligeramente amarilla resultante a 25°C

durante 3 horas. Se enfría la solución a 0°C y se diluye con éter de dietilo hasta que precipita un sólido blanco. Se agita la suspensión durante 1 hora, se recoge el sólido por filtración, se lava con éter y se seca, obteniéndose el 2,4,6-tri-metilbencenosulfonato de 1-amino-4-(metoxicarbonil)-3-metil-piridinio (2,41 g, 80,8 %) en forma de sólido blanco; EM: m/z = 167,2 (M⁺).

5

c) 8-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-carboxilato de metilo
6-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-carboxilato de metilo

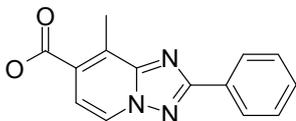


10 A una suspensión del 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 1-amino-4-(metoxicarbonil)-3-metilpiridinio (2,409 g, 6,57 mmoles) en etanol (40 ml) se le añaden el benzonitrilo (675 µl, 6,57 mmoles), acetato de cobre (II) monohidratado (1,31 g, 6,57 mmoles) y finalmente hidróxido potásico (2 M en etanol, 3,62 ml, 7,23 mmoles). Se calienta la mezcla resultante a 90°C y se agita durante 18 horas en atmósfera de aire, haciendo burbujear aire ligeramente a través de la mezcla reaccionante. Se vierte la mezcla de color verde oscuro sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml), se agita durante 5 minutos y se extrae dos veces con acetato de etilo (se requiere filtración a través de Dicalite debido a la emulsión). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan dos veces con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico y se evapora el disolvente. Se introduce el material en bruto en gel de sílice y se separa por cromatografía flash en una columna de 70 g de gel de sílice empleando como eluyente heptano del 10 al 30 % en acetato de etilo, obteniéndose el 8-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-carboxilato de metilo (634 mg, 36 %) en forma de sólido blanco (EM: m/z = 268,1 (M+H)⁺) y el 6-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-carboxilato de metilo (112 mg, 6,37 %) en forma de sólido blanco; EM: m/z = 268,1 (M+H)⁺.

15

20

d) ácido 8-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-carboxílico

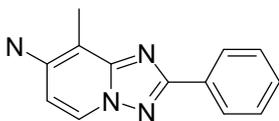


25

Se agita a 25°C durante 3 días una mezcla del 8-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-carboxilato de metilo (634 mg, 2,37 mmoles), hidróxido de litio monohidratado (398 mg, 9,49 mmoles), tetrahidrofurano (15 ml) y agua (5 ml). Se diluye la mezcla con agua, se acidifica a pH 0 con ácido clorhídrico al 37 % y se extrae con acetato de etilo; se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca con sulfato magnésico y se evapora el disolvente, obteniéndose el ácido 8-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-carboxílico (710 mg, 118 %) en forma de sólido blanco; p.f. >250°C; EM: m/z = 254,1 (M+H)⁺.

30

e) 8-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-amina

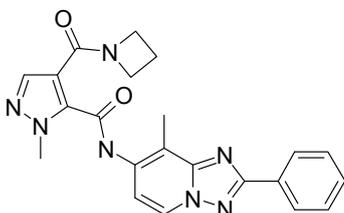


35

A una suspensión del ácido 8-metil-2-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridina-7-carboxílico (710 mg, 2,81 mmoles) y la trietilamina (1,17 ml, 8,42 mmoles) en tert-butanol (20 ml) se le añade a 25°C el fosforazidato de difenilo (909 µl, 4,21 mmoles). Después de la adición se mantiene la suspensión blanca a reflujo durante 24 horas. Se introduce el material en bruto en gel de sílice y se purifica por cromatografía flash a través de una columna de 20 g de gel de sílice empleando como eluyente primero heptano del 10 al 100 % en acetato de etilo y después acetato de etilo al 10 % en metanol, obteniéndose la 8-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-amina (160 mg, 25,4 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 213-5°C; EM: m/z = 225,2 (M+H)⁺.

40

f) 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(8-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

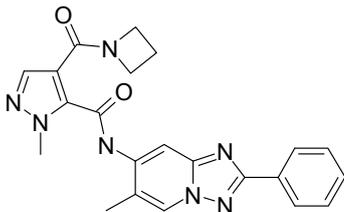


45

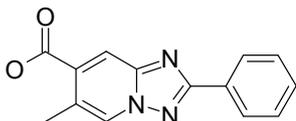
5 A una solución purgada con argón de la 8-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-amina (60 mg, 268 μ moles) en dioxano (5 ml) se le añade trimetil-aluminio (solución 2 M en tolueno, 401 μ l, 803 μ moles). Se agita la mezcla resultante a 25°C durante 1 hora, se le añade el 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (63,5 mg, 268 μ moles), se calienta la mezcla a 100°C y se agita durante 72 horas. Se introduce el material en bruto en gel de sílice y se purifica por cromatografía flash a través de una columna de 20 g de gel de sílice empleando como eluyente heptano del 50 al 100 % en acetato de etilo, obteniéndose la 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(8-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (77 mg, 69,3 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 243-5°C; EM: m/z = 416,2 (M+H⁺).

10 Ejemplo 10

4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(6-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



a) ácido 6-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-carboxílico

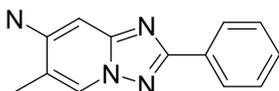


15

Se agita a 25°C durante 4 horas una mezcla del 6-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-carboxilato de metilo (182 mg, 681 μ moles), hidróxido de litio monohidratado (114 mg, 2,72 mmoles), tetrahidrofurano (10 ml) y agua (2 ml). Se diluye la mezcla con acetato de etilo, se acidifica a pH 0 con ácido clorhídrico al 37 % y se lava con agua y salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se evapora el disolvente a sequedad, obteniéndose el ácido 6-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-carboxílico (223 mg, 129 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; p.f. = 228-233°C; EM: m/z = 254,2 (M+H⁺).

20

b) 6-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-amina



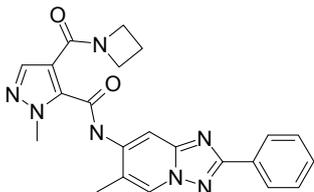
25

A una suspensión del ácido 6-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-carboxílico (172 mg, 679 μ moles) y la trietilamina (206 mg, 284 μ l, 2,04 mmoles) en tert-butanol (10 ml) se le añade a 25°C el fosforazidato de difenilo (220 μ l, 1,02 mmoles). Se calienta la mezcla resultante a reflujo y se agita durante 18 horas. Se introduce el material en bruto en gel de sílice y se purifica por cromatografía flash a través de una columna de 20 g de gel de sílice empleando como eluyente heptano del 10 al 100 % en acetato de etilo, obteniéndose la 6-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (43 mg, 28 %) en forma de sólido blanco mate; p.f. > 250°C; EM: m/z = 225,3 (M+H⁺). Se puede obtener el clorhidrato por agitación durante 2 horas en tetrahidrofurano y ácido clorhídrico 6 N en éter de dietilo (1:6) y posterior concentración a sequedad. Sólido ligeramente marrón (rendimiento cuantitativo); EM: m/z = 225,3 (M+H⁺).

30

35

c) 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(6-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

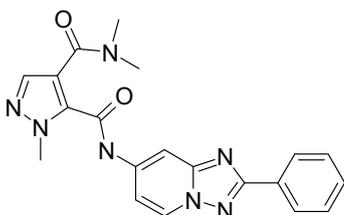


40 A una solución purgada con argón del clorhidrato de la 6-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-amina (147 mg, 564 μ moles) y trietilamina (78,6 μ l, 564 μ moles) en dioxano (8 ml) se le añade trimetil-aluminio (solución 2 M en tolueno, 705 μ l, 1,41 mmoles). Se agita la mezcla resultante durante 1 hora a 25°C y se le añade el 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (134 mg, 564 μ moles); se calienta la mezcla a 100°C y se agita durante 18 horas. Dado que no se observa conversión alguna se le añaden la N-etil-diisopropilamina (246 μ l, 1,41

mmoles) y otra porción de trimetil-aluminio (solución 2 M en tolueno, 705 μ l, 1,41 mmoles) y se agita la mezcla a 25°C durante 1 hora y a 100°C durante 20 horas más. Se introduce el material en bruto en gel de sílice y se purifica por cromatografía flash a través de una columna de 20 g de gel de sílice empleando como eluyente heptano del 10 al 100 % en acetato de etilo, obteniéndose la 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(6-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (57 mg, 24,3 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; p.f. = 226-8°C; EM: m/z = 416,2 (M+H⁺).

Ejemplo 11

4-dimetilamida 3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



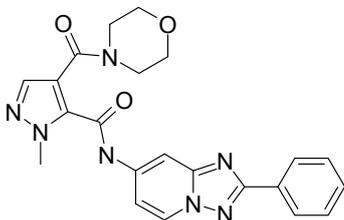
10

Se agita a 70°C durante 3 horas una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 276 μ moles), el clorhidrato de la dimetilamina (158 mg, 1,93 mmoles), la diisopropiletilamina (434 μ l, 2,48 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 407 μ l, 690 μ moles) y tetrahidrofurano (7 ml). Se diluye la suspensión con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y agua. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico y se evapora el disolvente, obteniéndose la 4-dimetilamida 3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (34 mg, 31,6 %) en forma de sólido blanco muy insoluble; p.f. > 250°C; EM: m/z = 390,2 (M+H⁺).

20

Ejemplo 12

1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

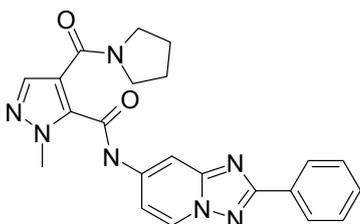


25 Se agita a 70°C durante 3 horas una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 276 μ moles), la morfolina (240 μ l, 2,76 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 407 μ l, 690 μ moles) y tetrahidrofurano (7 ml). Se diluye la mezcla con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico y se evapora el disolvente. Se tritura el residuo (76 mg de espuma blanca) con éter de dietilo y acetato de etilo, obteniéndose la 1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (53 mg, 44,5 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 203-207°C; EM: m/z = 432,4 (M+H⁺).

30

Ejemplo 13

1-metil-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida



35

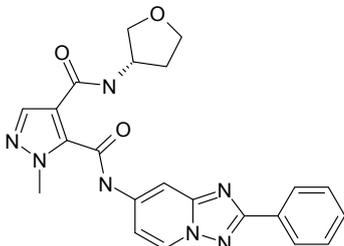
Se agita a 70°C durante 3 horas una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 276 μ moles), la pirrolidina (228 μ l, 2,76 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 407 μ l, 690 μ moles) y tetrahidrofurano (7 ml). Se diluye la mezcla con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico y se evapora el disolvente. Se tritura el residuo (65 mg de sólido blanco) con éter de dietilo,

40

obteniéndose la (2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (24 mg, 20,9 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 210-215°C; EM: m/z = 416,2 (M+H⁺).

Ejemplo 14

(S)-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



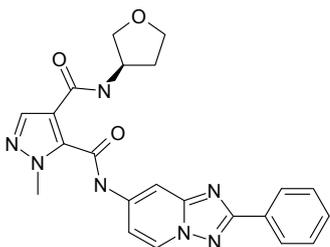
5

Se mantiene a reflujo durante 18 horas una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 276 μ moles), el clorhidrato de la (S)-tetrahidrofuran-3-ilamina (68,2 mg, 552 μ moles), la diisopropiltilamina (193 μ l, 1,1 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 407 μ l, 690 μ moles) y tetrahidrofurano (7 ml). Se evapora el disolvente y al residuo se le añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se agita la mezcla durante 20 minutos, precipitando un sólido blanco. Se recoge el sólido por filtración, se lava con éter de dietilo y se seca, obteniéndose la (S)-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida (118 mg, 99,1 %) en forma de sólido blanco; p.f. > 250°C; EM: m/z = 432,4 (M+H⁺).

15

Ejemplo 15

(R)-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida

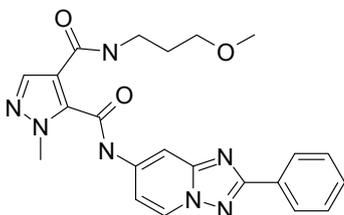


20 Se mantiene a reflujo durante 18 horas una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 276 μ moles), el 4-metilbencenosulfonato de la (R)-tetrahidrofuran-3-ilamina (143 mg, 552 μ moles), la diisopropiltilamina (193 μ l, 1,1 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 407 μ l, 690 μ moles) y tetrahidrofurano (7 ml). Se evapora el disolvente y al residuo se le añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se agita la mezcla durante 20 minutos, precipitando un sólido blanco. Se recoge el sólido por filtración, se lava con éter de dietilo y se seca, obteniéndose la (R)-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida (114 mg, 95,7 %) en forma de sólido blanco; p.f. > 250°C; EM: m/z = 432,3 (M+H⁺).

25

Ejemplo 16

30 N4-(3-metoxipropil)-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida

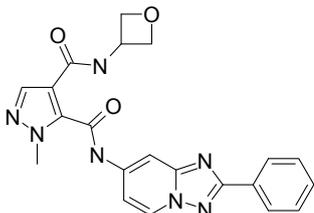


35 Se mantiene a reflujo durante 18 horas una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 276 μ moles), la 3-metoxipropano-1-amina (169 μ l, 1,66 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 407 μ l, 690 μ moles) y tetrahidrofurano (7 ml). Se evapora el disolvente y al residuo se le añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se agita la mezcla durante 20 minutos, precipitando un sólido blanco. Se recoge el sólido por filtración, se lava con éter de dietilo y se seca, obteniéndose la N4-(3-metoxipropil)-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida (113 mg, 94,3 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 191-3°C; EM: m/z = 434,4 (M+H⁺).

40

Ejemplo 17

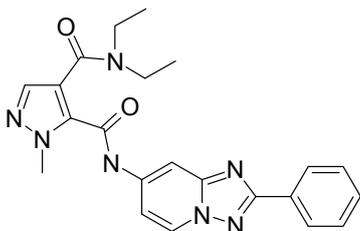
1-metil-N4-(oxetan-3-il)-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



- 5 Se agita a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 20 horas una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoyl)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 276 μ moles), el clorhidrato de la oxetan-3-amina (60,5 mg, 552 μ moles), la diisopropiletilamina (241 μ l, 1,38 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 407 μ l, 690 μ moles) y tetrahidrofurano (7 ml). Se evapora el disolvente y al residuo se le añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se agita la mezcla durante 20 minutos, precipitando un sólido blanco. Se recoge el sólido por filtración, se lava con éter de dietilo y se seca. Se tritura el residuo (94 mg de sólido blanco) con acetato de etilo, se filtra y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose la 1-metil-N4-(oxetan-3-il)-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida (44 mg, 38,2 %) en forma de sólido blanco; p.f. > 250°C; EM: m/z = 418,3 (M+H⁺).

Ejemplo 18

- 15 N4,N4-dietil-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida

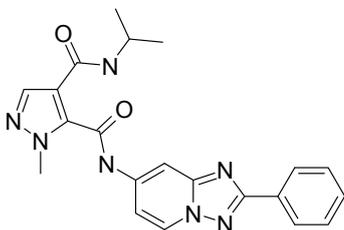


- 20 En atmósfera de nitrógeno se agita a 70°C durante 20 horas una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoyl)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 276 μ moles), la dietilamina (142 μ l, 1,38 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 407 μ l, 690 μ moles) y tetrahidrofurano (7 ml). Se evapora el disolvente y al residuo se le añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se agita la mezcla durante 20 minutos, precipitando un sólido blanco. Se recoge el sólido por filtración, se lava con éter de dietilo y se seca, obteniéndose la N4,N4-dietil-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida (93 mg, 80,7 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 177-9°C; EM: m/z = 418,3 (M+H⁺).

25

Ejemplo 19

N4-isopropil-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida

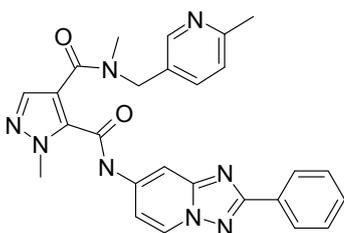


- 30 En atmósfera de nitrógeno se agita a 70°C durante 20 horas una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoyl)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 276 μ moles), la isopropilamina (119 μ l, 1,38 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 407 μ l, 318,8 mmoles) y tetrahidrofurano (7,00 ml). Se evapora el disolvente y al residuo se le añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se agita la mezcla durante 20 minutos, precipitando un sólido blanco. Se recoge el sólido por filtración, se lava con éter de dietilo y se seca, obteniéndose la N4-isopropil-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida (93 mg, 83,8 %) en forma de sólido blanco; p.f. >250°C; EM: m/z = 404,4 (M+H⁺).

35

Ejemplo 20

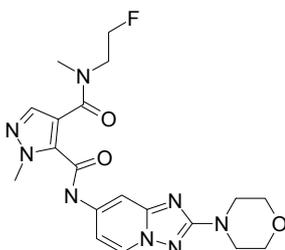
N4,1-dimetil-N4-((6-metilpiridin-3-il)metil)-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



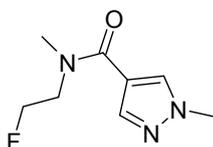
5 En atmósfera de nitrógeno se agita a 70°C durante 20 horas una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]-
 triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 276 μ moles), la N-metil-1-(6-metil-piridin-3-
 il)metanamina (50 mg, 367 μ moles), la diisopropiletilamina (145 μ l, 828 μ moles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 %
 en acetato de etilo, 407 μ l, 690 μ moles) y tetrahidrofurano (7,00 ml). Se evapora el disolvente y al residuo se le
 añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se agita la mezcla durante 20 minutos,
 precipitando un sólido blanco. Se recoge el sólido por filtración, se lava con éter de dietilo y se seca, obteniéndose la
 10 N4,1-dimetil-N4-((6-metilpiridin-3-il)metil)-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida
 (124 mg, 93,5 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 110-150°C; EM: m/z = 481,4 (M+H⁺).

Ejemplo 21

N4-(2-fluoretíl)-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida

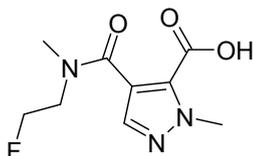


15 a) N-(2-fluoretíl)-N,1-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida



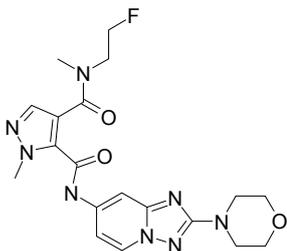
20 Se mezcla el ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,0 g, 7,93 mmoles) con DMF (10,0 ml), formándose una
 solución incolora. Se le añaden la Et₃N (3,3 ml, 23,8 mmoles) y el tetrafluorborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-
 il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (TBTU, 2,8 g, 8,72 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 1 h. Se
 le añade el clorhidrato de la 2-fluoretíl-metilamina (991 mg, 8,72 mmoles) y se continúa la agitación durante una
 noche. Se elimina la DMF con alto vacío y se purifica el producto en bruto (5,93 g de aceite marrón) por
 25 cromatografía a través de un cartucho de 50 g de SiO₂-NH₂ (CH₂Cl₂/MeOH = 95:5). Se seca el producto resultante
 con alto vacío a t.amb. durante 48 h. Aceite amarillo (1,40 g, 92 %); EM: m/z = 186,1 [M+H]⁺.

b) ácido 4-((2-fluoretíl)(metil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico



30 En un matraz de tres bocas y 50 ml de capacidad se introducen la N-(2-fluoretíl)-N,1-dimetil-1H-pirazol-4-
 carboxamida (500 mg, 2,7 mmoles) y el THF (10,0 ml), formándose una solución incolora. Se le añade la 1,1,4,7,7-
 penta-metildietilenotriamina (621 μ l, 2,97 mmoles) y, después de enfriar a -100°C, se le añade por goteo el t-BuLi
 (1,6 M en pentano, 2,53 ml, 4,05 mmoles). Después de agitar durante 30 min se le añade cuidadosamente un
 exceso de hielo seco. Después de 5 min se retira el baño de enfriamiento y se deja calentar la mezcla a t.amb. Se le
 35 añade H₂O y se elimina el material de partida sin reaccionar por extracción con CH₂Cl₂. Se acidifica la fase acuosa
 empleando una solución 1 N de HCl y se extrae el ácido empleando CH₂Cl₂. Después de secar con Na₂SO₄, filtrar y
 concentrar con vacío, se seca el aceite viscoso con alto vacío, obteniéndose 307 mg (50 %) de producto en forma de
 aceite viscoso ligeramente marrón; EM: m/z = 230,2 [M+H]⁺.

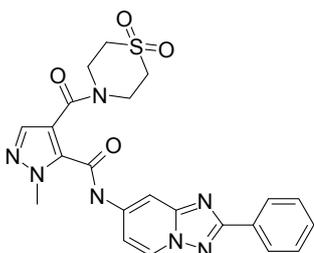
c) N4-(2-fluoretíl)-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



5 Se agita a 75°C durante una noche una mezcla del ácido 4-((2-fluoretíl)(metil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (100 mg, 436 μ moles), el clorhidrato de la 2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-amina (100 mg, 391 μ moles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 576 μ l, 978 μ moles), la N-etildiisopropilamina (273 μ l, 1,56 mmoles) y THF (7 ml). Se evapora el disolvente y se disuelve el residuo en agua (10 ml, pH 3). Se ajusta la solución amarilla a pH 8 con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se agita durante 20 min. Se recoge el sólido por filtración, se lava con agua y se seca, obteniéndose la N4-(2-fluoretíl)-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-di-carboxamida (88 mg, 52,3 %) en forma de sólido blanco; EM: m/z = 431,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 22

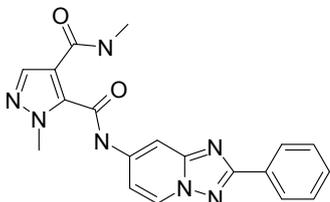
15 (2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(1,1-dioxo-tiomorfolina-4-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



20 En atmósfera de nitrógeno se agita a 70°C durante 4 horas y a 25°C durante 60 horas una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 276 μ moles), el 1,1-dióxido de la tiomorfolina (44,8 mg, 331 μ moles), la diisopropiletilamina (145 μ l, 828 μ moles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 407 μ l, 690 μ moles) y tetrahidrofurano (7,00 ml). Se evapora el disolvente y al residuo se le añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se agita la mezcla durante 20 minutos, precipitando un sólido blanco. Se recoge el sólido por filtración, se lava con éter de dietilo y se seca, obteniéndose la (2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(1,1-dioxo-tiomorfolina-4-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (112 mg, 84,7 %) en forma de sólido blanco; p.f. > 250°C; EM: m/z = 480,2 (M+H⁺).

Ejemplo 23

N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida

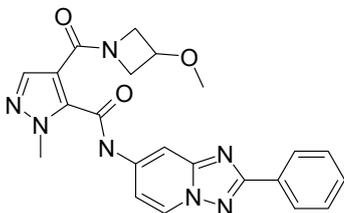


30
35 En atmósfera de nitrógeno se agita a 70°C durante 4 horas y a 25°C durante un fin de semana una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 276 μ moles), el clorhidrato de la metanamina (186 mg, 2,76 mmoles), la diisopropiletilamina (627 μ l, 3,59 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 407 μ l, 690 μ moles) y tetrahidrofurano (7,00 ml). Se evapora el disolvente y al residuo se le añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se agita la mezcla durante 20 minutos, precipitando un sólido blanco. Se recoge el sólido por filtración, se lava con éter de dietilo y se seca, obteniéndose la N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida (69 mg, 66,6 %) en forma de sólido blanco; p.f. > 250°C; EM: m/z = 376,2 (M+H⁺).

40

Ejemplo 24

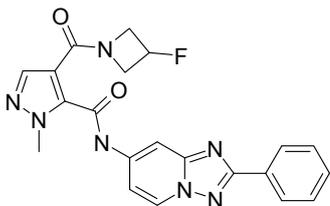
4-(3-metoxiazetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



- 5 En atmósfera de nitrógeno se agita en un matraz cerrado a 70°C durante 3 horas y a temperatura ambiente durante un fin de semana una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 276 μ moles), el clorhidrato de la 3-metoxiazetidina (37,5 mg, 304 μ moles), la diisopropiletilamina (241 μ l, 1,38 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 407 μ l, 690 μ moles) y tetrahidrofurano (7,00 ml). Se evapora el disolvente y al residuo se le añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se agita la mezcla durante 20 minutos, precipitando un sólido blanco. Se recoge el sólido por filtración, se lava con éter de dietilo y se seca, obteniéndose la 4-(3-metoxiazetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (75 mg, 66,6 %) en forma de sólido blanco muy insoluble; p.f. = 269-270°C; EM: m/z = 432,3 (M+H⁺).

15 Ejemplo 25

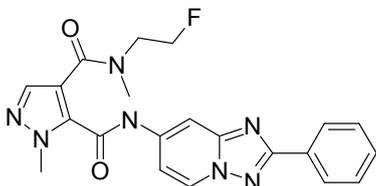
4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



- 20 En atmósfera de nitrógeno se agita en un matraz cerrado a 70°C durante 3 horas y a temperatura ambiente durante un fin de semana una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 276 μ moles), el clorhidrato de la 3-fluorazetidina (30,8 mg, 276 μ moles), la diisopropiletilamina (241 μ l, 1,38 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 407 μ l, 690 μ moles) y tetrahidrofurano (7 ml). Se evapora el disolvente y al residuo se le añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se agita la mezcla durante 20 minutos, precipitando un sólido blanco. Se recoge el sólido por filtración, se lava con éter de dietilo y se seca, obteniéndose la 4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (111 mg, 93,3 %) en forma de insoluble sólido blanco; p.f. = 259-262°C; EM: m/z = 420,2 (M+H⁺).

Ejemplo 26

- 30 4-[(2-fluor-etil)-metil-amida] 3-[(2-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

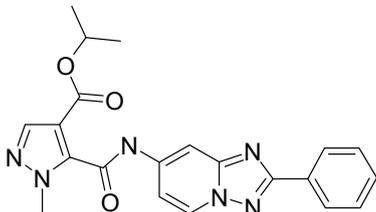


- 35 En un matraz sellado y de 20 ml de capacidad se introducen el ácido 4-((2-fluoretil)(metil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (70 mg, 305 μ moles), la 2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-amina (64 mg, 305 μ moles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 450 μ l, 763 μ moles) y la N-etildiisopropilamina (213 μ l, 1,22 mmoles) con tetrahidrofurano (7 ml), formándose una solución incolora. Se agita la mezcla reaccionante a 75°C durante una noche. El análisis CL-EM indica que la reacción es incompleta pero sin productos secundarios. Se le añade otra vez anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 450 μ l, 763 μ moles) y se agita la mezcla reaccionante a 75°C durante un fin de semana. Se evapora el disolvente y se disuelve el residuo en agua (10 ml, pH 3). Se ajusta la solución amarilla a pH 8 con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se agita durante 20 min. Precipita un sólido blanco. Se recoge el sólido por filtración (66 mg) y se purifica por cromatografía (Si-NH₂, CH₂Cl₂/MeOH = 95:5), obteniéndose la 4-[(2-fluor-etil)-metil-amida] 3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-

amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-di-carboxílico (50 mg, 36,9 %) en forma de sólido blanco; EM: $m/z = 422,3$ ($M+H^+$).

Ejemplo 27

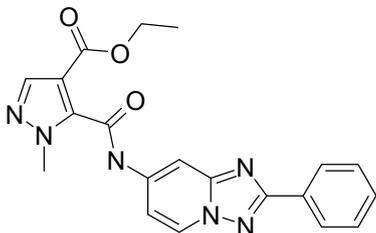
5 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de isopropilo



10 Se enfría a 0°C una suspensión blanca del ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (90 mg, 248 μ moles) y 2-propanol (23 μ l, 298 μ moles) en N,N-dimetilformamida (2 ml). Se le añade por goteo a 0°C una solución de la 4-dimetil-aminopiridina (15,2 mg, 124 μ moles, 0,5 eq.), el PYBROP (127 mg, 273 μ moles, 1,1 eq.) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y después de 5 min la trietilamina (105 μ l, 745 μ moles). Se deja calentar la suspensión blanca a temperatura ambiente, formándose una solución incolora clara, que se agita durante 4,5 días. Se vierte la solución incolora sobre agua, se neutraliza a pH 7-8 con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrae con diclorometano (3 x 70 ml). Se reúnen las fases acuosas, se lavan con agua (3 x 50 ml), se secan con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío. Por purificación del residuo (77 mg) por cromatografía a través de un cartucho de 10 g de gel de sílice (eluyente: heptano del 30 al 60 % en acetato de etilo, 25') se obtiene el 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de isopropilo (10 mg, 9,96 %) en forma de sólido blanco; EM: $m/z = 405,3$ ($M+H^+$).

20 Ejemplo 28

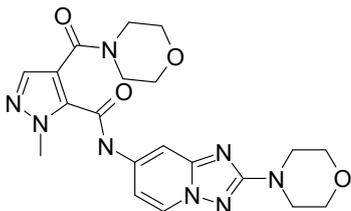
1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



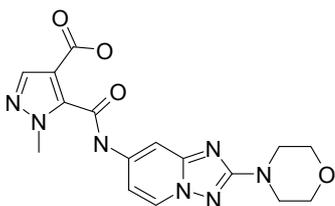
25 Se agita a 25°C durante 2,5 días una mezcla de la 2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-amina (945 mg, 4,49 mmoles), el ácido 4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (1,07 g, 5,39 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 6,62 ml, 11,2 mmoles), la diisopropiletilamina (3,93 ml, 22,5 mmoles) y tetrahidrofurano (50 ml). Se introduce el material en bruto en gel de sílice y se purifica por cromatografía flash en una columna de 50 g de gel de sílice empleando como eluyente heptano del 20 al 100 % en acetato de etilo y acetato de etilo del 10 al 30 % en metanol. Se concentran a sequedad las fracciones que contienen producto y se disuelve el residuo (4,23 g de sólido ligeramente amarillo) en tetrahidrofurano (20 ml); se le añade una solución de bicarbonato sódico (30 ml) y se agita la mezcla a 25°C durante 30 minutos. Se recoge el sólido por filtración, se lava con agua y se seca, obteniéndose el 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,336 g, 76,1 %) en forma de sólido blanco mate; p.f. = 242-3°C; EM: $m/z = 391,2$ ($M+H^+$).

35 Ejemplo 29

1-metil-4-(morfolino-4-carbonil)-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

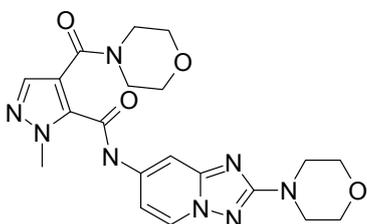


a) ácido 1-metil-5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico



Se agita a 50°C durante 6 horas una mezcla del 1-metil-5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,22 g, 3,05 mmoles), el hidróxido de litio monohidratado (641 mg, 15,3 mmoles), metanol (30 ml) y agua (5 ml). Se evapora el disolvente, se diluye el residuo con agua y se acidifica a pH 0 con ácido clorhídrico acuoso 2 N. Se recoge el sólido precipitado por filtración, se lava con acetato de etilo y se seca, obteniéndose el ácido 1-metil-5-(2-morfolino-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (851 mg, 75 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; EM: m/z = 369,9 (M-H⁺).

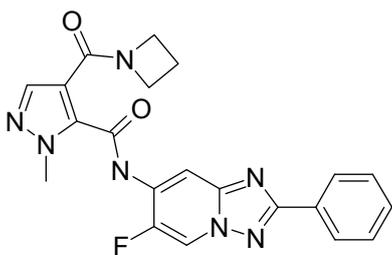
- 10 b) 1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



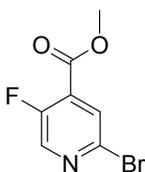
Se mantiene a reflujo durante 18 horas una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 269 μmoles), la morfolina (141 μl, 1,62 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 397 μl, 673 μmoles) y tetrahidrofurano (7 ml). Se evapora el disolvente, se diluye el residuo con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y con agua. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose la 1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (94 mg, 79,3 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; p.f. = 206-8°C; EM: m/z = 441,3 (M+H⁺).

Ejemplo 30

4-(azetidina-1-carbonil)-N-(6-fluor-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

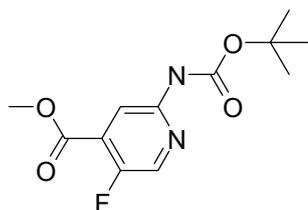


- 25 a) 2-bromo-5-fluorisonicotinato de metilo



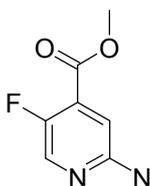
A una solución enfriada del ácido 2-bromo-5-fluorisonicotínico (3,0 g, 13,6 mmoles) en benceno (20 ml) y metanol (10 ml) se le añade por goteo con agitación y enfriamiento durante un período de 15 min el (trimetilsilil)diazometano (2 M en éter, 14 ml, 28 mmoles). Se agita la solución amarilla durante 1,5 h sin enfriamiento y se concentra a sequedad. Por purificación del residuo (3,3 g) mediante cromatografía a través de un cartucho de Silicycle de 50 g de gel de sílice empleando un gradiente de heptano del 10 al 50 % en acetato de etilo se obtiene el 2-bromo-5-fluoriso-nicotinato de metilo (2,82 g, 88,4 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; p.f. = 43 - 6°C; EM: m/z = 233,9 (M+H⁺).

- 35 b) 2-(tert-butoxicarbonilamino)-5-fluorisonicotinato de metilo



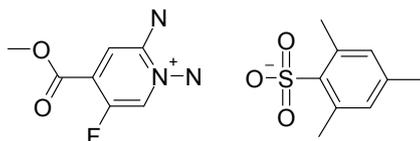
5 A una suspensión purgada con nitrógeno del 2-bromo-5-fluorisonicotinato de metilo (2,8 g, 12 mmoles) en dioxano (55 ml) se le añaden sucesivamente el carbamato de tert-butilo (1,68 g, 14,4 mmoles), el tris(dibencilideno-acetona)-dipaladio(0) (219 mg, 239 μ moles), el 4,5-bis(difenil-fosfino)-9,9-dimetilxanteno (277 mg, 479 μ moles) y carbonato de cesio (5,46 g, 16,8 mmoles). Se agita la mezcla en atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 5,5 h. Después de 5 min a 100°C, la suspensión de color marrón rojizo vira al verde. Se diluye la mezcla con acetato de etilo, se lava dos veces con agua y una vez con salmuera, se seca con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío. Se aísla el producto por cromatografía del residuo (3,85 g) a través de un cartucho Silicycle de 70 g de gel de sílice empleando un gradiente de heptano del 10 al 40 % en acetato de etilo, obteniéndose el 2-(tert-butoxycarbonylamino)-5-fluorisonicotinato de metilo (1,8 g, 55,7 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; EM: $m/z = 271,2 (M+H^+)$.

c) 2-amino-5-fluorisonicotinato de metilo



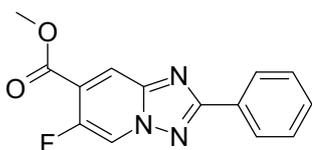
15 Se agita a 25°C durante 20 horas una mezcla del 2-(tert-butoxycarbonylamino)-5-fluorisonicotinato de metilo (1,80 g, 6,66 mmoles) y ácido clorhídrico (6 N en éter, 40 ml, 240 mmoles). Se evapora el disolvente y se diluye la suspensión ligeramente marrón con acetato de etilo, se enfría a 0°C y se ajusta a pH 8 con una solución acuosa saturada de carbonato sódico. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el 2-amino-5-fluorisonicotinato de metilo (932 mg, 82,2 %) en forma de sólido ceroso marrón; EM: $m/z = 171,0 (M+H^+)$.

d) 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 1,2-diamino-5-fluor-4-(metoxicarbonil)piridinio



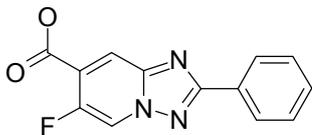
25 A una suspensión blanca enfriada con hielo de la O-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina (1,18 g, 5,48 mmoles) en diclorometano (8,44 ml) se le añade por goteo una solución de 2-amino-5-fluorisonicotinato de metilo (932 mg, 5,48 mmoles) en diclorometano (2,53 ml). Se agita la suspensión ligeramente marrón resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se enfría la suspensión a -5-0°C, se diluye con éter de dietilo (15 ml) y se agita durante 30 minutos. Se recoge el sólido por filtración, se lava con éter de dietilo y se seca, obteniéndose el 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 1,2-diamino-5-fluor-4-(metoxicarbonil)piridinio (1,72 g, 81,4 %) en forma de sólido ligeramente marrón; EM: $m/z = 186,0 (M^+)$.

e) 6-fluor-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-carboxilato de metilo



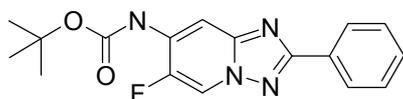
35 Se agita a 100°C durante 20 horas una mezcla del 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 1,2-diamino-5-fluor-4-(metoxicarbonil)piridinio (1,719 g, 4,46 mmoles), cloruro de benzoílo (1,03 ml, 8,92 mmoles) y piridina (12 ml). Se evapora el disolvente y se agita el residuo durante 2,5 horas con una solución acuosa saturada de cloruro amónico, neutralizando a pH 6-7 con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se recoge el sólido por filtración, se lava con agua y se seca, obteniéndose el 6-fluor-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-carboxilato de metilo (603 mg, 49,8 %) en forma de sólido ligeramente marrón; p.f. = 162-8°C; EM: $m/z = 272,2 (M+H^+)$.

f) ácido 6-fluor-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-carboxílico



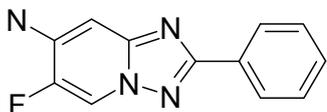
Se agita a 25°C durante 3 horas una mezcla del 6-fluor-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-carboxilato de metilo (600 mg, 2,21 mmoles), el hidróxido de litio monohidratado (186 mg, 4,42 mmoles), tetrahidrofurano (10 ml) y agua (2,0 ml). Se evapora el disolvente, se diluye el residuo con agua (aprox. 10 ml), se acidifica con ácido clorhídrico acuoso 2 N (2,2 ml), se recoge por filtración el precipitado sólido rojo, se lava con agua y se seca, obteniéndose el ácido 6-fluor-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-carboxílico (497 mg, 87,4 %) en forma de sólido rosa; p.f. > 250°C; EM: m/z = 329,2 (M-H⁻).

g) 6-fluor-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamato de tert-butilo



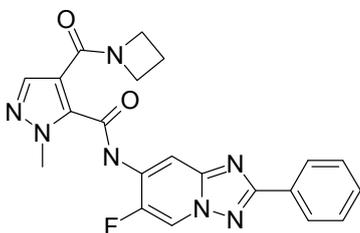
A una suspensión del ácido 6-fluor-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-carboxílico (495 mg, 1,92 mmoles) y la trietilamina (805 µl, 5,77 mmoles) en tert-butanol (28,9 ml) se le añade a 25°C el fosforazidato de difenilo (623 µl, 2,89 mmoles). Se calienta la mezcla resultante a reflujo y se agita durante 18 horas. Se introduce el material en bruto en gel de sílice y se purifica por cromatografía flash a través de una columna de 20 g de gel de sílice empleando como eluyente heptano del 30 al 100 % en acetato de etilo, obteniéndose el 6-fluor-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de tert-butilo (252 mg, 39,9 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; p.f. = 180-8°C; EM: m/z = 329,2 (M+H⁺).

h) 6-fluor-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-amina



Se agita a 25°C durante 18 horas una mezcla del 6-fluor-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de tert-butilo (252 mg, 767 µmoles) y ácido clorhídrico (5 N en éter, 6 ml, 30,0 mmoles). Se ajusta la mezcla a pH aprox. de 8 con una solución acuosa saturada de carbonato sódico, se extrae dos veces con acetato de etilo, se separan las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose la 6-fluor-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-amina (175 mg, 100 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; p.f. >250°C; EM: m/z = 229,2 (M+H⁺).

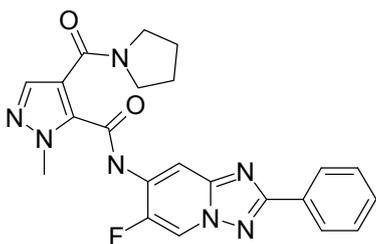
i) 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(6-fluor-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



Se mantiene a reflujo durante 18 horas una mezcla de la 6-fluor-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-amina (50 mg, 219 µmoles), el ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (45,8 mg, 219 µmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 323 µl, 548 µmoles), la diisopropil-amina (115 µl, 657 µmoles) y tetrahidrofurano (5 ml). Se introduce el material en bruto en gel de sílice y se purifica por cromatografía flash a través de una columna de 20 g de gel de sílice empleando como eluyente heptano del 20 al 100 % en acetato de etilo, obteniéndose la (6-fluor-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (40 mg, 43,5 %) en forma de sólido blanco; p.f. >250°C; EM: m/z = 420,3 (M+H⁺).

Ejemplo 31

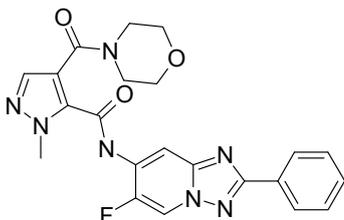
N-(6-fluor-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida



5 Se agita a 70°C durante 2,5 días una mezcla del ácido 5-(6-fluor-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (138 mg, 363 μ moles), la pirrolidina (240 μ l, 2,9 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 534 μ l, 907 μ moles), la diisopropiletilamina (190 μ l, 1,09 mmoles) y tetrahidrofurano (10 ml). Se evapora el disolvente; se tritura el residuo con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se filtra el sólido precipitado y se seca con vacío. Se aplica el material en gel de sílice y se purifica por cromatografía flash a través de una columna de 20 g de gel de sílice empleando como eluyente heptano del 10 al 100 % en EtOAc, obteniéndose la N-(6-fluor-2-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida (83 mg, 52,8 %) en forma de sólido blanco; p.f. 250-251°C; EM: m/z = 434,4 (M+H⁺).

Ejemplo 32

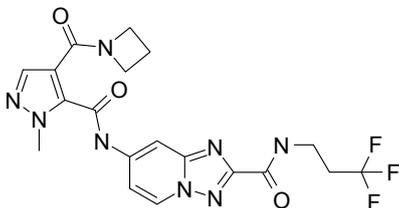
(6-fluor-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



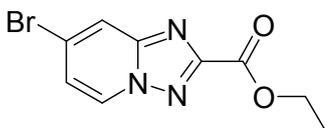
15 En atmósfera de nitrógeno se agita a 70°C durante 2,5 días (un fin de semana) una mezcla del ácido 5-(6-fluor-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (138 mg, 363 μ moles), la morfolina (253 μ l, 2,9 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 534 μ l, 907 μ moles), la diisopropiletilamina (190 μ l, 1,09 mmoles) y tetrahidrofurano (10 ml). Se evapora el disolvente, se tritura el residuo con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se filtra el sólido precipitado y se seca con vacío. Se aplica el material en bruto en gel de sílice y se purifica por cromatografía flash a través de una columna de 20 g de gel de sílice empleando como eluyente heptano del 10 al 100 % en acetato de etilo, obteniéndose la (6-fluor-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (67 mg, 41,1 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 224-225°C; EM: m/z = 450,0 (M+H⁺).

Ejemplo 33

7-(4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3,3,3-trifluorpropil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida



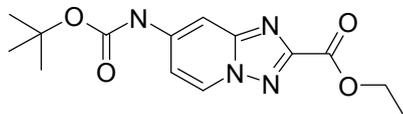
30 a) 7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilato de etilo



35 Se calienta a 100°C durante 18 horas una mezcla del 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 1,2-diamino-4-bromo-piridinio (4,18 g, 10,8 mmoles), el 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (2,4 ml, 21,5 mmoles) y piridina (25 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo anaranjado durante 2 horas con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se recoge el sólido por filtración, se lava varias veces con agua y se seca, obteniéndose

el 7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilato de etilo (1,759 g, 60,5 %) en forma de sólido ligeramente rosa; p.f. = 158-160°C; EM: m/z = 270,2 (M+H⁺).

b) 7-(tert-butoxicarbonilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilato de etilo



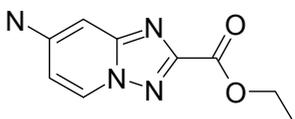
5

A una solución purgada con argón del 7-bromo-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilato de etilo (1,76 g, 6,52 mmoles) en dioxano (45 ml) se le añaden el carbamato de tert-butilo (916 mg, 7,82 mmoles), el tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio(0) (119 mg, 130 μmoles), el 4,5-bis(difenil-fosfino)-9,9-dimetilxanteno (151 mg, 261 μmoles) y el carbonato de cesio (2,97 g, 9,12 mmoles). Se calienta la mezcla resultante a 110°C y se agita durante 20 horas. Se introduce la mezcla reaccionante en gel de sílice y se purifica por cromatografía flash en una columna de 50 g de gel de sílice empleando como eluyente heptano del 30 al 100 % en acetato de etilo, obteniéndose el 7-(tert-butoxicarbonilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilato de etilo (1,07 g, 54 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; p.f. = 220-2°C; EM: m/z = 307,3 (M+H⁺).

10

15

c) 7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilato de etilo

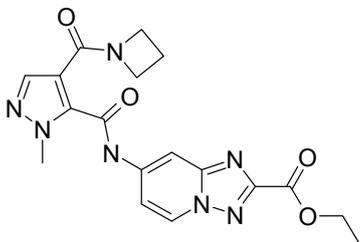


Se agita a 25°C durante 3 horas una solución del 7-(tert-butoxicarbonilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilato de etilo (1,07 g, 3,49 mmoles) en diclorometano (5 ml) y ácido trifluoroacético (5,38 ml, 69,9 mmoles). Se basicifica la mezcla empleando una solución acuosa saturada de carbonato sódico y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose el 7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilato de etilo (543 mg, 75,4 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; p.f. = 150-171°C; EM: m/z = 207,0 (M+H⁺).

20

25

d) 7-[[4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilato de etilo

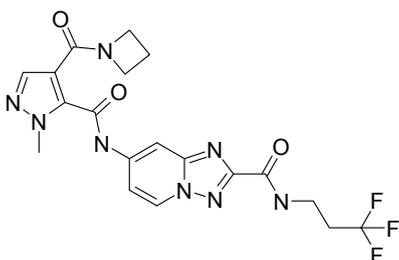


Se mantiene a reflujo durante 18 horas una mezcla del 7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilato de etilo (540 mg, 2,62 mmoles), el ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (548 mg, 2,62 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 3,86 ml, 6,55 mmoles), la diisopropiletilamina (1,37 ml, 7,86 mmoles) y tetrahidrofurano (10 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se recoge el sólido precipitado por filtración, se lava varias veces con agua y se seca, obteniéndose el 7-[[4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilato de etilo (665 mg, 63,9 %) en forma de sólido ligeramente marrón; p.f. = 252-5°C; EM: m/z = 398,2 (M+H⁺).

30

35

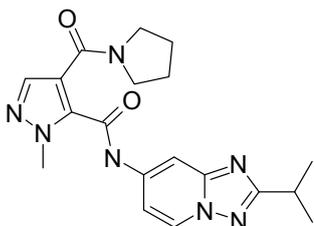
e) 7-(4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3,3,3-trifluoropropil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida



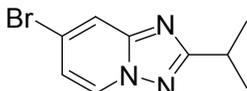
- 5 Se agita a temperatura ambiente durante 10 h una mezcla del ácido 7-(4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico (140 mg, 0,379 mmoles), la 3,3,3-trifluorpropano-1-amina (214 mg, 1,9 mmoles), la N-etildisopropilamina (265 μ l, 1,52 mmoles), el anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 569 μ l, 0,948 mmoles) y tetrahidrofurano (7 ml). Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (60 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan una vez con agua y una vez con salmuera, se secan con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío. Por purificación del residuo mediante cromatografía en un cartucho de 12 g de gel de sílice (eluyente: diclorometano + 2 % de metanol) se obtiene la 7-(4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3,3,3-trifluorpropil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (31 mg, 17,6 %) en forma de espuma blanca; EM: m/z = 465,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 34

- 15 N-(2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida

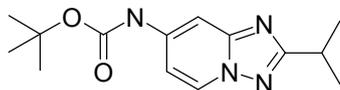


- a) 7-bromo-2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



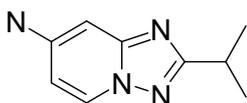
- 20 Se agita a 100°C durante 18 horas una mezcla del 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 1,2-diamino-4-bromopiridinio (2 g, 5,15 mmoles), el cloruro de isobutirilo (809 μ l, 7,73 mmoles) y piridina (12 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo anaranjado durante 2 h con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se recoge el sólido por filtración, se lava varias veces con agua y se seca, obteniéndose la 7-bromo-2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (378 mg, 30,6 %) en forma de sólido ligeramente marrón; EM: m/z = 240;242 ($M+H^+$).

- b) 2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamato de tert-butilo



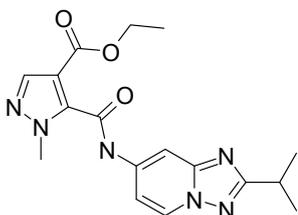
- 30 A una solución purgada con argón de la 7-bromo-2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (378 mg, 1,57 mmoles) en dioxano (10 ml) se le añaden el carbamato de tert-butilo (221 mg, 1,89 mmoles), el carbonato de cesio (718 mg, 2,2 mmoles), el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (28,8 mg, 31,5 μ moles) y el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xanteno (36,4 mg, 63,0 μ moles). Se mantiene la mezcla resultante a reflujo en atmósfera de argón durante 2,5 días (un fin de semana). Se introduce el material en bruto en gel de sílice y se purifica por cromatografía flash a través de una columna de 20 g de gel de sílice empleando como eluyente heptano del 20 al 70 % en acetato de etilo, obteniéndose el 2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamato de tert-butilo (405 mg, 93,1 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; p.f. = 215-8°C; EM: m/z = 277,1 ($M+H^+$).

- c) 2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-amina



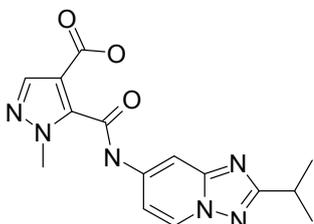
5 A una solución del 2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de tert-butilo (400 mg, 1,45 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añade ácido clorhídrico (5 N en éter de dietilo, 20 ml, 100 mmoles). Se agita la suspensión resultante a 25°C durante 18 horas. Se evapora el disolvente y se diluye el residuo con acetato de etilo, se basifica con hidróxido sódico 2 N y se lava con agua y salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo (416 mg) por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice empleando como eluyente heptano del 50 al 100 % en acetato de etilo, obteniéndose la 2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-amina (159 mg, 62,3 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 174-6°C; EM: m/z = 177,2 (M+H⁺).

d) 5-(2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



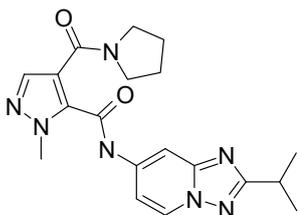
15 Se mantiene a reflujo durante 18 horas una mezcla de la 2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-amina (159 mg, 902 μmoles), el ácido 4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (215 mg, 1,08 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 1,33 ml, 2,26 mmoles), la diisopropiletilamina (473 μl, 2,71 mmoles) y tetrahidrofurano (7 ml). Se evapora el disolvente y se agita el residuo durante 1 h con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se recoge el sólido precipitado por filtración, se lava con agua y se seca, obteniéndose el 5-(2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (332 mg, 103 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 175-7°C; EM: m/z = 357,2 (M+H⁺).

e) ácido 5-(2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



25 Se agita a 25°C durante 18 horas una mezcla del 5-(2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (330 mg, 926 μmoles), el hidróxido de litio monohidratado (155 mg, 3,7 mmoles), metanol (6 ml) y agua (2 ml). Se evaporan los disolventes, se disuelve el residuo blanco en agua y se acidifica con ácido clorhídrico acuoso del 37 %. Se recoge por filtración el sólido blanco precipitado, se lava con agua y se seca, obteniéndose el ácido 5-(2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (285 mg, 93,7 %) en forma de sólido blanco; p.f. >250°C; EM: m/z = 327,3 (M-H⁺).

f) N-(2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida

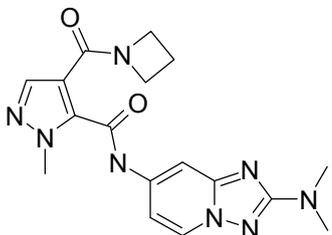


35 Se agita a 25°C durante 3,5 días una mezcla del ácido 5-(2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 213 μmoles), la pirrolidina (70,5 μl, 853 μmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 314 μl, 533 μmoles), la diisopropiletilamina (112 μl, 640 μmoles) y tetrahidrofurano (4 ml). Se evapora el disolvente y se agita el residuo durante 1 h con una solución acuosa saturada de

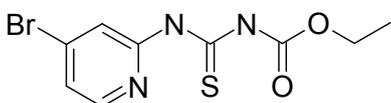
hidrogenocarbonato sódico. Se recoge el sólido precipitado por filtración, se lava con agua y se seca, obteniéndose la N-(2-isopropil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida (76 mg, 93,5 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 141-3°C; EM: m/z = 380,3 (M-H⁺).

5 Ejemplo 35

4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



a) 1-etoxicarbonil-3-(4-bromo-piridin-2-il)-tiourea

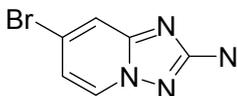


10

A una solución de la 4-bromopiridina-2-amina (2,895 g, 16,7 mmoles) en dioxano (70 ml) se le añade el isotiocianato de etoxicarbonilo (1,89 ml, 16,7 mmoles). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evapora el disolvente, se diluye el residuo sólido amarillo con acetato de etilo y se lava con agua y salmuera; se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose la 1-etoxicarbonil-3-(4-bromo-piridin-2-il)-tiourea (4,81 g, 94,5 %) en forma de sólido amarillo; p.f. = 107-110°C; EM: m/z = 301,8, 303,9 (M+H⁺).

15

b) 7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-amina

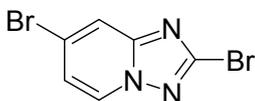


20

Se agita a temperatura ambiente durante unos minutos una mezcla del clorhidrato de la hidroxilamina (20,0 g, 288 mmoles), la N-etildiisopropilamina (30,1 ml, 173 mmoles) y etanol (367 ml) y a esta mezcla se le añade la 1-etoxicarbonil-3-(4-bromo-piridin-2-il)-tiourea (17,5 g, 57,5 mmoles). Se mantiene la mezcla resultante en reflujo durante 1 día. Se evapora el disolvente y al residuo se le añaden 100 ml de agua. Se agita la suspensión durante 10 minutos, se recoge el sólido por filtración, se lava con agua y se seca, obteniéndose la 7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-amina (10,71 g, 87,4 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; p.f. = 190-2°C; EM: m/z = 213,0, 215,0 (M+H⁺).

25

c) 2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



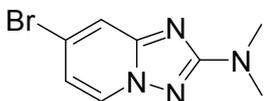
30

Se agita a 25°C durante 30 minutos una suspensión de la 7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-amina (3,17 g, 14,9 mmoles), el bromuro de benciltriethylamonio (12,2 g, 44,6 mmoles) y nitrito sódico (10,3 g, 149 mmoles) en bromoformo (78,1 ml, 893 mmoles), se le añade ácido dicloroacético (2,46 ml, 29,8 mmoles) y se agita la solución resultante a temperatura ambiente durante 18 horas (envuelta en papel de aluminio para proteger la mezcla de la luz). Después de añadir 200 ml de agua y agitar durante 30 minutos, se extrae la mezcla 3 veces con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se secan con sulfato magnésico y se evaporan los disolventes a presión reducida. Se purifica el residuo (3,15 g de sólido marrón) por cromatografía en una columna de 50 g de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano + 5 % de metanol, obteniéndose la 2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (2,17 g, 52,6 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 183-4°C; EM: m/z = 275,8, 277,9 (M+H⁺).

35

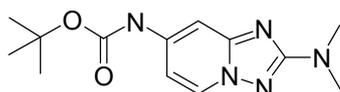
40

d) 7-bromo-N,N-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-amina



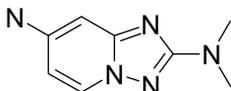
En un matraz de alta presión se calientan a 100°C durante 3 horas cada una de las 4 porciones de aprox. 540 mg de una mezcla de la 2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (2,16 g, 7,8 mmoles), la dimetilamina (al 30 % en EtOH, 60 ml, 355 mmoles) y 15 ml de dimetilamina. Se reúnen los lotes y se evapora el disolvente. Se introduce el material en bruto de color ligeramente marrón (4,77 g) en gel de sílice y se purifica por cromatografía en una columna de 70 g de gel de sílice empleando como eluyente heptano del 10 al 40 % en acetato de etilo, obteniéndose la 7-bromo-N,N-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-amina (1,36 g, 72,3 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; p.f. = 133-4°C; EM: m/z = 243,2 (M+H⁺).

e) 2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamato de tert-butilo



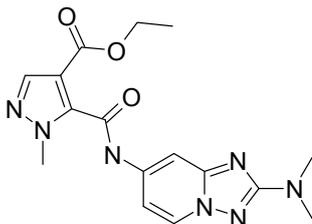
A una solución purgada con argón de la 7-bromo-N,N-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-amina (300 mg, 1,24 mmoles) en dioxano (11 ml) se le añaden el carbamato de tert-butilo (175 mg, 1,49 mmoles), el carbonato de cesio (568 mg, 1,74 mmoles), el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (22,8 mg, 24,9 μmoles) y el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xanteno (28,8 mg, 49,8 μmoles). Se agita la mezcla resultante en atmósfera de argón a 100°C durante 18 horas. Se introduce el material en bruto en gel de sílice y se purifica por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice empleando como eluyente heptano del 10 al 70 % en acetato de etilo, obteniéndose el 2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamato de tert-butilo (310 mg, 89,8 %) en forma de espuma amarilla; EM: m/z = 278,3 (M+H⁺).

f) N2,N2-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,7-diamina



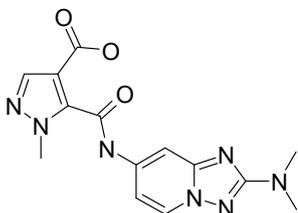
Se agita a temperatura ambiente durante 18 horas una mezcla del 2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamato de tert-butilo (1,8 g, 6,49 mmoles), diclorometano (15 ml) y ácido clorhídrico (5 N en éter de dietilo, 50 ml, 250 mmoles). Se evapora el disolvente y se disuelve el residuo en agua (100 ml), se basicifica con hidróxido sódico acuoso del 32 % y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se secan con sulfato magnésico y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose la N2,N2-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,7-diamina (727 mg, 63,2 %) en forma de sólido amarillo; p.f. = 236-8°C; EM: m/z = 178,1 (M+H⁺).

g) 5-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



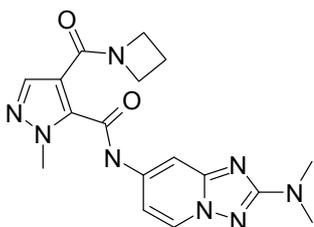
Se mantiene a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas una mezcla de la N2,N2-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,7-diamina (700 mg, 3,95 mmoles), el ácido 4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (812 mg, 4,1 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 5,82 ml, 9,88 mmoles), la diisopropiletamina (2,07 ml, 11,9 mmoles) y tetrahidrofurano (40 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se recoge el sólido por filtración, se lava con agua y se seca, obteniéndose el 5-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,26 g, 89,3 %) en forma de sólido ligeramente marrón; p.f. = 193-5°C; EM: m/z = 358,4 (M+H⁺).

h) ácido 5-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Se agita a 50°C durante 4 horas una mezcla del 5-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,24 g, 3,47 mmoles), el hidróxido de litio monohidratado (291 mg, 6,94 mmoles), metanol (20 ml) y agua (5 ml). Se evapora el disolvente. Se disuelve el residuo aceitoso de color marrón en agua y se acidifica a pH 5 con ácido clorhídrico acuoso 2 N (3,47 ml). Se recoge el precipitado sólido blanco mate por filtración, se disuelve en metanol y se concentra, obteniéndose el ácido 5-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,09 g, 95,3 %) en forma de sólido blanco mate; p.f. >250°C; EM: m/z = 328,0 (M-H⁺).

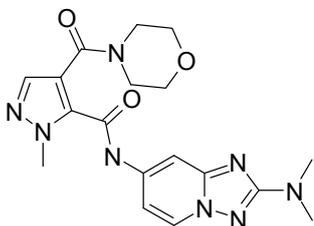
i) 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



En atmósfera de nitrógeno se agita a temperatura ambiente durante 18 horas una mezcla del ácido 5-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 455 μmoles), la azetidina (123 μl, 1,82 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 671 μl, 1,14 mmoles), la diisopropiletilamina (398 μl, 2,28 mmoles) y tetrahidrofurano (8 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se recoge el sólido precipitado por filtración, se lava con agua y se seca, obteniéndose la 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-(dimetil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (119 mg, 70,9 %) en forma de sólido blanco mate; p.f. = 240-1°C; EM: m/z = 369,1 (M+H⁺).

Ejemplo 36

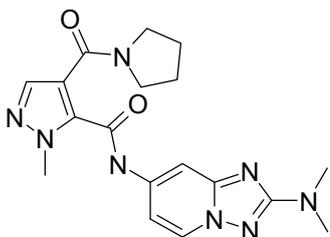
N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida



En atmósfera de nitrógeno se agita a 70°C durante 18 horas una mezcla del ácido 5-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 455 μmoles), la morfina (317 μl, 3,64 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 671 μl, 1,14 mmoles), la diisopropiletilamina (239 μl, 1,37 mmoles) y tetrahidrofurano (8 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se recoge el sólido precipitado por filtración, se lava con agua y se seca, obteniéndose la N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida (152 mg, 83,8 %) en forma de sólido blanco mate; p.f. = 196-8°C; EM: m/z = 399,0 (M+H⁺).

Ejemplo 37

N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida

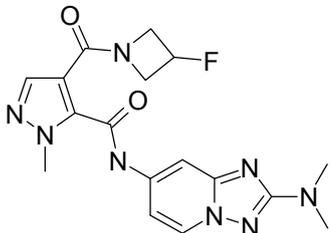


En atmósfera de nitrógeno se agita a 70°C durante 18 horas una mezcla del ácido 5-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 455 μmoles), la pirrolidina (226 μl, 2,73 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 671 μl, 1,14 mmoles), la diisopropiletilamina (239 μl, 1,37 mmoles) y tetrahidrofurano (8 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se recoge el sólido precipitado por filtración, se lava con agua y se seca,

obteniéndose la N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida (155 mg, 89 %) en forma de sólido ligeramente marrón; p.f. = 199-201°C; EM: m/z = 383,4 (M+H⁺).

Ejemplo 38

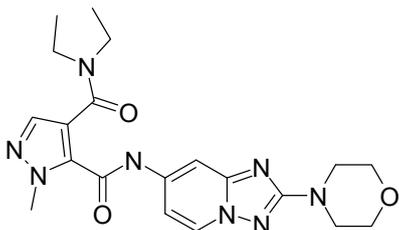
5 N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



En atmósfera de nitrógeno se agita a temperatura ambiente durante 18 horas una mezcla del ácido 5-(2-(dimetil-
10 amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoyl)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 455 μ moles), el clorhidrato de la 3-fluorazetidina (152 mg, 1,37 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 671 μ l, 1,14 mmoles), la diisopropiletilamina (398 μ l, 2,28 mmoles) y tetrahidrofurano (8 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico; se recoge el sólido precipitado por filtración, se lava con agua y se seca, obteniéndose la N-(2-(di-metilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(3-fluor-
15 azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (158 mg, 89,8 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 243-4°C; EM: m/z = 387,2 (M+H⁺).

Ejemplo 39

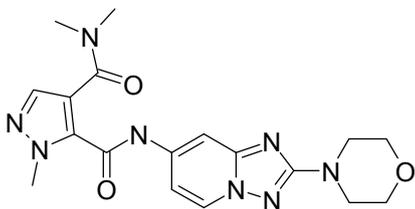
N4,N4-dietil-1-metil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



20 Se agita a 70°C durante 22 h una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-morfolino-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoyl)-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 0,404 mmoles), la dietilamina (250 μ l, 2,42 mmoles), la N-etildiisopropilamina (282 μ l, 1,62 mmoles), el anhídrido cíclico del ácido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 606 μ l, 1,01 mmoles) y tetrahidrofurano (5 ml). Se elimina el disolvente a presión reducida y se tritura el residuo durante 1 h con
25 una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml). Se recoge el sólido por filtración, se lava con agua y se seca, obteniéndose la N4,N4-dietil-1-metil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida (140 mg, 81,3 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 165 - 7°C; EM: m/z = 427,4 (M+H⁺).

Ejemplo 40

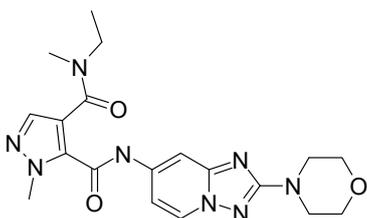
30 N4,N4,1-trimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



Se agita a 70°C durante 22 h una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-morfolino-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-
35 carbamoyl)-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 0,404 mmoles), el clorhidrato de la dimetilamina (198 mg, 2,42 mmoles), la N-etildiisopropilamina (564 μ l, 3,23 mmoles), el anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 606 μ l, 1,01 mmoles) y tetrahidrofurano (7 ml). Se elimina el disolvente a presión reducida y se tritura el residuo durante 1 h con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml). Se recoge el sólido por filtración, se lava con agua y se seca, obteniéndose la N4,N4,1-trimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-
40 a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida (138 mg, 85,7 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 237 - 240°C; EM: m/z = 399,2 (M+H⁺).

Ejemplo 41

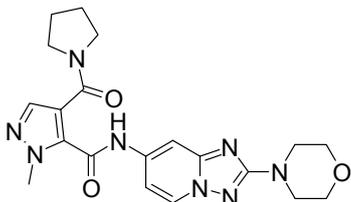
N4-etil-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



- 5 Se agita a 70°C una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-morfolino-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoyl)-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 0,404 mmoles), la N-metil-etanamina (174 µl, 2,02 mmoles), la N-etildiisopropilamina (564 µl, 3,23 mmoles), el anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 606 µl, 1,01 mmoles) y tetrahidrofurano (7 ml). Se elimina el disolvente a presión reducida y se tritura el residuo durante 1 h con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml). Se recoge el sólido por filtración, se lava con agua y se
- 10 seca, obteniéndose la N4-etil-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida (149 mg, 89,4 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 201 - 3°C; EM: m/z = 413,3 (M+H⁺).

Ejemplo 42

1-metil-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida

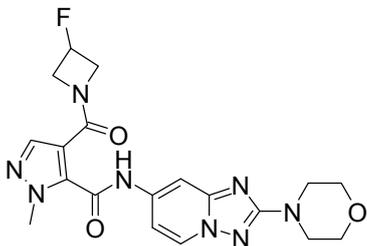


- 15 Se agita a 70°C durante 22 h una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-morfolino-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoyl)-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 0,404 mmoles), el clorhidrato de la 3-fluorazetidina (202 µl, 2,42 mmoles), la N-etildiisopropilamina (282 µl, 1,62 mmoles), el anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 606 µl, 1,01 mmoles) y tetrahidrofurano (7 ml). Se elimina el disolvente a presión reducida y se tritura el residuo (772 mg) durante 1 h con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml). Se recoge el sólido por filtración, se lava con agua y se seca, obteniéndose la 1-metil-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida (152 mg, 88,7 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 210 - 2°C; EM: m/z = 429,4 (M+H⁺).

25

Ejemplo 43

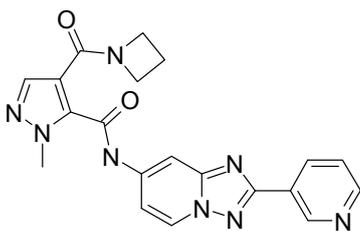
4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



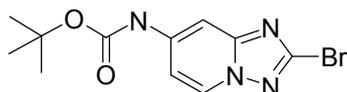
- 30 Se agita a temperatura ambiente durante 22 h una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-morfolino-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoyl)-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 0,404 mmoles), el clorhidrato de la 3-fluorazetidina (135 mg, 1,21 mmoles), la N-etildiisopropilamina (353 µl, 2,02 mmoles), el anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 606 µl, 1,01 mmoles) y tetrahidrofurano (7 ml). Se elimina el disolvente a presión reducida y se tritura el residuo (994 mg) durante 2 h con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml). Se recoge el
- 35 sólido por filtración, se lava con agua y se seca, obteniéndose la (2-morfolino-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(3-fluor-azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (68 mg, 39,3 %) en forma de sólido blanco mate; p.f. = 247 - 250°C; EM: m/z = 425,1 (M+H⁺).

Ejemplo 44

- 40 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



a) 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de tert-butilo

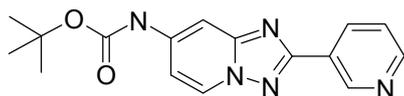


5

A una solución purgada con argón de la 2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,9 g, 6,86 mmoles) en dioxano (70,3 ml) se le añaden el carbamato de tert-butilo (965 mg, 8,23 mmoles), el carbonato de cesio (3,13 g, 9,61 mmoles), el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (126 mg, 137 μ moles) y el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (159 mg, 274 μ moles). En atmósfera de argón se agita la mezcla resultante a 100°C durante 18 horas. Se introduce el material en bruto en gel de sílice y se purifica por cromatografía en una columna de 70 g de gel de sílice empleando como eluyente heptano del 10 al 40 % en acetato de etilo, obteniéndose el 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de tert-butilo (1,39 g, 64,6 %) en forma de sólido blanco; EM: m/z = 313,0; 314,9 (M+H⁺).

10

b) 2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamato de tert-butilo



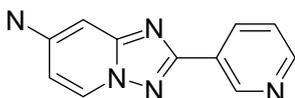
15

Se hace burbujear nitrógeno durante 10 minutos a través de una mezcla del 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de tert-butilo (1,39 g, 4,44 mmoles), el ácido piridin-3-ilborónico (818 mg, 6,66 mmoles), dioxano (23,8 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (5,94 ml), se le añade el cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (181 mg, 222 μ moles) y se mantiene la mezcla resultante a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Se diluye el residuo con diclorometano y se lava con agua; se separa la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico y se elimina el disolvente a presión reducida. Se introduce el residuo en gel de sílice y se purifica por cromatografía en una columna de 50 g de gel de sílice empleando como eluyente heptano del 50 al 100 % en acetato de etilo, obteniéndose el 2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de tert-butilo (762 mg, 55,1 %) en forma de espuma ligeramente marrón; EM: m/z = 312,4 (M+H⁺).

20

25

c) 2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-amina

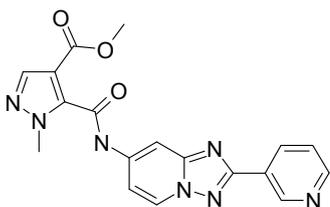


30

Se agita a temperatura ambiente durante 7 horas una mezcla del 2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de tert-butilo (755 mg, 2,43 mmoles) y ácido clorhídrico (5 N en éter, 15 ml, 75,0 mmoles). Se evapora el disolvente, se disuelve el sólido amarillento en agua y se basifica con hidróxido sódico del 32 %; se recoge el sólido precipitado por filtración, se lava con agua y se seca, obteniéndose la 2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-amina (471 mg, 92 %) en forma de sólido ligeramente marrón; p.f. = 228-233°C; EM: m/z = 212,1 (M+H⁺).

35

d) 1-metil-5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoi)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo



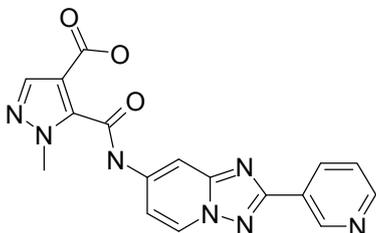
40

En atmósfera de nitrógeno se agita a 70°C durante 18 horas una mezcla de la 2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-amina (468 mg, 2,22 mmoles), el ácido 4-(metoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (490 mg, 2,66 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 3,26 ml, 5,54 mmoles), la N,N-diisopropiletil-amina

(1,51 ml, 8,86 mmoles) y tetrahidrofurano (15 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se recoge el sólido por filtración, se lava con agua y se seca, obteniéndose el 1-metil-5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (564 mg, 67,5 %) en forma de sólido ligeramente marrón; p.f. = 228-231°C; EM: m/z = 378,5 (M+H⁺).

5

e) ácido 1-metil-5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico

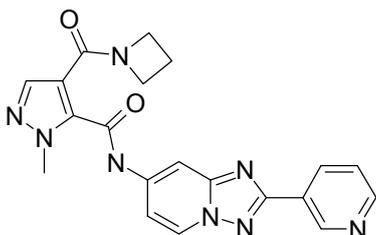


Se agita a 50°C durante 18 horas una mezcla del 1-metil-5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (560 mg, 1,48 mmoles), el hidróxido de litio monohidratado (125 mg, 2,97 mmoles), metanol (10 ml) y agua (3 ml). Se evapora el metanol y se trata la suspensión resultante con ácido clorhídrico acuoso 2 N (1,485 ml, 2,97 mmoles). Se evapora el disolvente, obteniéndose el ácido 1-metil-5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico que contiene 2 equivalentes del cloruro de litio (670 mg, 101 %); p.f. >250°C; EM: m/z = 362,0 (M+H⁺).

10

15

f) 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



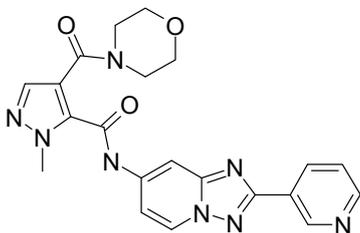
Se agita a temperatura ambiente durante 18 horas una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 223 μmoles), la azetidina (60,2 μl, 893 μmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 329 μl, 558 μmoles), la N,N-diisopropiletilamina (114 μl, 669 μmoles) y tetrahidrofurano (7 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se recoge el sólido por filtración, se lava con agua y se seca, obteniéndose la 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (28 mg, 31,2 %) en forma de sólido ligeramente marrón; p.f. = 253-4°C; EM: m/z = 403,4 (M+H⁺).

20

25

Ejemplo 45

1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



30

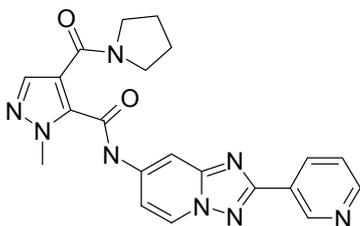
Se mantiene a reflujo durante 18 horas una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 223 μmoles), la morfolina (156 μl, 1,79 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 329 μl, 558 μmoles), la N,N-diisopropiletilamina (114 μl, 669 μmoles) y tetrahidrofurano (7 ml). Se disuelve la mezcla en acetato de etilo y se lava con una solución de bicarbonato sódico y salmuera. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico y se elimina el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice empleando como eluyente acetato de etilo al 10 % en metanol, obteniéndose la 1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (40 mg, 41,5 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 218-220°C; EM: m/z = 433,3 (M+H⁺).

35

40

Ejemplo 46

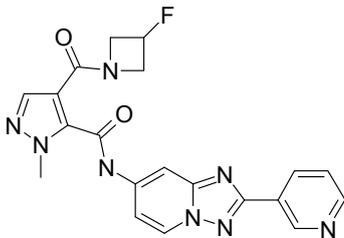
1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida



- 5 Se mantiene a reflujo durante 18 horas una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoi)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 223 μ moles), la pirrolidina (148 μ l, 1,79 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 329 μ l, 558 μ moles), la N,N-diisopropiletilamina (114 μ l, 669 μ moles) y tetrahidrofurano (7 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se recoge el sólido por filtración, se lava con agua y se seca, obteniéndose la 1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida (77 mg, 82,9 %) en forma de sólido ligeramente marrón; p.f. = 226-8°C; EM: m/z = 417,3 (M+H⁺).

Ejemplo 47

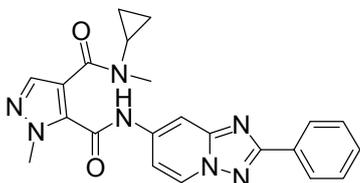
4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



- 15 Se agita a temperatura ambiente durante 18 horas una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoi)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 223 μ moles), el clorhidrato de la 3-fluorazetidina (74,7 mg, 669 μ moles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 329 μ l, 558 μ moles), la N,N-diisopropiletilamina (228 μ l, 1,34 mmoles) y tetrahidrofurano (7 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se recoge el sólido por filtración, se lava con agua y se seca, obteniéndose la 4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (36 mg, 37,3 %) en forma de sólido ligeramente marrón; p.f. = 247-9°C; EM: m/z = 421,1 (M+H⁺).

Ejemplo 48

4-(ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

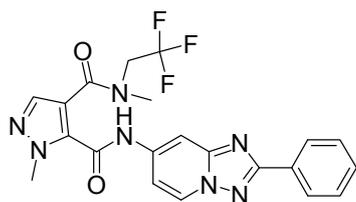


- 30 Se agita a 70°C durante 18 horas una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoi)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 276 μ moles), la N-metilciclopropanamina (58,9 mg, 828 μ moles), la N,N-diisopropiletilamina (235 μ l, 1,38 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 407 μ l, 690 μ moles) y tetrahidrofurano (5,00 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo con una solución de hidrogenocarbonato sódico. Se filtra el sólido precipitado, se lava con agua y se seca, obteniéndose la 4-(ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (103 mg, 89,9 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; p.f. = 156-157°C, EM: m/z = 416,0 (M+H⁺).

Ejemplo 49

4-[metil-(2,2,2-trifluoroetil)-amida] 3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

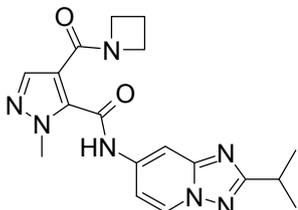
40



Se agita a 60°C durante 18 horas una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoyl)-1H-pirazol-4-carboxílico (123 mg, 339 μ moles), el clorhidrato de la 2,2,2-trifluor-N-metiletanamina (102 mg, 679 μ moles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 500 μ l, 849 μ moles), la N,N-diisopropiletilamina (289 μ l, 1,7 mmoles) y tetrahidrofurano (7 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo con una solución de hidrogenocarbonato sódico. Se filtra el sólido precipitado, se lava con agua y se seca, obteniéndose la 4-[metil-(2,2,2-tri-fluor-etil)-amida] 3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (75 mg, 48,3 %) en forma de sólido blanco; p.f. >250°C, EM: m/z = 458,1 (M+H⁺).

Ejemplo 50

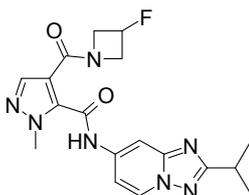
(2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



Se agita a 25°C durante 3,5 días (un fin de semana) una mezcla del ácido 5-(2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoyl)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 213 μ moles), la azetidina (71,6 μ l, 1,07 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 314 μ l, 533 μ moles), la diisopropiletilamina (112 μ l, 640 μ moles) y tetrahidrofurano (4 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo con una solución de hidrogenocarbonato sódico. Se filtra el sólido precipitado, se lava con agua y se seca, obteniéndose la (2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (74 mg, 94,5 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 226-227°C, EM: m/z = 366,1 (M-H⁺).

Ejemplo 51

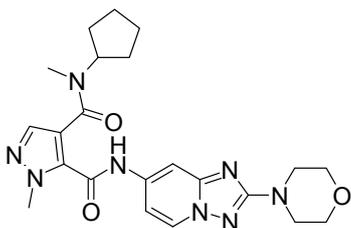
(2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(3-fluor-azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



Se agita a 25°C durante 2,5 días (un fin de semana) una mezcla del ácido 5-(2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoyl)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 213 μ moles), el clorhidrato de la 3-fluorazetidina (71,3 mg, 640 μ moles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 314 μ l, 533 μ moles), la diisopropiletilamina (223 μ l, 1,28 mmoles) y tetrahidrofurano (4 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo con una solución de hidrogenocarbonato sódico. Se filtra el sólido precipitado, se lava con agua y se seca, obteniéndose la (2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(3-fluor-azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (71 mg, 86,4 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 226-227°C, EM: m/z = 384,0 (M-H⁺).

Ejemplo 52

N4-ciclopentil-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida

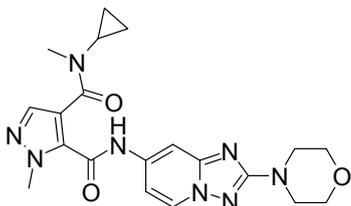


5 Se agita a 70°C durante 22 horas una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-morfolino-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoi)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,269 mmoles), la ciclopentil-metilamina (107 mg, 1,08 mmoles), la N-etildiisopropilamina (376 μ l, 2,15 mmoles), el anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 404 μ l, 0,673 mmoles) y tetrahidrofurano (4 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo con una solución de hidrogenocarbonato sódico. Se filtra el sólido precipitado, se lava con agua y se seca, obteniéndose la N4-ciclopentil-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida (113 mg, 92,7 %) en forma de sólido blanco mate; p.f. = 222 - 4°C, EM: m/z = 453,5 (M+H⁺).

10

Ejemplo 53

N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



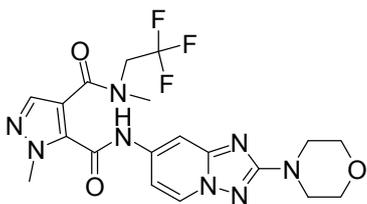
15 Se agita a 70°C durante 22 horas una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-morfolino-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoi)-1H-pirazol-4-carboxílico (140 mg, 0,377 mmoles), la N-metil-ciclopropilamina (161 mg, 2,26 mmoles), la N-etildiisopropilamina (527 μ l, 3,02 mmoles), el anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 566 μ l, 0,943 mmoles) y tetrahidrofurano (5 ml). Se introduce la solución en gel de sílice (1,5 g) y se purifica por cromatografía en un cartucho Silicycle de 10 g con acetato de etilo como eluyente, obteniéndose la N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida (139 mg, 86,9 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 172-5°C, EM: m/z = 415,4 (M+H⁺).

20

Ejemplo 54

4-[metil-(2,2,2-trifluor-etil)-amida] 3-[(2-morfolino-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

25

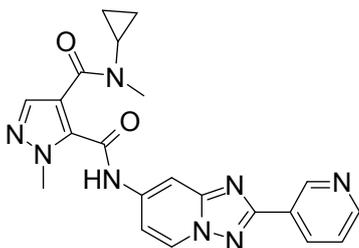


30 Se agita a 60°C durante 18 horas una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoi)-1H-pirazol-4-carboxílico (114 mg, 307 μ moles), el clorhidrato de la 2,2,2-trifluor-N-metiletanamina (91,8 mg, 614 μ moles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 452 μ l, 767 μ moles), la N,N-diisopropiletanamina (261 μ l, 1,53 mmoles) y tetrahidrofurano (6,5 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo con una solución de hidrogenocarbonato sódico. Se filtra el sólido precipitado, se lava con agua y se seca, obteniéndose la 4-[metil-(2,2,2-trifluor-etil)-amida] 3-[(2-morfolino-4-il-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (126 mg, 88,0 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 238,7, EM: m/z = 467,0 (M+H⁺).

35

Ejemplo 55

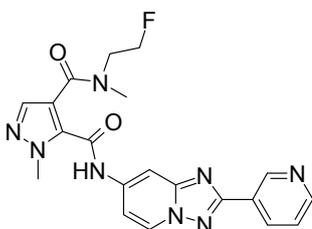
4-(ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



- 5 Se agita a 70°C durante 18 horas una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 335 μ moles), la N-metilciclopropanamina (71,4 mg, 1,00 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 493 μ l, 837 μ moles), la N,N-diisopropiletilamina (398 μ l, 2,34 mmoles) y tetrahidrofurano (7 ml). Se evapora el disolvente y se diluye el residuo con diclorometano, se lava la fase orgánica con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y agua, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra, obteniéndose la 4-(ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (78 mg, 56,0 %) en forma de espuma ligeramente amarilla; EM: m/z = 417,3 (M+H⁺).

Ejemplo 56

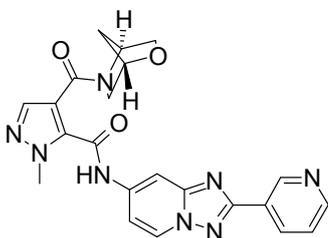
4-[(2-fluor-etil)-metil-amida] 3-[(2-piridin-3-il-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



- 15 Se calienta a 70°C durante 18 horas una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 335 μ moles), el clorhidrato de la 2-fluor-N-metiletanamina (114 mg, 1,00 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 493 μ l, 837 μ moles), la N,N-diisopropiletilamina (398 μ l, 2,34 mmoles) y tetrahidrofurano (7 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo con una solución de hidrogenocarbonato sódico. Se filtra el sólido precipitado, se lava con agua y se seca, obteniéndose la 4-[(2-fluor-etil)-metil-amida] 3-[(2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-di-carboxílico (36 mg, 25,5 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 200-208°C, EM: m/z = 423,0 (M+H⁺).

Ejemplo 57

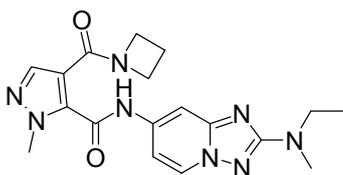
(2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-((1R,4R)-2-oxa-5-aza-biciclo-[2.2.1]heptano-5-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



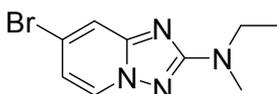
- 30 Se mantiene a reflujo durante 2,5 días (un fin de semana) una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 335 μ moles), el clorhidrato de (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (136 mg, 1,00 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 493 μ l, 837 μ moles), la N,N-diisopropiletilamina (398 μ l, 2,34 mmoles) y tetrahidrofurano (7,00 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo con una solución de hidrogenocarbonato sódico. Se filtra el sólido precipitado, se lava con agua y se seca, obteniéndose la (2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-((1R,4R)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano-5-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (79 mg, 53,1 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 272-273°C, EM: m/z = 445,1 (M+H⁺).

Ejemplo 58

- 40 [2-(etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



a) (7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil-metil-amina

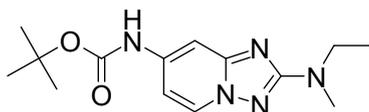


5

En un matraz de alta presión se calienta a 120°C durante 4 horas una mezcla de la 2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1 g, 3,61 mmoles) y la N-metiletanamina (4,00 ml, 46,6 mmoles) en etanol (4 ml). Se aplica el material en bruto en gel de sílice y se purifica por cromatografía flash a través de una columna de 20 g de gel de sílice empleando como eluyente heptano del 10 al 30 % en acetato de etilo, obteniéndose la (7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil-metil-amina (549 mg, 59,6 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 109-111°C, EM: m/z = 255/257 (M+H⁺).

10

b) [2-(etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-carbamato de tert-butilo



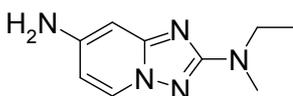
15

A una solución purgada con argón de la 7-bromo-N-etil-N-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-amina (549 mg, 2,15 mmoles) en dioxano (20,6 ml) se le añaden el carbamato de tert-butilo (303 mg, 2,58 mmoles), el carbonato de cesio (982 mg, 3,01 mmoles), el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (39,4 mg, 43,0 μmoles) y el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (49,8 mg, 86,1 μmoles). Se calienta la mezcla resultante a 100°C y se agita en atmósfera de argón durante 2,5 días (un fin de semana). Se aplica el material en bruto en gel de sílice y se purifica por cromatografía flash a través de una columna de 50 g de gel de sílice empleando como eluyente heptano del 10 al 50 % en acetato de etilo, obteniéndose el [2-(etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-carbamato de tert-butilo (509 mg, 81,2 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 181-183°C, EM: m/z = 292,3 (M+H⁺).

20

25

c) N2-etil-N2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,7-diamina

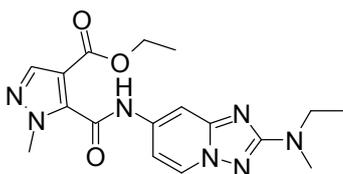


Se agita a 25°C durante 18 horas una mezcla del 2-(etil(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamato de tert-butilo (500 mg, 1,72 mmoles) y ácido clorhídrico (5 N en éter, 20 ml, 658 mmoles). Se evapora el disolvente, se disuelve el residuo blanco en acetato de etilo y se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico (pH 9) y agua. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra, obteniéndose la N2-etil-N2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,7-diamina (222 mg, 67,6 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 216-219°C, EM: m/z = 192,4 (M+H⁺).

30

35

d) 5-[2-(etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamatoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

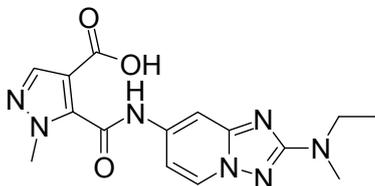


Se mantiene a reflujo durante 18 horas una mezcla de la N2-etil-N2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,7-diamina (215 mg, 1,12 mmoles), el ácido 4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (267 mg, 1,35 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 1,66 ml, 2,81 mmoles), la N,N-diisopropiletanamina (574 μl, 3,37 mmoles) y tetrahidrofurano (10 ml). Se aplica el material en bruto en gel de sílice y se purifica por cromatografía flash a través de una columna de 20 g de gel de sílice empleando como eluyente acetato de etilo al 100 %, obteniéndose el 5-[2-(etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamatoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (100 mg, 100 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 181-183°C, EM: m/z = 424,4 (M+H⁺).

40

obteniéndose el 5-[2-(etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (375 mg, 89,8 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; p.f. = 167°C, EM: m/z = 372,5 (M+H⁺).

e) ácido 5-[2-(etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



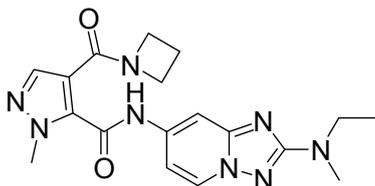
5

Se agita a 50°C durante 5 horas una mezcla del 5-(2-(etil(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (366 mg, 985 μ moles), el hidróxido de litio hidratado (82,7 mg, 1,97 mmoles), metanol (15 ml) y agua (5 ml). Se evapora el metanol, se diluye el residuo con agua y se neutraliza con ácido clorhídrico 1 N (1,97 ml, 1,97 mmoles). Se filtra el sólido blanco precipitado, se lava varias veces con agua y se seca, obteniéndose el ácido 5-[2-(etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (306 mg, 90,4 %) en forma de sólido blanco; p.f. >250°C, EM: m/z = 342,1 (M-H⁺).

10

f) [2-(etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

15



Se mantiene a reflujo durante 2,5 días (un fin de semana) una mezcla del ácido 5-(2-(etil(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (144 mg, 419 μ moles), la azetidina (84,8 μ l, 1,26 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 618 μ l, 1,05 mmoles), la N,N-diisopropiletilamina (214 μ l, 1,26 mmoles) y tetrahidrofurano (7 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo con una solución de hidrogenocarbonato sódico. Se filtra el sólido precipitado, se lava con agua y se seca, obteniéndose la [2-(etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (151 mg de sólido blanco, 94,1 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 229-232°C, EM: m/z = 383,1 (M+H⁺).

20

25

Ejemplo 59

[2-(etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



30

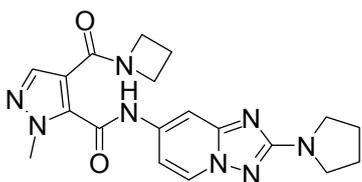
Se mantiene a reflujo durante 2,5 días (un fin de semana) una mezcla del ácido 5-(2-(etil(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (144 mg, 419 μ moles), la morfolina (365 mg, 4,19 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 618 μ l, 1,05 mmoles), la N,N-diisopropiletilamina (214 μ l, 1,26 mmoles) y tetrahidrofurano (7,00 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo con una solución de hidrogenocarbonato sódico. Se filtra el sólido precipitado, se lava con agua y se seca, obteniéndose la [2-(etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (141 mg, 81,5 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 167-169°C, EM: m/z = 413,4 (M+H⁺).

35

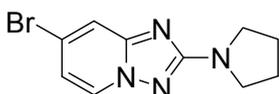
Ejemplo 60

(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

40



a) 7-bromo-2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

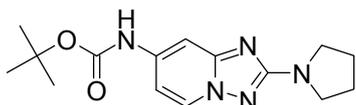


5

En atmósfera de nitrógeno se mantiene a reflujo durante 3 horas una mezcla de la 2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (770 mg, 2,78 mmoles) y la pirrolidina (15 ml, 181 mmoles). Se evapora la pirrolidina. Se diluye el residuo con acetato de etilo y se lava con agua y salmuera. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Se aplica el material en bruto en gel de sílice y se purifica por cromatografía flash a través de una columna de 50 g de gel de sílice empleando como eluyente heptano del 10 al 50 % en acetato de etilo, obteniéndose la 7-bromo-2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (383 mg, 51,5 %) en forma de sólido blanco mate; p.f. = 170-172°C, EM: m/z = 266,9/269 (M+H⁺).

10

b) (2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-carbamato de tert-butilo

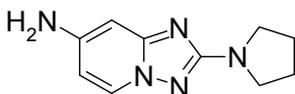


15

A una solución purgada con argón de la 7-bromo-2-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (383 g, 1,43 moles) en dioxano (14,4 ml) se le añaden el carbamato de tert-butilo (202 g, 1,72 moles), el carbonato de cesio (654 g, 2,01 moles), el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (26,3 g, 28,7 mmoles) y el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-di-metilxanteno (33,2 g, 57,4 mmoles). Se calienta la mezcla resultante a 100°C y se agita en atmósfera de argón durante 18 horas. Se aplica el material en bruto en gel de sílice y se purifica por cromatografía flash a través de una columna de 20 g de gel de sílice empleando como eluyente heptano del 10 al 70 % en acetato de etilo, obteniéndose el (2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-carbamato de tert-butilo (346 mg, 79,5 %) en forma de sólido blanco mate; p.f. = 216-219°C, EM: m/z = 304,1 (M+H⁺).

20

c) 2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina

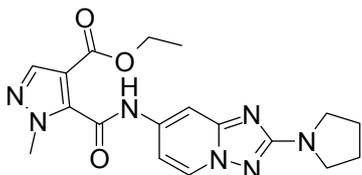


25

Se agita a 25°C durante 20 horas una mezcla del 2-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de tert-butilo (340 mg, 1,12 mmoles), ácido clorhídrico (5 N en éter, 25 ml, 125 mmoles) y diclorometano (10 ml). Se evapora el disolvente, se tritura el residuo con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se filtra el sólido, se lava con agua varias veces y se seca, obteniéndose la 2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (194 mg, 85,2 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; p.f. = 221-225°C, EM: m/z = 204,4 (M+H⁺).

30

35 d) 1-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

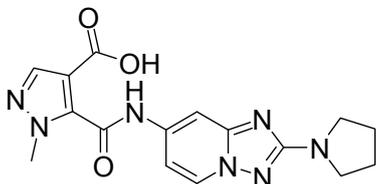


40

Se mantiene a reflujo durante 18 horas una mezcla de la 2-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-amina (197 mg, 969 μmoles), el ácido 4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (231 mg, 1,16 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 1,43 ml, 2,42 mmoles), la N,N-diisopropiletilamina (494 μl, 2,91 mmoles) y tetrahidrofurano (10 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo con una solución de hidrogenocarbonato sódico. Se filtra el sólido precipitado, se lava con agua y se seca, obteniéndose el 1-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]-

triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (327 mg, 88,0 %) en forma de sólido ligeramente marrón; p.f. = 233-234°C, EM: m/z = 384,5 (M+H⁺).

e) ácido 1-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico



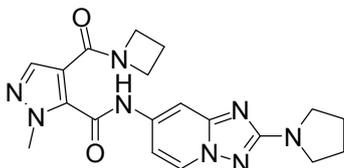
5

Se agita a 25°C durante 2,5 días una mezcla del 1-metil-5-(2-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (322 mg, 840 μ moles), el hidróxido de litio hidratado (141 mg, 3,36 mmoles), metanol (20 ml) y agua (5 ml). Se evapora el disolvente, se acidifica el residuo con ácido clorhídrico del 37 % a pH 0, se filtra el sólido precipitado, se lava con agua y se seca, obteniéndose el ácido 1-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (316 mg, 106 %) en forma de sólido blanco mate; p.f. = >250°C, EM: m/z = 356,4 (M+H⁺).

10

f) (2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

15



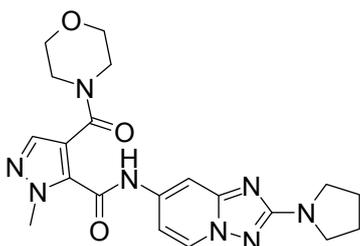
Se agita a 70°C durante 18 horas una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 422 μ moles), la azetidina (85,4 μ l, 1,27 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 622 μ l, 1,06 mmoles), la N,N-diisopropiletilamina (287 μ l, 1,69 mmoles) y tetrahidrofurano (6 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo con una solución de hidrogenocarbonato sódico. Se filtra el sólido precipitado, se lava con agua y se seca, obteniéndose la (2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (136 mg, 81,7 %) en forma de sólido ligeramente marrón; p.f. >250°C, EM: m/z = 395,4 (M+H⁺).

20

25

Ejemplo 61

(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



30

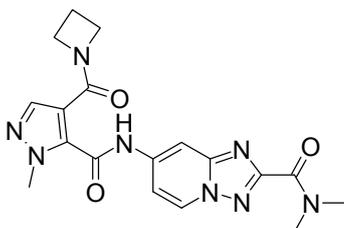
Se agita a 70°C durante 18 horas una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 422 μ moles), la morfolina (368 μ l, 4,22 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 622 μ l, 1,06 mmoles), la N,N-diisopropiletilamina (215 μ l, 1,27 mmoles) y tetrahidrofurano (6 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo con una solución de hidrogenocarbonato sódico. Se extrae la mezcla con acetato de etilo y se lava con agua. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra, obteniéndose la (2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (109 mg, 60,8 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; p.f. = 194-197°C, EM: m/z = 425,3 (M+H⁺).

35

40

Ejemplo 62

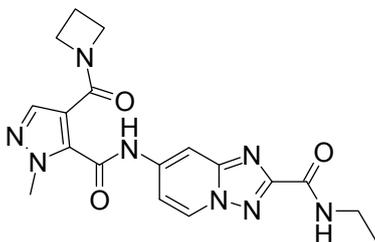
dimetilamida del ácido 7-[[4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico



- Se agita a 60°C durante 6 horas una mezcla del 7-(4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilato de etilo (ejemplo 33, paso d) (658 mg, 1,66 mmoles), el hidróxido de litio hidratado (139 mg, 3,31 mmoles), metanol (20 ml), agua (5 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) (que se disuelve cuando se calienta). Se neutraliza la mezcla empleando ácido clorhídrico 2 N (1,655 ml, 3,31 mmoles) y se concentra, obteniéndose el ácido 7-[[4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico (776 mg, 77,4 %) en forma de sólido ligeramente marrón que se emplea en las reacciones siguientes. Se agita a 25°C durante 20 horas una mezcla del ácido 7-(4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico (120 mg, 244 μ moles), el clorhidrato de la dimetilamina (99,4 mg, 1,22 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 359 μ l, 609 μ moles), la diisopropiletilamina (298 μ l, 1,71 mmoles) y tetrahidrofurano (7 ml). Se evapora el disolvente, se tritura el residuo con una solución de bicarbonato sódico, se filtra el sólido precipitado, se lava con agua y se seca. Se aplica el material en gel de sílice y se purifica por cromatografía flash a través de una columna de 5 g de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano + 5 % de metanol, obteniéndose la dimetilamida del ácido 7-[[4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico (39 mg, 40,4 %) en forma de espuma blanca mate; EM: m/z = 397,1 (M+H⁺).

Ejemplo 63

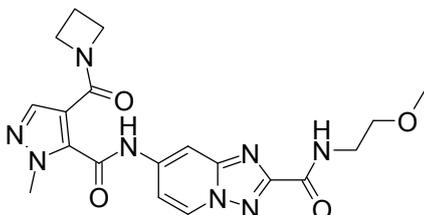
- 20 etilamida del ácido 7-[[4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico



- 25 Se obtiene el producto del modo descrito en el ejemplo 62 empleando como material de partida el ácido 7-(4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico (130 mg, 264 μ moles) y el clorhidrato de la etanamina (215 mg, 2,64 mmoles). Por la reacción se obtiene la etilamida del ácido 7-[[4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico (38 mg, 36,3 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 217-229°C, EM: m/z = 397,1 (M+H⁺).

30 Ejemplo 64

7-(4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(2-metoxietil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

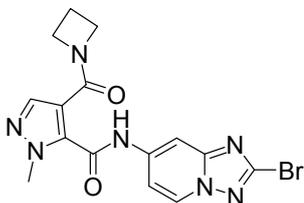


- 35 Se obtiene el producto del modo descrito en el ejemplo 62 empleando como material de partida el ácido 7-(4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico (140 mg, 0,379 mmoles) y la 2-metoxietanamina (163 μ l, 1,9 mmoles). Por la reacción se obtiene la 7-(4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(2-metoxietil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (32 mg, 19,8 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 159-161°C, EM: m/z = 427,3 (M+H⁺).

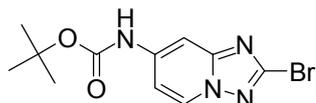
40

Ejemplo 65

(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

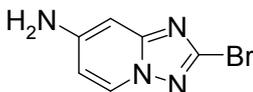


- 5 a) (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-carbamato de tert-butilo



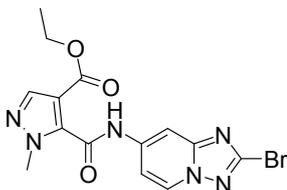
A una solución purgada con argón de la 2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (6,00 g, 21,7 mmoles) en dioxano (222 ml) se le añaden el carbamato de tert-butilo (3,05 g, 26,0 mmoles), el carbonato de cesio (9,88 g, 30,3 mmoles), la tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (397 mg, 433 μ moles) y el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (501 mg, 867 μ moles). Se calienta la mezcla resultante a 100°C y se agita en atmósfera de argón durante 18 horas. Se aplica el material en gel de sílice y se purifica por cromatografía flash a través de una columna de 20 g de gel de sílice empleando como eluyente heptano del 10 al 70 % en acetato de etilo, obteniéndose el (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-carbamato de tert-butilo (5,19 g, 76,5 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; EM: m/z = 313,0 (M+H⁺).

- b) 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina



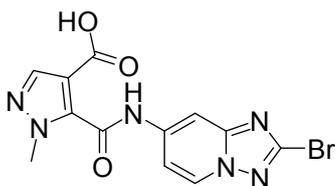
20 Se agita a 25°C durante 18 horas una suspensión del 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de tert-butilo (5,19 g, 16,6 mmoles) en diclorometano (150 ml) y ácido clorhídrico (5 N en éter, 150 ml, 750 mmoles). Se evaporan los disolventes, se suspende el residuo en agua (200 ml) y se ajusta a pH 14 empleando hidróxido sódico del 32 %. Se filtra el sólido precipitado, se lava con agua 4 veces y se seca con vacío, obteniéndose la 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (2,39 g, 67,7%) en forma de sólido ligeramente amarillo; EM: m/z = 213,0/215,1 (M+H⁺).

- c) 5-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



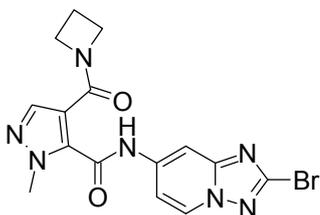
30 Se mantiene a reflujo en atmósfera de argón durante 18 horas una mezcla de la 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-amina (2,39 g, 11,2 mmoles), el ácido 4-(etoxi-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (2,22 g, 11,2 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 16,5 ml, 28,0 mmoles), la N,N-diisopropiletilamina (5,72 ml, 33,7 mmoles) y tetrahidrofurano (80 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el aceite amarillento resultante con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se filtra el sólido precipitado, se lava con agua 4 veces y se seca con vacío, obteniéndose el 5-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3,64 g, 82,5 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; p.f. = 177-180°C, EM: m/z = 393,0/395,0 (M+H⁺).

- d) ácido 5-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



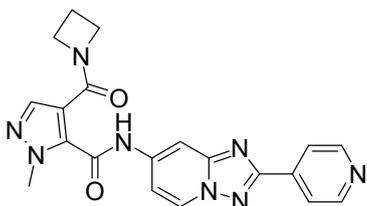
5 Se agita a 50°C durante 4 horas una mezcla del 5-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,2 g, 3,05 mmoles) y el hidróxido de litio hidratado (512 mg, 12,2 mmoles) en metanol (40 ml) y agua (10 ml). Se evapora el disolvente, se disuelve el residuo con agua y se acidifica a pH 0 empleando ácido clorhídrico del 37 %. Se filtra el sólido precipitado, se lava con agua y se seca con vacío, obteniéndose el ácido 5-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (929 mg, 83,4 %) en forma de sólido ligeramente marrón; p.f. >250°C, EM: m/z = 362,7/364,8 (M-H⁺).

10 e) (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



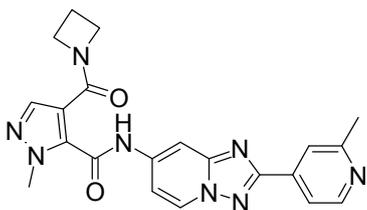
15 Se agita a 25°C durante 18 horas una mezcla del ácido 5-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (929 mg, 2,54 mmoles), la azetidina (206 µl, 3,05 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 3,75 ml, 6,36 mmoles), la N,N-diisopropiletilamina (1,3 ml, 7,63 mmoles) y tetrahidrofurano (20 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se filtra el sólido, se lava con agua y se seca con vacío, obteniéndose la (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (910 mg, 88,5 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; p.f. >250°C, EM: m/z = 402,2/404,0 (M-H⁺).

20 Ejemplo 66
(2-piridin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



25 Se hace burbujear nitrógeno durante 10 minutos a través de una mezcla de la 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (150 mg, 371 µmoles), el ácido piridin-4-il-borónico (68,4 mg, 557 µmoles), dioxano (4 ml) y una solución saturada de carbonato sódico (1 ml), se le añade el cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) / dppf (15,2 mg, 18,6 µmoles) y se mantiene la mezcla resultante a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Se evapora el disolvente, se diluye el residuo con acetato de etilo, se lava con agua, se separa la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Se aplica el material en bruto en gel de sílice y se purifica por cromatografía flash a través de una columna de 20 g de gel de sílice empleando como eluyente acetato de etilo de 2 al 5 % en metanol, obteniéndose la (2-piridin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (28 mg, 18,8 %) en forma de sólido blanco; p.f. >250°C, EM: m/z = 403,0 (M+H⁺).

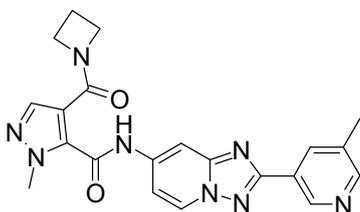
35 Ejemplo 67
[2-(2-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



Se obtiene el producto del modo descrito en el ejemplo 66 empleando como material de partida la 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (150 mg, 371 μ moles) y el ácido 2-metilpiridin-4-ilborónico (76,2 mg, 557 μ moles). Se aplica el material en bruto en gel de sílice y se purifica por cromatografía flash a través de una columna de 20 g de gel de sílice empleando como eluyente acetato de etilo al 10 % en metanol, obteniéndose la [2-(2-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (34 mg, 22,0 %) en forma de sólido blanco mate; p.f. = 210-211°C, EM: m/z = 417,4 (M+H⁺).

Ejemplo 68

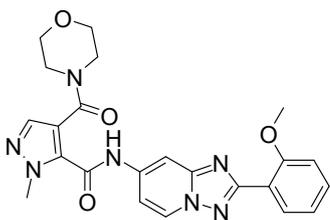
[2-(5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



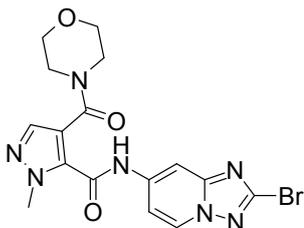
Se obtiene el producto del modo descrito en el ejemplo 66 empleando como material de partida la 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (150 mg, 371 μ moles) y el ácido 5-metilpiridin-3-ilborónico (76,2 mg, 557 μ moles). Se aplica el material en bruto en gel de sílice y se purifica por cromatografía flash a través de una columna de 50 g de NH₂-gel de sílice empleando como eluyente heptano del 20 al 100 % en acetato de etilo, obteniéndose la [2-(5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (90 mg, 19,4 %) en forma de sólido ligeramente marrón; p.f. = 262-264°C, EM: m/z = 417,3 (M+H⁺).

Ejemplo 69

[2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



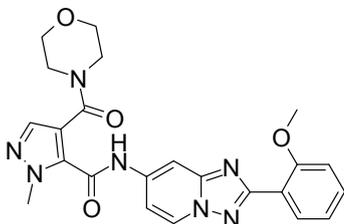
a) (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



Se mantiene a reflujo durante 18 horas una mezcla del ácido 5-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (238 mg, 652 μ moles), la morfolina (568 μ l, 6,52 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 960 μ l, 1,63 mmoles), la N,N-diisopropiletilamina (333 μ l, 1,96 mmoles) y tetrahidrofurano (20 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo con una solución de hidrogenocarbonato

sódico. Se filtra el sólido precipitado, se lava con agua y se seca con vacío, obteniéndose la (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (220 mg, 77,7 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; p.f. = 198-214°C, EM: m/z = 434,2/436,1 (M+H⁺).

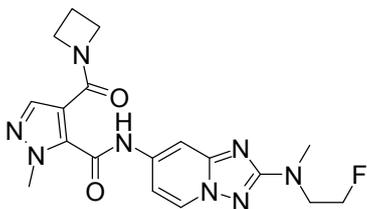
- 5 b) [2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



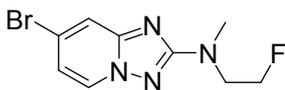
- 10 Se obtiene el producto del modo descrito en el ejemplo 66 empleando como material de partida la N-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida (200 mg, 461 μmoles) y el ácido 2-metoxifenilborónico (140 mg, 921 μmoles). Se aplica el material en bruto en gel de sílice y se purifica por cromatografía flash a través de una columna de 20 g de gel de sílice empleando como eluyente acetato de etilo al 10 % en metanol, obteniéndose la [2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (109 mg, 51,3 %) en forma de espuma ligeramente marrón; EM: m/z = 462,5 (M+H⁺).

Ejemplo 70

{2-[(2-fluor-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

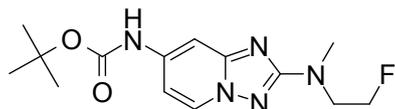


- 20 a) (7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-(2-fluor-etil)-metil-amina



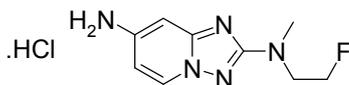
- 25 A la solución de la 2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (5 g, 18,05 mmoles) y el clorhidrato de la (2-fluor-etil)-metil-amina (20 g, 180,5 mmoles) en etanol (30 ml) se le añade la diisopropiletilamina (47 ml, 270,75 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante en un tubo sellado a 130°C durante 84 horas. Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida y se diluye el residuo resultante con diclorometano (100 ml). Se lava la fase orgánica con agua (2 x 75 ml), se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente metanol al 0,5 % en diclorometano, obteniéndose la (7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-(2-fluor-etil)-metil-amina (1,7 g, 34,5 %) en forma de sólido blanco mate; EM: m/z = 275,2 (M+H⁺).

- 35 b) {2-[(2-fluor-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-carbamato de tert-butilo



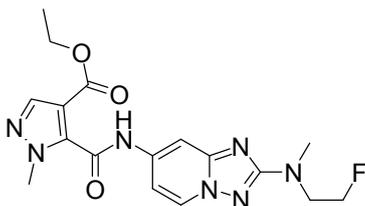
- 40 Se obtiene el producto del modo descrito en el ejemplo 65a) empleando como material de partida la 7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-(2-fluor-etil)-metil-amina (0,710 g, 2,6 mmoles). Se eliminan las fracciones volátiles con vacío y se purifica directamente el residuo en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente metanol al 2 % en diclorometano, obteniéndose el {2-[(2-fluor-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-carbamato de tert-butilo (710 mg, 94,5 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; EM: m/z = 310,4 (M+H⁺).

c) clorhidrato de la N2-(2-fluor-etil)-N2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,7-diamina



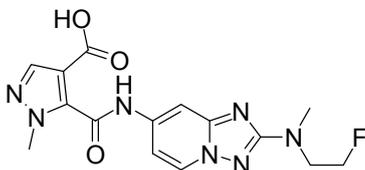
5 Se agita a 25°C durante 16 h una mezcla del {2-[(2-fluor-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-carbamato de tert-butilo (1,7 g, 5,5 mmoles) y ácido clorhídrico en dioxano (4 N, 39,2 ml, 156,7 mmoles). Se eliminan las fracciones volátiles con vacío, obteniéndose el clorhidrato de la N2-(2-fluor-etil)-N2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,7-diamina en forma de sólido ligeramente amarillo (1,3 g, 96,3 %); EM: m/z = 210,2 (M+H⁺).

10 d) 5-{2-[(2-fluor-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil}-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



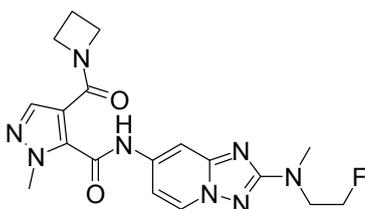
15 Se obtiene el producto del modo descrito en el ejemplo 65c) empleando como material de partida el clorhidrato de la N2-(2-fluor-etil)-N2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,7-diamina (1,3 g, 5,3 mmoles) y el 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxilato de 4-etilo (1,08 g, 5,45 mmoles). Se evapora el disolvente y se tritura el aceite amarillento resultante con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se filtra el sólido precipitado, se lava 4 veces con agua y se seca con vacío, obteniéndose el 5-{2-[(2-fluor-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil}-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,57 g, 76,2 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; EM: m/z = 390,5 (M+H⁺).

20 e) ácido 5-{2-[(2-fluor-etil)-metil-amino]-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil}-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



25 Se agita a 50°C durante 2,5 horas una solución del 5-{2-[(2-fluor-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil}-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,5 g, 6,42 mmoles) y el hidróxido de litio monohidratado (534 mg, 12,84 mmoles) en una mezcla de metanol (40 ml) y agua (10 ml). Se evapora el disolvente y se disuelve el residuo en una pequeña cantidad de agua. Se acidifica a pH~3 empleando solución acuosa 2 N de HCl. Se filtra la masa sólida resultante, se lava sucesivamente con agua (10 ml), hexano (2 x 10 ml), diclorometano (2 x 15 ml) y finalmente con metanol (2 x 15 ml) y se seca con vacío, obteniéndose el ácido 5-{2-[(2-fluor-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil}-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (2,09 g, 88,8 %) en forma de sólido blanco mate; EM: m/z = 362,4 (M+H⁺).

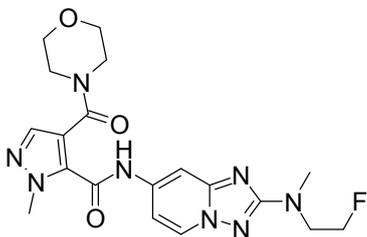
30 f) {2-[(2-fluor-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



35 Se agita a 25°C durante 18 horas una mezcla del ácido 5-(2-((2-fluoretil)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 277 µmoles), la azetidina (74,6 µl, 1,11 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 408 µl, 692 µmoles) y tetrahydrofurano (5 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo con una solución de hidrogenocarbonato sódico. Se filtra el sólido precipitado, se lava con agua y se seca con vacío, obteniéndose la {2-[(2-fluor-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (93 mg, 83,9 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 236-237°C, EM: m/z = 401,1 (M+H⁺).

Ejemplo 71

{2-[(2-fluor-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



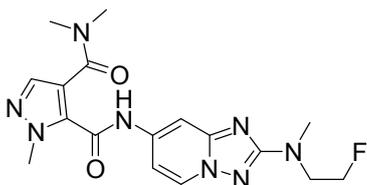
5

Se mantiene a reflujo durante 18 horas una mezcla del ácido 5-(2-((2-fluoretil)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 277 μ moles), la morfolina (121 μ l, 1,38 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 408 μ l, 692 μ moles) y tetrahidrofurano (5,00 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo a 5°C con una solución de hidrogenocarbonato sódico. Se filtra el sólido precipitado, se lava con agua y se seca con vacío, obteniéndose la {2-[(2-fluor-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (100 mg, 83,9 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 144-145°C, EM: m/z = 431,0 (M+H⁺).

10

Ejemplo 72

15 4-dimetilamida 3-({2-[(2-fluor-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida) del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



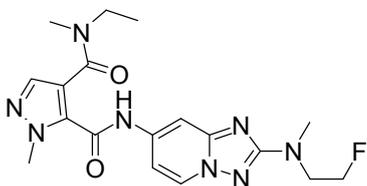
20

Se agita a 25°C durante 18 horas una mezcla del ácido 5-(2-((2-fluoretil)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 277 μ moles), el clorhidrato de la dimetilamina (113 mg, 1,38 mmoles), la N,N-diisopropiletilamina (377 μ l, 2,21 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 408 μ l, 692 μ moles) y tetrahidrofurano (5,00 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo con una solución de hidrogenocarbonato sódico. Se filtra el sólido precipitado, se lava con agua y se seca con vacío, obteniéndose la 4-dimetilamida 3-({2-[(2-fluor-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida) del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (96 mg, 89,3 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 203-204°C, EM: m/z = 389,1 (M+H⁺).

25

Ejemplo 73

4-(etil-metil-amida) 3-({2-[(2-fluor-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida) del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



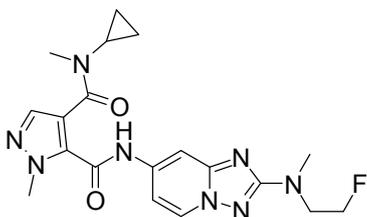
30

Se agita a 25°C durante 18 horas una mezcla del ácido 5-(2-((2-fluoretil)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 277 μ moles), la N-metiletanamina (81,8 mg, 1,38 mmoles), la N,N-diisopropiletilamina (235 μ l, 1,38 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 408 μ l, 692 μ moles) y tetrahidrofurano (5,00 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo con una solución de hidrogenocarbonato sódico. Se filtra el sólido precipitado, se lava con agua y se seca con vacío, obteniéndose la 4-(etil-metil-amida) 3-({2-[(2-fluor-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-amida) del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (90 mg, 80,8 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 145-147°C, EM: m/z = 403,3 (M+H⁺).

35

Ejemplo 74

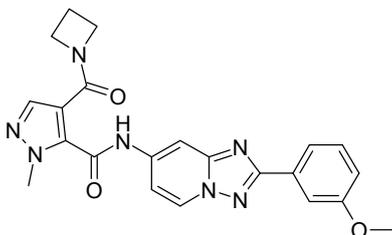
40 4-(ciclopropil-metil-amida) 3-({2-[(2-fluor-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida) del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



Se agita a 25°C durante 18 horas una mezcla del ácido 5-(2-((2-fluoretíl)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 277 μ moles), la N-metilciclopropano-amina (19,7 mg, 277 μ moles), la N,N-diisopropiletilamina (235 μ l, 1,38 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo, 408 μ l, 692 μ moles) y tetrahidrofurano (5,00 ml). Se evapora el disolvente, se tritura el residuo a 0°C con una solución de hidrogenocarbonato sódico. Se filtra el sólido precipitado, se lava con agua y se seca con vacío, obteniéndose la 4-(ciclopropil-metil-amida) 3-({2-[(2-fluor-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida) del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (87 mg, 75,9 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 148-1°C, EM: m/z = 415,0 (M+H⁺).

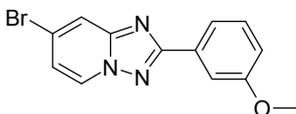
Ejemplo 75

[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



15

a) 7-bromo-2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

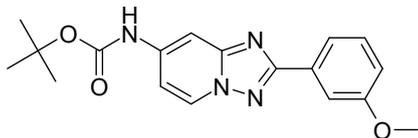


20

A una solución del 1,2-diamino-4-bromo-piridinio-2,4,6-trimetil-bencenosulfonato (ejemplo 1, paso a) (8 g, 20,7 mmoles) en piridina (50 ml) se le añade el cloruro de 3-metoxi-benzoílo (6 ml, 41,3 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 85°C durante 3 h. Se eliminan las fracciones volátiles con vacío y se diluye el residuo resultante con EtOAc (300 ml). Se lava la fase orgánica sucesivamente con agua (2x250 ml) y salmuera (100 ml), se seca con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto así obtenido por cromatografía de columna a través de gel de sílice (EtOAc del 10 al 15 % en hexano), obteniéndose la 7-bromo-2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (8 g, rendimiento cuantitativo) en forma de sólido blanco. CL-EM: m/z = 303,8 [M+H]⁺.

25

b) [2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-carbamato de tert-butilo



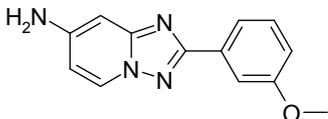
30

Se desgasifica bien con argón a 25°C durante 20 min una solución de la 7-bromo-2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (5,0 g, 16,4 mmoles), el carbamato de tert-butilo (2,88 g, 24,7 mmoles) y el carbonato de cesio (10,6 g, 32,9 mmoles) en dioxano (85 ml). A esta solución se le añaden el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (3,0 g, 3,28 mmoles) y el xantphos (3,8 g, 6,57 mmoles) y se desgasifica la mezcla resultante otra vez con argón durante 20 min más. Se calienta la mezcla reaccionante en atmósfera de argón a 100°C durante 16 h. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc (500 ml). Se lava la fase orgánica sucesivamente con agua (2 x 250 ml) y salmuera (100 ml), se seca con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto así obtenido por cromatografía de columna a través de gel de sílice (EtOAc del 20 al 40 % en hexano), obteniéndose el [2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-carbamato de tert-butilo (2,8 g, 51 %) en forma de sólido amarillo. CL-EM: m/z = 341 [M+H]⁺.

35

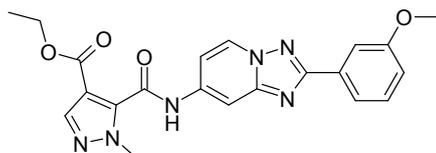
40

c) 2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina



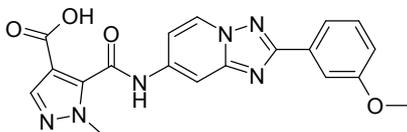
5 A una solución del [2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-carbamato de tert-butilo (5,5 g, 16,2 mmoles) en DCM (100 ml) se le añade una solución de HCl en dioxano (4 N, 20 ml). Se agita la mezcla reaccionante resultante a 25°C durante 16 h. Se eliminan las fracciones volátiles con vacío y se seca el residuo resultante con vacío, obteniéndose la 2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (5 g, rendimiento cuantitativo) en forma de sólido ligeramente amarillo. CL-EM: m/z = 241,0 [M+H]⁺.

10 d) 5-[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



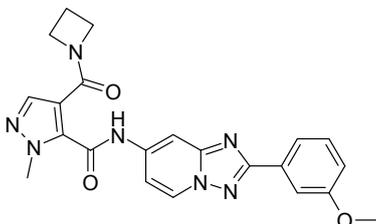
15 A una solución del 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxilato de 4-etilo (8,0 g, 40,4 mmoles) en DMF (120 ml) se le añaden a 0°C el HATU (34 g, 88,9 mmoles), la 2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (10,6 g, 44,4 mmoles) y la DIPEA (30 ml, 161,1 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 16 h. Se diluye la mezcla reaccionante con agua. Se filtra el sólido precipitado resultante, se lava con agua, se seca por destilación azeotrópica con tolueno y después con vacío, obteniéndose el 5-[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo en forma de sólido blanco (7,8 g, 56 %). CL-EM: m/z = 421,2 [M+H]⁺.

20 e) ácido 5-[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



25 A una solución del 5-[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3,5 g, 8,33 mmoles) en una mezcla de THF (20 ml), MeOH (14 ml) y agua (7 ml) se le añade a 0°C LiOH x H₂O (1,0 g, 25,0 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 4 h. Se eliminan los disolventes con vacío y se diluye el material en bruto resultante con agua (150 ml). Se lava la fase acuosa con éter (2 x 100 ml), se enfría a 0°C y se acidifica (pH 5) lentamente con agitación con una solución acuosa de HCl 1 N. Se filtra el sólido precipitado resultante y se seca con vacío, obteniéndose el ácido 5-[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco (5,9 g; en bruto, rendimiento cuantitativo). CL-EM: m/z = 393,0 [M+H]⁺.

30 f) [2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

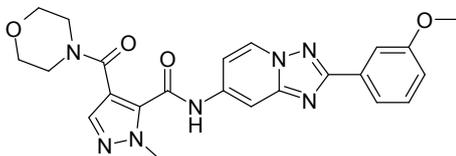


35 A una solución del ácido 5-[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (4,0 g, 10,2 mmoles) en DMF (50 ml) se le añaden a 0°C el HATU (8,5 g, 22 mmoles), el clorhidrato de la azetidina (1,05 g, 93,5 mmoles) y la DIPEA (7,5 ml, 40 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante resultante a 25°C durante 16 h. Se diluye la mezcla con agua (100 ml) y se agita durante 15 min. Se filtra el sólido precipitado resultante, se lava a fondo con agua y se seca por destilación azeotrópica con tolueno y después con vacío, obteniéndose la [2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico en forma de sólido blanco mate (1,9 g, 44 %). CL-EM: m/z = 432,4 [M+H]⁺.

40

Ejemplo 76

[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



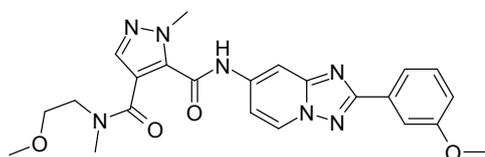
5

Se obtiene este compuesto del modo descrito en el ejemplo 75 partiendo del ácido 5-[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 75, paso e) (1,0 g, 2,55 mmoles) y la morfolina (245 μ l, 2,80 mmoles). Sólido blanco mate (937 mg, 80 %). CL-EM: $m/z = 462,6 [M+H]^+$.

10

Ejemplo 77

4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] 3-[[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



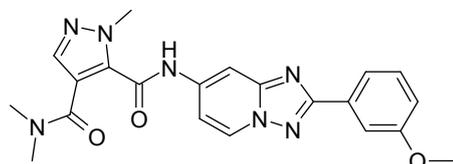
15

Se obtiene este compuesto del modo descrito en el ejemplo 75 partiendo del ácido 5-[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 75, paso e) (600 mg, 1,53 mmoles) y la (2-metoxi-etil)-metilamina (180 μ l, 1,68 mmoles). Sólido marrón (35 mg, 5 %). CL-EM: $m/z = 464,2 [M+H]^+$.

20

Ejemplo 78

4-dimetilamida 3-[[2-(3-metoxi-fenil)[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il]-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

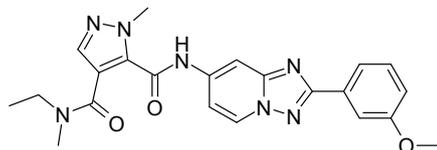


25

Se obtiene este compuesto del modo descrito en el ejemplo 75 partiendo del ácido 5-[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 75, paso e) (600 mg, 1,53 mmoles) y el clorhidrato de la dimetilamina (137 mg, 1,68 mmoles). Sólido blanco (125 mg, 19 %). CL-EM: $m/z = 420,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 79

30 4-(etil-metil-amida) 3-[[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

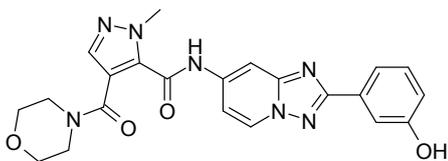


35

Se obtiene este compuesto del modo descrito en el ejemplo 75 partiendo del ácido 5-[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 75, paso e) (600 mg, 1,53 mmoles) y la N-etilmetilamina (146 μ l, 1,68 mmoles). Sólido blanco (50 mg, 7 %). CL-EM: $m/z = 434,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 80

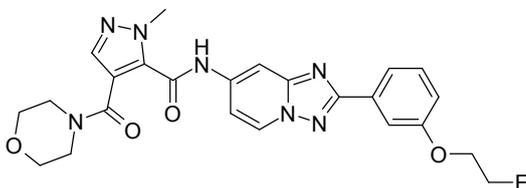
40 [2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



A una solución de la [2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (ejemplo 75) (2,7 g, 5,86 mmoles) en DCM (50 ml) se le añade a 25°C una solución de tribromuro de boro en DCM (solución 1 M; 15 ml, 14,6 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante en atmósfera de nitrógeno a 25°C durante 4 h. Se diluye la mezcla con agua (100 ml) y se agita durante 15 min. Se filtra el sólido precipitado resultante, se lava a fondo con agua y se seca por destilación azeotrópica con tolueno (3 x 100 ml), obteniéndose la [2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico en forma de sólido blanco mate (2,5 g, 96 %). CL-EM: m/z = 448,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 81

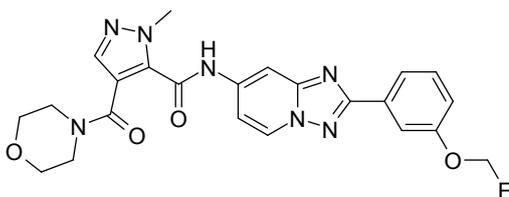
{2-[3-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



A una solución de la [2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (ejemplo 80) (350 mg, 0,782 mmoles) en DMF (5 ml) se le añade el 1-bromo-2-fluoretano (250 mg, 1,96 mmoles) y K₂CO₃ (108 mg, 0,782 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 16 h. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc (30 ml) y se lava con agua (2 x 10 ml) y salmuera (15 ml). Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto así obtenido por cromatografía de columna a través de gel de sílice (MeOH al 5 % en DCM), obteniéndose la {2-[3-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico en forma de sólido blanco mate (90 mg, 23 %). CL-EM: m/z = 494,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 82

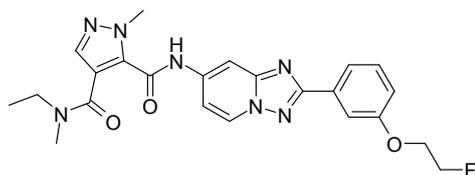
[2-(3-fluorometoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



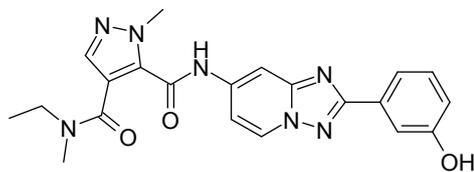
Se obtiene este compuesto del modo descrito en el ejemplo 81 partiendo de la [2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (ejemplo 80) (250 mg, 0,559 mmoles) y el tolueno-4-sulfonato de fluormetilo (171 mg, 0,838 mmoles). Sólido blanco (10 mg, 4 %). CL-EM: m/z = 480,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 83

4-(etil-metil-amida) 3-({2-[3-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida) del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

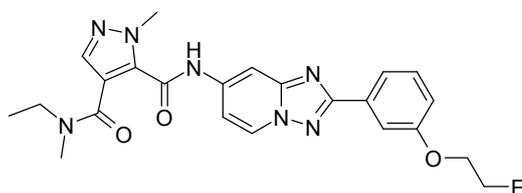


a) 4-(etil-metil-amida) 3-{{2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



5 Se obtiene este compuesto del modo descrito en el ejemplo 80 partiendo de la 4-(etil-metil-amida) 3-{{2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (ejemplo 79) (1,1 g, 2,54 mmoles). Sólido blanco (210 mg, 20 %). CL-EM: m/z = 419,8 [M+H]⁺.

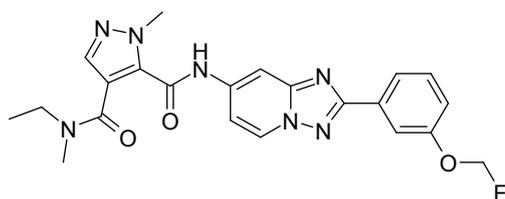
10 b) 4-(etil-metil-amida) 3-{{2-[3-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



15 Se obtiene este compuesto del modo descrito en el ejemplo 81 partiendo de la 4-(etil-metil-amida) 3-{{2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (ejemplo 83, paso a) (210 mg, 0,501 mmoles) y el 1-bromo-2-fluoretano (96 mg, 0,751 mmoles). Sólido blanco (30 mg, 12 %). CL-EM: m/z = 466,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 84

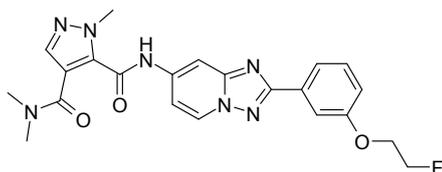
20 4-(etil-metil-amida) 3-{{2-(3-fluormetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



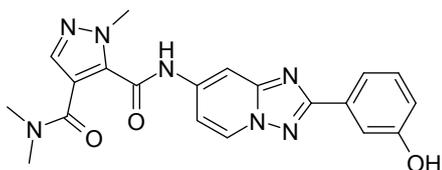
25 Se obtiene este compuesto del modo descrito en el ejemplo 81 partiendo de la 4-(etil-metil-amida) 3-{{2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (ejemplo 83, paso a) (210 mg, 0,501 mmoles) y el tolueno-4-sulfonato de fluormetilo (182 mg, 0,894 mmoles). Sólido blanco (15 mg, 5 %). CL-EM: m/z = 451,8 [M+H]⁺.

Ejemplo 85

30 4-dimetilamida 3-{{2-[3-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

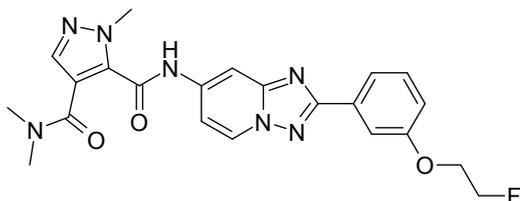


a) 4-dimetilamida 3-{{2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



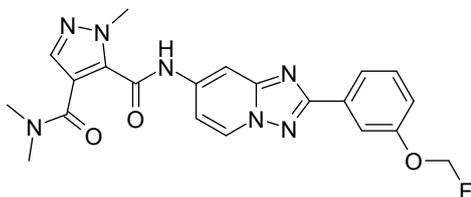
5 Se obtiene este compuesto del modo descrito en el ejemplo 80 partiendo de la 4-dimetilamida 3-([2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida) del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (ejemplo 78) (1,0 g, 2,39 mmoles). Sólido blanco (600 mg, 62 %). CL-EM: $m/z = 406,2 [M+H]^+$.

b) 4-dimetilamida 3-([2-[3-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida) del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



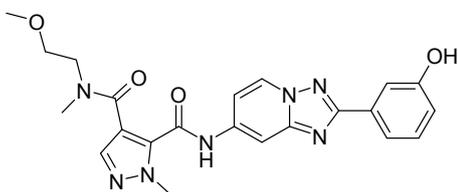
10 Se obtiene este compuesto del modo descrito en el ejemplo 81 partiendo de la 4-dimetilamida 3-([2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida) del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (500 mg, 1,23 mmoles) y el 1-bromo-2-fluoretano (480 mg, 1,85 mmoles). Sólido blanco (130 mg, 23 %). CL-EM: $m/z = 452,0 [M+H]^+$.

15 Ejemplo 86
4-dimetilamida 3-([2-(3-fluormetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida) del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

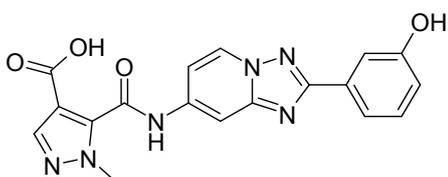


20 Se obtiene este compuesto del modo descrito en el ejemplo 81 partiendo de la 4-dimetilamida 3-([2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida) del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (ejemplo 85, paso a) (500 mg, 1,23 mmoles) y tolueno-4-sulfonato de fluormetilo. Sólido blanco (25 mg, 9 %). CL-EM: $m/z = 438,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 87
25 3-([2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida) y la 4-([2-metoxi-etil)-metil-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



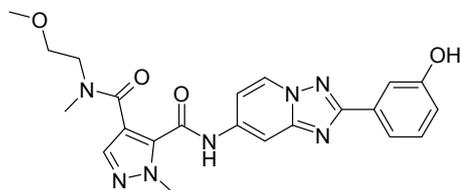
a) ácido 5-[2-(3-Hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoyl]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



30

Se obtiene este compuesto del modo descrito en el ejemplo 80 partiendo del ácido 5-[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 75, paso e) (500 mg, 1,27 mmoles). Sólido blanco mate (450 mg, 93 %). CL-EM: $m/z = 379,4 [M+H]^+$.

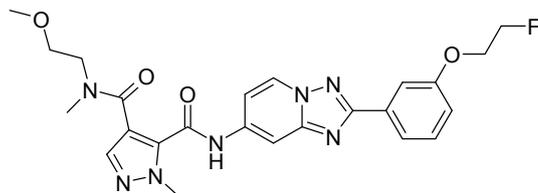
- 5 b) 3-[[2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida] y la 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



- 10 Se obtiene este compuesto del modo descrito en el ejemplo 75, paso f, partiendo del ácido 5-[2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (425 mg, 1,12 mmoles) y la (2-metoxi-etil)-metilamina (150 μ l, 1,34 mmoles). Sólido marrón (400 mg, 79 %). CL-EM: $m/z = 449,6 [M+H]^+$.

Ejemplo 88

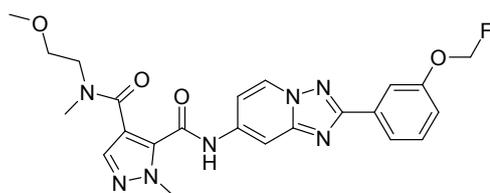
- 15 3-[(2-[3-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



- 20 Se obtiene este compuesto del modo descrito en el ejemplo 81 partiendo de la 3-[[2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida] y la 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (ejemplo 87) (150 mg, 0,333 mmoles) y el 1-bromo-2-fluoretano (42 mg, 0,333 mmoles). Sólido blanco mate (40 mg, 24 %). CL-EM: $m/z = 496,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 89

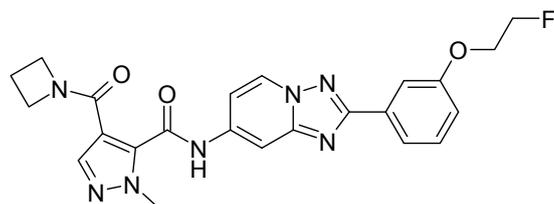
- 25 3-[[2-(3-fluorometoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida] y la 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



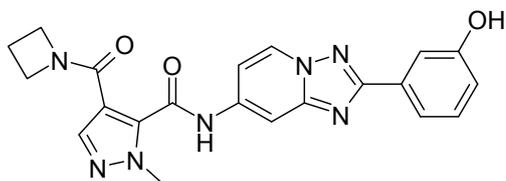
- 30 Se obtiene este compuesto del modo descrito en el ejemplo 81 partiendo de la 3-[[2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida] y la 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (ejemplo 87) (400 mg, 0,668 mmoles) y el tolueno-4-sulfonato de fluormetilo (186 mg, 0,668 mmoles). Sólido blanco mate (20 mg, 5 %). CL-EM: $m/z = 482,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 90

- 35 {2-[3-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

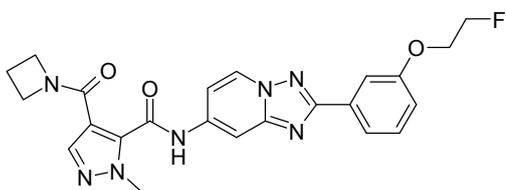


a) [2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



5 Se obtiene este compuesto del modo descrito en el ejemplo 75, paso f, partiendo del ácido 5-[2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoi]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 87, paso a) (1,5 g, 3,97 mmoles) y el clorhidrato de la azetidina (556 mg, 5,95 mmoles). Sólido marrón (1,0 g, 60 %). CL-EM: $m/z = 418,2 [M+H]^+$.

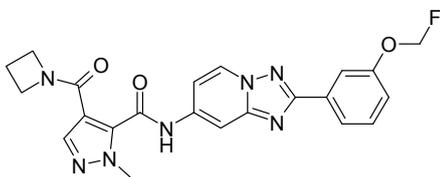
10 b) {2-[3-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



15 Se obtiene este compuesto del modo descrito en el ejemplo 81 partiendo de la [2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (750 mg, 1,80 mmoles) y el 1-bromo-2-fluoretano (228 mg, 1,80 mmoles). Sólido blanco mate (40 mg, 5 %). CL-EM: $m/z = 464,4 [M+H]^+$.

Ejemplo 91

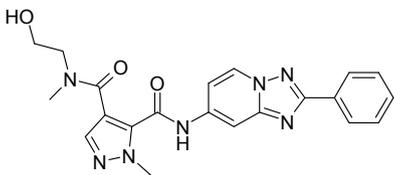
[2-(3-fluormetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



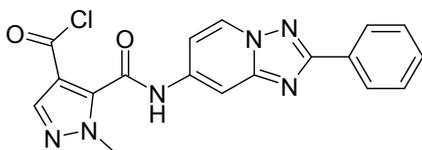
20 Se obtiene este compuesto del modo descrito en el ejemplo 81 partiendo de la [2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (ejemplo 90, paso a) (260 mg, 0,623 mmoles) y el tolueno-4-sulfonato de fluormetilo (127 mg, 0,623 mmoles). Sólido blanco mate (50 mg, 18 %). CL-EM: $m/z = 450,4 [M+H]^+$.

Ejemplo 92

4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amida] 3-[(2-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

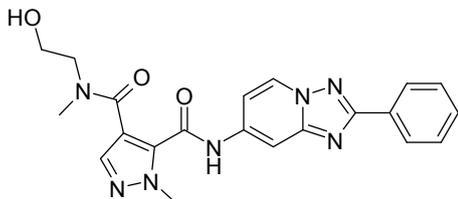


30 a) cloruro de 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoi)-1H-pirazol-4-carbonilo



Se mezclan el ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 2) (2,0 g, 5,52 mmoles) con CH₂Cl₂ (54,4 ml) y DMF (272 µl), formándose una suspensión blanca. Después de enfriar a 0°C, se le añade el dicloruro de oxalilo (1,87 ml, 22,1 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 15 min y a t.amb. durante 3 h. Se concentra la mezcla con vacío y se seca el sólido blanco obtenido durante una noche con alto vacío. se emplea el material en bruto en el paso siguiente sin más purificación.

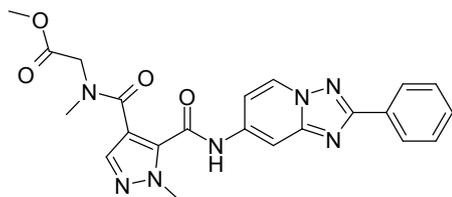
b) 4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amida] 3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



Se mezclan el cloruro de 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carbonilo (2,1 g, 5,51 mmoles) con CH₂Cl₂ (40,0 ml), formándose una suspensión blanca. Después de enfriar a 0°C, se le añade por goteo el 2-(metilamino)etanol (2,07 g, 2,21 ml, 27,6 mmoles) y se genera una solución ligeramente amarilla. Después de 10 min a 0°C, se continúa la agitación a t.amb. Después de 2 h se le añade CH₂Cl₂ y se filtra la suspensión. Se obtiene el producto puro (553 mg, 24 %) por recristalización en EtOH. Sólido blanco; EM: m/z = 420,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 93

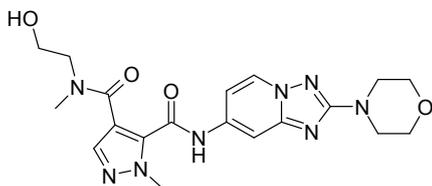
{metil-[1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino}-acetato de metilo



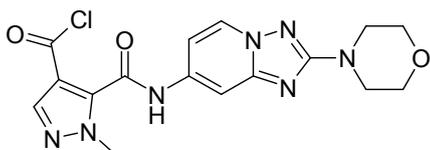
Se obtiene este compuesto del modo descrito en el ejemplo 92 partiendo del cloruro de 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carbonilo (ejemplo 92, paso a) (263 mg, 691 µmoles) y el clorhidrato del 2-(metilamino)acetato de metilo (482 mg, 3,45 mmoles). A la mezcla reaccionante se le añade más TEA (349 mg, 481 µl). Se aísla el producto final en forma de sólido blanco (146 mg, 46 %); EM: m/z = 448,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 94

4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amida] 3-[(2-morfolino-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

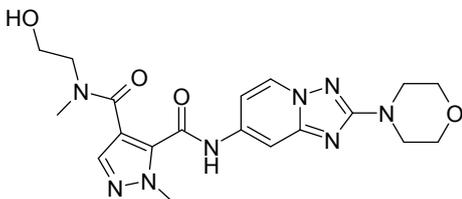


a) cloruro de 1-metil-5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carbonilo



Se obtiene este compuesto del modo descrito en el ejemplo 92, paso a, partiendo del ácido 1-metil-5-(2-morfolino-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 29, paso a) (250 mg, 673 µmoles). se emplea el material en bruto en el paso siguiente sin más purificación.

b) 4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amida] 3-[(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

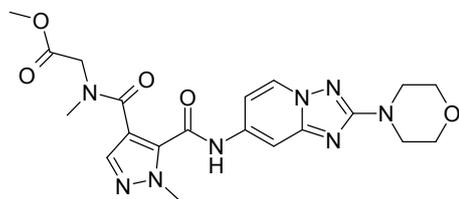


- 5 Se mezclan el cloruro de 1-metil-5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carbonilo (262 mg, 672 μ moles) con CH_2Cl_2 (10 ml), formándose una suspensión ligeramente marrón. Se le añade por goteo a t.amb. el 2-(metilamino)etanol (252 mg, 3,36 mmoles) y se genera una solución ligeramente amarilla. Se agita esta solución a t.amb. durante una noche. Se recoge el producto precipitado por filtración y se purifica por HPLC, obteniéndose 101 mg (35 %) de sólido blanco; EM: $m/z = 429,3 [M+H]^+$.

10

Ejemplo 95

{metil-[1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino}-acetato de metilo

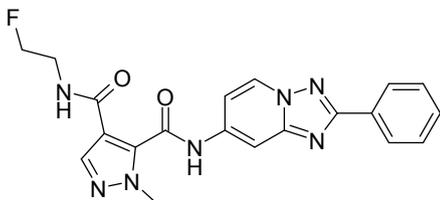


15

Se obtiene este compuesto del modo descrito en el ejemplo 93 partiendo del cloruro de 1-metil-5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carbonilo (ejemplo 94, paso a) (250 mg, 641 μ moles). Sólido blanco (107 mg, 34 %); EM: $m/z = 457,2 [M+H]^+$.

20 Ejemplo 96

4-[(2-fluor-etil)-amida] 3-[(2-fenil[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



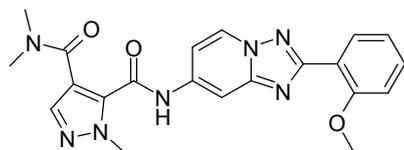
25

Se obtiene este compuesto del modo descrito en el ejemplo 93 partiendo del cloruro de 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carbonilo (ejemplo 92, paso a) (116 mg, 305 μ moles) y el clorhidrato de la 2-fluor-etanamina (152 mg, 1,52 mmoles). Sólido blanco mate (85 mg, 68 %); EM: $m/z = 408,3 [M+H]^+$.

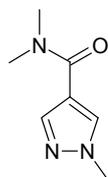
Ejemplo 97

4-dimetilamida 3-[(2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

30

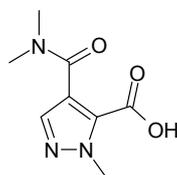


a) dimetilamida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



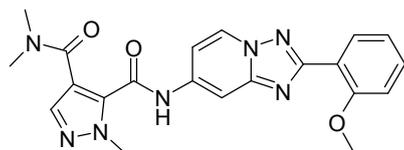
Se mezclan el ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,0 g, 7,93 mmoles) y a DMF (10,0 ml), formándose una solución ligeramente amarilla. Se le añaden la trietilamina (3,3 ml, 23,8 mmoles) y el tetrafluorborato de 2-(1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (2,8 g, 8,72 mmoles). Se somete la mezcla reaccionante a una atmósfera de argón y se agita a t.amb. durante 1 h. Se le añade el clorhidrato de la dimetilamina (679 mg, 8,33 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante una noche. Se evapora el disolvente, se absorbe el residuo en gel de sílice y se cromatografía (cartucho de gel de sílice modificado con amina, CH₂Cl₂). Se seca el aceite marrón resultante con alto vacío durante una noche. Rendimiento: 1,16 g (96 %); aceite marrón; EM: m/z = 154,1 [M+H]⁺.

b) ácido 4-dimetilcarbamoil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



En atmósfera de argón se introduce en un matraz seco de tres bocas y 50 ml de capacidad una solución ligeramente amarilla de la dimetilamida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (898 mg, 5,86 mmoles) en THF (25,1 ml). Se le añade la 1,1,4,7,7-pentametil-dietileno-triamina (1,35 ml, 6,45 mmoles) y se enfría la mezcla reaccionante a -75°C. Se le añade por goteo el tert-butil-litio (1,6 M en pentano, 5,5 ml, 8,79 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a -75°C durante 30 min. Se retira el baño de hielo, se le añade un exceso de hielo seco y se agita la mezcla reaccionante durante 2,5 h. Se diluye la solución amarilla con 30 ml de H₂O y se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 30 ml) para eliminar las impurezas. Se acidifica la fase acuosa con 15 ml de HCl 1 N (pH 1) y se extrae con CH₂Cl₂ (4 x 40 ml). Se seca la fase orgánica con MgSO₄, se filtra y se concentra, obteniéndose el producto en forma de sólido ligeramente rojo (833 mg, 72 %); EM: m/z = 196,1 [M-H]⁻.

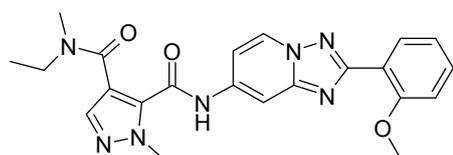
c) 4-dimetilamida 3-[[2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



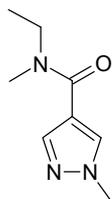
A una solución agitada del ácido 4-dimetilcarbamoil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (150 mg, 0,76 mmoles) en THF seco (10 ml) se le añade a t.amb. la 2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (110 mg, 0,46 mmoles) (ejemplo 102, paso c) y después la DIPEA (seca; 0,505 ml, 3,05 mmoles) y el anhídrido propilfosfónico (al 50 % en acetato de etilo; 1,21 ml, 0,38 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante a reflujo durante 15 h. Se eliminan las fracciones volátiles a presión reducida, obteniéndose el producto en bruto. Se extrae este material en bruto con DCM, se lava la fase del DCM con salmuera concentrada, se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con MeOH al 2 % en DCM y se lava con hexano, obteniéndose un sólido blanco (150 mg, 47 %). CL-EM: m/z = 420,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 98

4-(etil-metil-amida) 3-[[2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

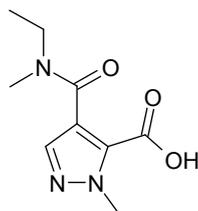


a) etil-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



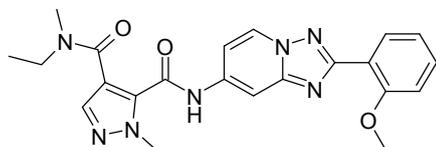
5 Se obtiene este compuesto del modo descrito en el ejemplo 97, paso a, a partir del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,0 g, 7,93 mmoles) y la N-metiletanamina (715 μ l, 8,33 mmoles). Rendimiento: 995 mg (75 %); sólido blanco mate; EM: $m/z = 168,1 [M+H]^+$.

b) ácido 4-(etil-metil-carbamoil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



10 Se obtiene este compuesto del modo descrito en el ejemplo 97, paso b, partiendo de la etil-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (500 mg, 2,99 mmoles). Rendimiento: 519 mg (82 %); sólido ligeramente amarillo; EM: $m/z = 212,1 [M+H]^+$.

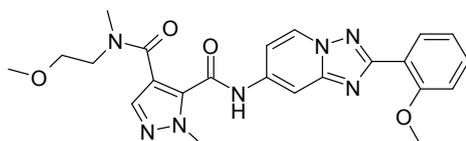
15 c) 4-(etil-metil-amida) 3-[[2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



20 Se obtiene este compuesto del modo descrito en el ejemplo 97, paso c, partiendo del ácido 4-(etil-metil-carbamoil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (150 mg, 0,71 mmoles) y la 2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (102 mg, 0,43 mmoles). Rendimiento: 120 mg (39 %); sólido blanco mate; CL-EM: $m/z = 434,2 [M+H]^+$.

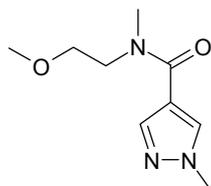
Ejemplo 99

4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] 3-[[2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



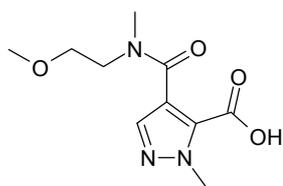
25

a) (2-metoxi-etil)-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



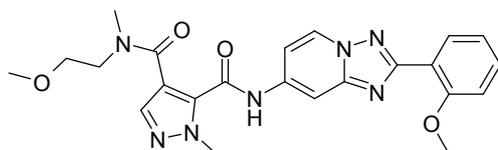
30 Se obtiene este compuesto del modo descrito en el ejemplo 97, paso a, partiendo del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (500 mg, 3,96 mmoles) y la 2-metoxi-N-metil-etanamina (389 mg, 4,36 mmoles). Rendimiento: 580 mg (74 %); líquido incoloro; EM: $m/z = 198,1 [M+H]^+$.

b) ácido 4-[(2-metoxi-etil)-metil-carbamoil]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



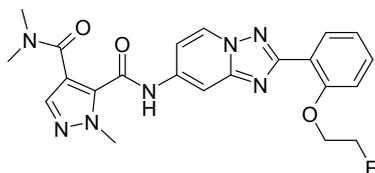
5 Se obtiene este compuesto del modo descrito en el ejemplo 97, paso b, partiendo de la (2-metoxi-etil)-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (550 mg, 2,79 mmoles). Rendimiento: 590 mg (88 %); sólido ceroso incoloro; EM: $m/z = 240,1 [M-H]^-$.

c) 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] 3-[[2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

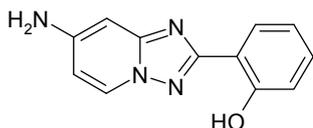


10 Se obtiene este compuesto del modo descrito en el ejemplo 97, paso c, partiendo del ácido 4-[(2-metoxi-etil)-metil-carbamoil]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (150 mg, 0,62 mmoles) y la 2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (89 mg, 0,37 mmoles). Rendimiento: 84 mg (29 %); sólido blanco mate; CL-EM: $m/z = 464,6 [M+H]^+$.

15 Ejemplo 100
4-dimetilamida y 3-((2-[2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida) del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

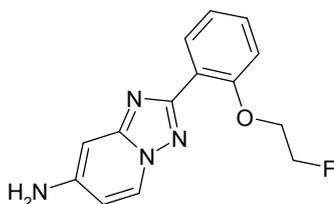


20 a) 2-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-fenol



25 A una solución de la 2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (2,3 g, 9,6 mmoles) (ejemplo 102, paso c) en DCM (60 ml) se le añade una solución de BBr_3 (1 M en DCM, 28,7 ml, 28,7 mmoles). Se deja calentar la mezcla a $25^\circ C$ y se continúa la agitación durante 2 h. Se eliminan las fracciones volátiles a presión reducida, se extrae el residuo en bruto con DCM y se lava con una solución acuosa de $NaHCO_3$. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 y se concentra, obteniéndose el producto en bruto que se lava con DCM al 10 % en hexano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (1,3 g, 60 %). CL-EM: $m/z = 227,4 [M+H]^+$.

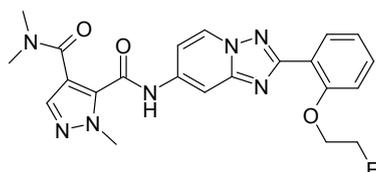
b) 2-[2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina



35 A una solución del 2-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-fenol (250 mg, 1,10 mmoles) en DMF seca (6 ml), se le añade con una presión positiva de nitrógeno el K_2CO_3 (611 mg, 4,42 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante

20 min en un tubo sellado. Se le añade por goteo una solución del 1-fluor-2-bromoetano (93 mg, 0,66 mmoles) en DMF y se calienta la mezcla reaccionante a 90°C durante 8 h. Una vez completada la reacción (seguimiento por CCF), se enfría la mezcla, se diluye con agua y se extrae con DCM. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida, obteniéndose el producto en bruto. Por purificación mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente MeOH al 2 % en DCM se obtiene el producto deseado (200 mg, 66 %) en forma de sólido blanco mate. CL-EM: m/z = 273,2 [M+H]⁺.

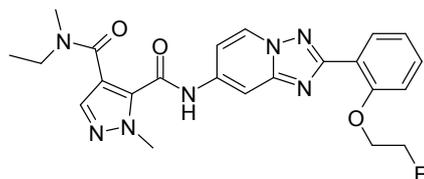
c) 4-dimetilamida 3-({2-[2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida) del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



Se obtiene este compuesto del modo descrito en el ejemplo 97, paso c, partiendo de la 2-[2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (159 mg, 0,58 mmoles) y el ácido 4-dimetilcarbamoil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (ejemplo 97, paso b) (150 mg, 0,78 mmoles). Rendimiento: 135 mg (38 %); sólido blanco; CL-EM: m/z = 452,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 101

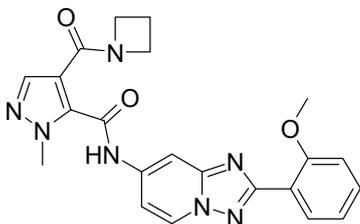
4-(etil-metil-amida) 3-({2-[2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida) del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



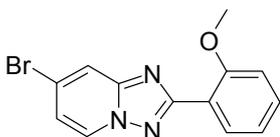
Se obtiene este compuesto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 100 a partir de la 2-[2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (126 mg, 0,46 mmoles) y del ácido 4-(etil-metil-carbamoil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (ejemplo 98, paso b) (130 mg, 0,61 mmoles); rendimiento = 142 mg (50%); sólido blanco mate; CL-EM: m/z = 466,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 102

[2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

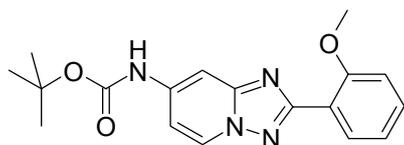


a) 7-bromo-2-(2-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



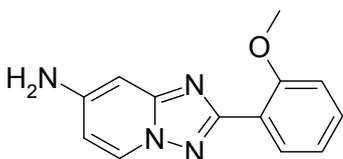
Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 1b, empleando el 2,4,6-trimetilbenceno-sulfonato de 1,2-diamino-4-bromopiridinio (2,2 g, 5,67 mmoles) y cloruro de 2-metoxibenzoílo (1,52 ml, 11,3 mmoles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene la 7-bromo-2-(2-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (490 mg, 28,4%) en forma de sólido blanco; EM: m/z = 306,0 (M+H⁺).

b) [2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-carbamato de tert-butilo



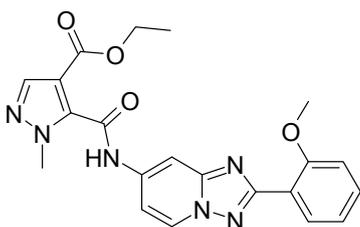
5 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 1c empleando la 7-bromo-2-(2-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (490 mg, 1,61 mmoles) y el carbamato de tert-butilo (350 mg, 2,99 mmoles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene el [2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-carbamato de tert-butilo (520 mg, 94,8 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; p.f. = 202,8°C, EM: m/z = 341,1 (M+H⁺)

c) 2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina



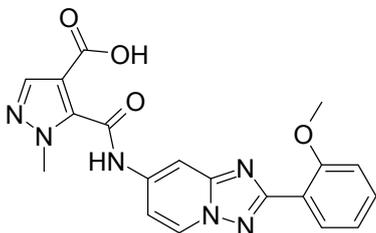
10 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 1d, empleando el 2-(2-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de tert-butilo (510 mg, 1,5 mmoles) como material de partida. Por esta reacción se obtiene la 2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (370 mg, 103 %) en forma de espuma ligeramente marrón; EM: m/z = 241,1 (M+H⁺).

15 d) 5-[2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



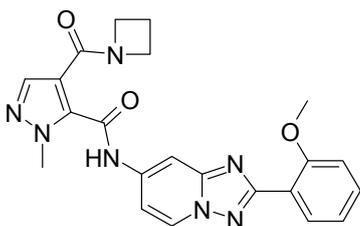
20 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 28, empleando la 2-(2-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-amina (365 mg, 1,52 mmoles) y el ácido 4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (331 mg, 1,67 mmoles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene el 5-[2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (410 mg, 64,2 %) en forma de sólido blanco; EM: m/z = 421,1 (M+H⁺).

25 e) ácido 5-[2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



30 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 29a, empleando el 5-[2-(2-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (400 mg, 951 μmoles) como material de partida. Por esta reacción se obtiene el ácido 5-[2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (405 mg, 108 %) en forma de sólido ligeramente marrón; p.f. = 283°C, EM: m/z = 393,0 (M+H⁺).

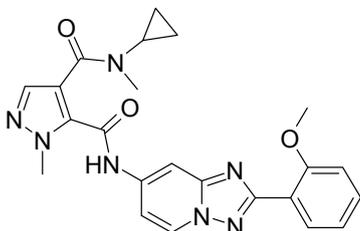
35 f) [2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



- 5 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 3, empleando el ácido 5-(2-(2-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (75 mg, 191 μ moles) y la azetidina (51,5 μ l, 765 μ moles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene la [2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (36,6 mg, 44,4 %), sólido blanco mate; p.f. = 258,1°C, EM: m/z = 432,3 (M+H⁺).

Ejemplo 103

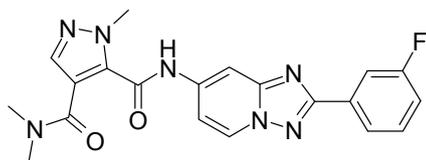
- 10 4-(ciclopropil-metil-amida) 3-[[2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



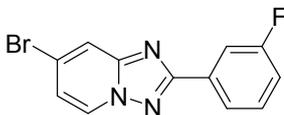
- 15 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 3, empleando el ácido 5-(2-(2-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (75 mg, 191 μ moles) y la N-metilciclopropanamina (54,4 mg, 765 μ moles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene la 4-(ciclopropil-metil-amida) 3-[[2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (35 mg, 41,1 %) en forma de sólido blanco mate; p.f. = 239,2°C, EM: m/z = 446,1 (M+H⁺).

Ejemplo 104

- 20 4-dimetilamida 3-[[2-(3-fluor-fenil)[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il]-amida}del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

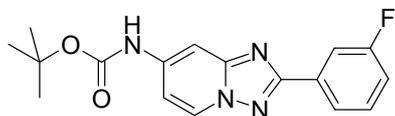


- a) 7-bromo-2-(3-fluor-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



- 25 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 1b, empleando el 2,4,6-trimetilbenceno-sulfonato de 1,2-diamino-4-bromopiridinio (2 g, 5,15 mmoles) y el cloruro de 3-fluorbenzoilo (1,24 ml, 10,3 mmoles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene la 7-bromo-2-(3-fluor-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,067 g, 70,9 %) en forma de sólido rosa; p.f. = 186-188°C, EM: m/z = 291,9/293,9 (M+H⁺).
- 30

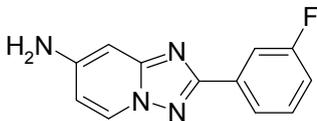
- b) [2-(3-fluor-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-carbamato de tert-butilo



- 35 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 1c, empleando la 7-bromo-2-(3-fluorfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1 g, 3,42 mmoles) y el carbamato de tert-butilo (481 mg, 4,11 mmoles) como materiales

de partida. Por esta reacción se obtiene el 2-(3-fluor-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-carbamato de tert-butilo (1,15 g, 102 %) en forma de espuma ligeramente amarilla; EM: $m/z = 329,0$ ($M+H^+$).

c) 2-(3-fluor-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina



5

Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 1d, empleando el 2-(3-fluorfenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de tert-butilo (1,0 g, 3,05 mmoles) como material de partida. Por esta reacción se obtiene la 2-(3-fluor-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (606 g, 87,2 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; p.f. = 200-203°C, EM: $m/z = 229,1$ ($M+H^+$).

10

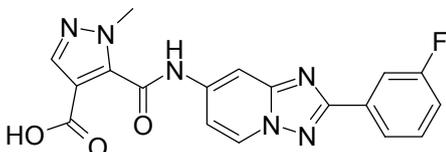
d) 5-[2-(3-fluor-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



15 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 28, empleando la 2-(3-fluorfenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridina-7-amina (580 mg, 2,54 mmoles) y el ácido 4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (604 mg, 3,05 mmoles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene el 5-[2-(3-fluor-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (600 mg, 57,8 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 246-249°C, EM: $m/z = 409,3$ ($M+H^+$).

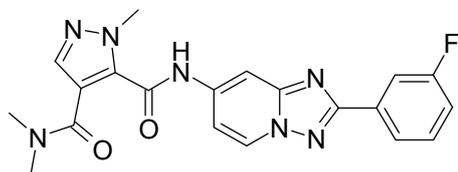
20

e) ácido 5-[2-(3-fluor-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



25 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 29a, empleando 5-(2-(3-fluorfenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 1-metilo (550 mg, 1,35 mmoles) como material de partida. Por esta reacción se obtiene el ácido 5-[2-(3-fluor-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (421 mg, 82,2 %) en forma de sólido blanco mate; p.f. >270°C, EM: $m/z = 381,1$ ($M+H^+$).

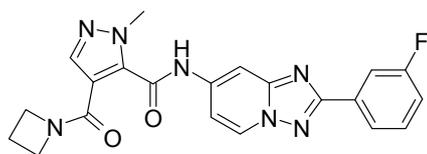
30 f) 4-dimetilamida 3-[[2-(3-fluor-fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



35 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 3, empleando el ácido 5-(2-(3-fluorfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 184 μ moles) y la dimetilamina 2M en THF (276 μ l, 552 μ moles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene la 4-dimetilamida 3-[[2-(3-fluor-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (45 mg, 60 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 255-260°C, EM: $m/z = 408,1$ ($M+H^+$).

Ejemplo 105

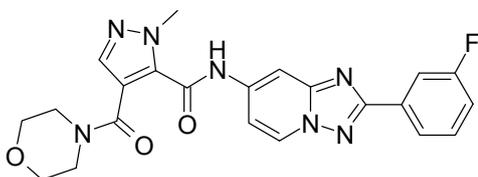
40 [2-(3-fluor-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



- 5 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 3, empleando el ácido 5-(2-(3-fluorfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 184 μ moles) y la azetidina (12,5 μ l, 184 μ moles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene la [2-(3-fluor-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (70 mg, 90,7 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 232-236°C, EM: m/z = 420,0 (M+H⁺).

Ejemplo 106

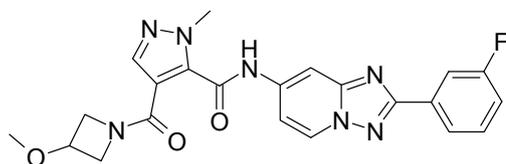
- 10 [2-(3-fluor-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



- 15 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 3, empleando el ácido 5-(2-(3-fluorfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 184 μ moles) y la morfolina (16 μ l, 184 μ moles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene la [2-(3-fluor-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (44 mg, 53,2 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 212-214°C, EM: m/z = 450,0 (M+H⁺).

Ejemplo 107

- 20 [2-(3-fluor-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(3-metoxi-azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

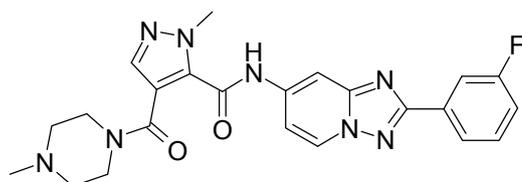


- 25 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 3, empleando el ácido 5-(2-(3-fluorfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (60 mg, 158 μ moles) y el clorhidrato de la 3-metoxiazetidina (58,5 mg, 473 μ moles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene la [2-(3-fluor-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(3-metoxi-azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (10 mg, 14,1 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 255-257°C, EM: m/z = 450,0 (M+H⁺).

30

Ejemplo 108

- [2-(3-fluor-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



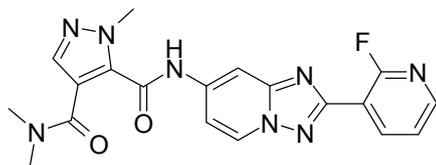
35

- Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 3 empleando el ácido 5-(2-(3-fluorfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (60 mg, 158 μ moles) y la 1-metil-piperazina (52,6 μ l, 473 μ moles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene la [2-(3-fluor-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (35 mg, 48 %) en forma de sólido ligeramente gris; p.f. = 224-227°C, EM: m/z = 263,0 (M+H⁺).

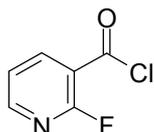
40

Ejemplo 109

N5-(2-(2-fluorpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4,N4,1-trimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida

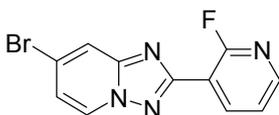


5 a) cloruro de 2-fluornicotinoilo



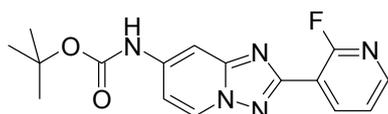
10 Se mantiene en ebullición a reflujo durante 48 horas una mezcla del ácido 2-fluornicotínico (5,00 g, 35,4 mmoles) y el cloruro de tionilo (35 ml, 480 mmoles). Se elimina por destilación a presión normal el cloruro de tionilo, se destila el residuo con alto vacío. Por esta reacción se obtiene el cloruro de 2-fluornicotinoilo (4,45 g, 78,7 %) en forma de sólido blanco; EM: m/z = 156,1 (M+H⁺).

b) 7-bromo-2-(2-fluorpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridina



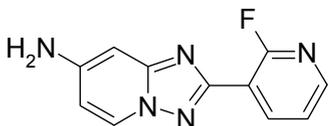
15 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 1b, empleando el 2,4,6-trimetilbenceno-sulfonato de 1,2-diamino-4-bromopiridinio (2,2 g, 5,67 mmoles) y el cloruro de 2-fluornicotinoilo (1,81 ml, 11,3 mmoles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene la 7-bromo-2-(2-fluorpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,175 g, 70,8 %) en forma de sólido ligeramente marrón; EM: m/z = 294,9 (M+H⁺).

20 c) [2-(2-fluor-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-carbamato de tert-butilo



25 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 1c empleando la 7-bromo-2-(2-fluorpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,1 g, 3,75 mmoles) y el carbamato de tert-butilo (528 mg, 4,5 mmoles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene el [2-(2-fluor-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-carbamato de tert-butilo (870 mg, 70,4 %), en forma de sólido ligeramente amarillo; EM: m/z = 330,1 (M+H⁺).

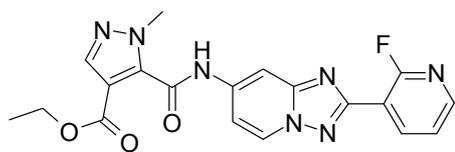
d) 2-(2-fluor-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina



30 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 1d, empleando el 2-(2-fluorpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de tert-butilo (0,84 g, 2,55 mmoles) como material de partida. Por esta reacción se obtiene la 2-(2-fluor-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (547 mg, 93,6%) en forma de sólido ligeramente amarillo; EM: m/z = 230,1 (M+H⁺).

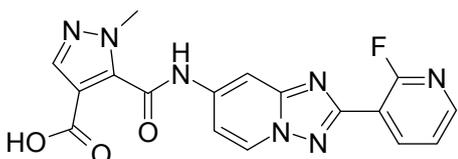
35

e) 5-[2-(2-fluor-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



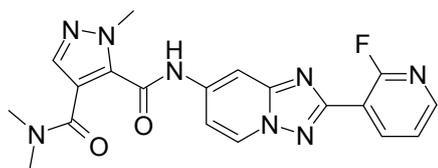
5 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 44d, empleando la 2-(2-fluorpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-amina (500 mg, 2,18 mmoles) y el ácido 4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (519 mg, 2,62 mmoles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene el 5-[2-(2-fluor-piridin-3-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (761 mg, 85,2 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 249-251°C, EM: m/z = 410,0 (M+H⁺).

f) ácido 5-(2-(2-fluorpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



10 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 35h, empleando el 5-(2-(2-fluorpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 1-metilo (700 mg, 1,71 mmoles) como material de partida. Por esta reacción se obtiene el ácido 5-[2-(3-fluor-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (420 mg, 64,4 %) en forma de sólido blanco; p.f. >260°C, EM: m/z = 382,1 (M+H⁺).

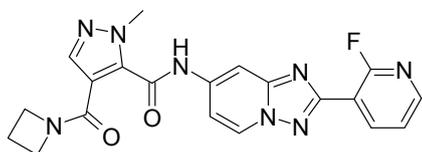
g) 4-dimetilamida 3-[[2-(2-fluor-piridin-3-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



20 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 3, empleando el ácido 5-(2-(2-fluorpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (80 mg, 210 μmoles) y la dimetilamina (2M en THF, 315 μl, 629 μmoles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene la 4-dimetilamida 3-[[2-(2-fluor-piridin-3-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (5,8 mg, 6,77 %) en forma de sólido blanco; EM: m/z = 409,1 (M+H⁺).

Ejemplo 110

[2-(2-fluor-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

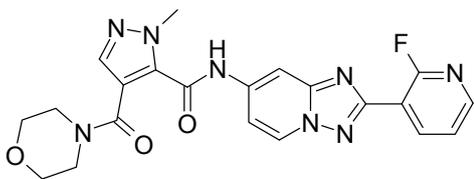


30 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 3, empleando el ácido 5-(2-(2-fluorpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (80 mg, 210 μmoles) y la azetidina (42,8 μl, 629 μmoles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene la [2-(2-fluor-piridin-3-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (38,2 mg, 43,3 %) en forma de sólido blanco; EM: m/z = 421,0 (M+H⁺).

Ejemplo 111

[2-(2-fluor-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico

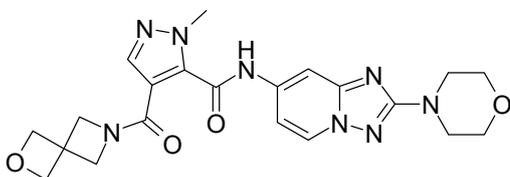
40



- 5 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 3, empleando el ácido 5-(2-(2-fluorpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoi)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (80 mg, 210 μ moles, 1 eq.) y la morfolina (54,8 μ l, 629 μ moles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene la [2-(2-fluor-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (48 mg, 50,8 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 267-269°C, EM: m/z = 451,0 (M+H⁺).

Ejemplo 112

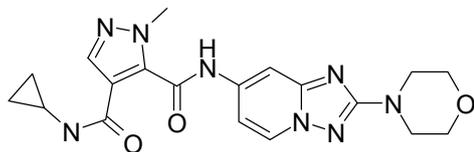
- 10 (2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano-6-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



- 15 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 43, empleando el ácido 1-metil-5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoi)-1H-pirazol-4-carboxílico (60 mg, 162 μ moles) y el hemioxalato del 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (69,9 mg, 242 μ moles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene la (2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano-6-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (16,7 mg, 22,8 %) en forma de sólido blanco; p.f. = >300°C, EM: m/z = 453,0 (M+H⁺).

Ejemplo 113

- 20 4-ciclopropilamida 3-[(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

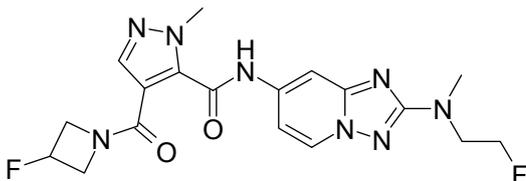


- 25 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 43, empleando el ácido 1-metil-5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoi)-1H-pirazol-4-carboxílico (80 mg, 215 μ moles) y la ciclopropanamina (45,3 μ l, 646 μ moles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene la 4-ciclopropilamida 3-[(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (30,8 mg, 34,8 %) en forma de sólido blanco mate; p.f. = >250°C descomp., EM: m/z = 411,4 (M+H⁺).

30

Ejemplo 114

{2-[(2-fluor-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida del ácido 4-(3-fluor-azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



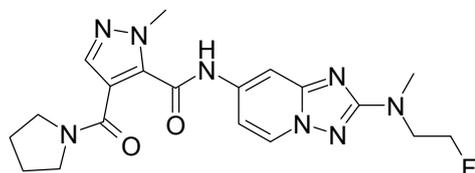
35

Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 70f, empleando el ácido 5-(2-((2-fluor-etil)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoi)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 277 μ moles) y el clorhidrato de la 3-fluorazetidina (92,6 mg, 830 μ moles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene la {2-[(2-fluor-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida del ácido 4-(3-fluor-azetidina-1-carbonil)-2-

metil-2H-pirazol-3-carboxílico (98,2 mg, 84,8 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 233-236°C, EM: m/z = 419,0 (M+H⁺).

Ejemplo 115

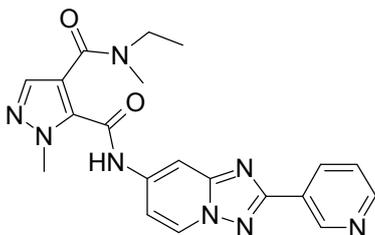
- 5 {2-[(2-fluor-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



- 10 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 70f, empleando el ácido 5-(2-((2-fluoretil)-(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoi)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 277 μmoles) y la pirrolidina (68,7 μl, 830 μmoles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene la {2-[(2-fluor-etil)-metil-amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (96,8 mg, 84,4 %) en forma de sólido blanco; EM: m/z = 415,0 (M+H⁺).

Ejemplo 116

- 15 4-(etil-metil-amida) 3-[(2-piridin-3-il-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

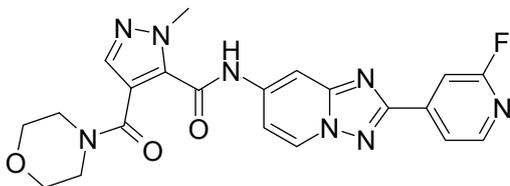


- 20 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 45, empleando el ácido 1-metil-5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoi)-1H-pirazol-4-carboxílico (77 mg, 172 μmoles) y la N-metil-etanamina (59,1 μl, 687 μmoles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene la 4-(etil-metil-amida) 3-[(2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (7,1 mg, 10,2 %) en forma de sólido blanco; EM: m/z = 405,4 (M+H⁺).

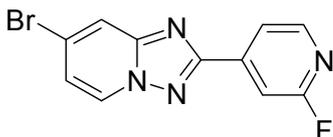
25

Ejemplo 117

- N-(2-(2-fluorpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida

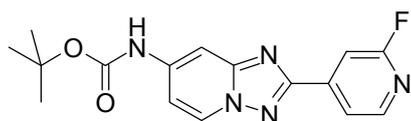


- 30 a) 7-bromo-2-(2-fluorpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



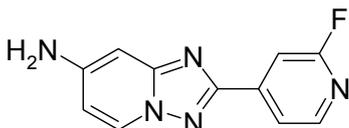
- 35 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 1b, empleando el 2,4,6-trimetilbenceno-sulfonato de 1,2-diamino-4-bromopiridinio (2,2 g, 5,67 mmoles) y cloruro de 2-fluorisonicotinoilo (1,81 g, 11,3 mmoles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene la 7-bromo-2-(2-fluorpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,29 g, 77,7 %) en forma de polvo blanco; EM: m/z = 294,9 (M+H⁺).

- b) [2-(2-fluor-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-carbamato de tert-butilo



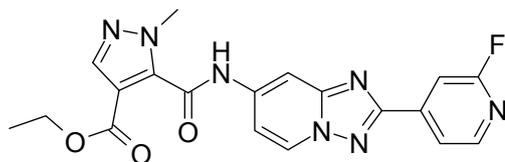
5 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 1c, empleando la 7-bromo-2-(2-fluorpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,2 g, 4,09 mmoles) y el carbamato de tert-butilo (576 mg, 4,91 mmoles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene el [2-(2-fluor-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-carbamato de tert-butilo (1,126 mg, 83,5 %) en forma de polvo ligeramente marrón; EM: m/z = 330,0 (M+H+).

c) 2-(2-fluor-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-7-ilamina



10 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 1d, empleando el 2-(2-fluorpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de tert-butilo (1,1 g, 3,34 mmoles) como material de partida. Por esta reacción se obtiene la 2-(2-fluor-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-ilamina (512 mg, 66,9 %) en forma de polvo ligeramente amarillo; EM: m/z = 230,1 (M+H+).

15 d) 5-[2-(2-fluor-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



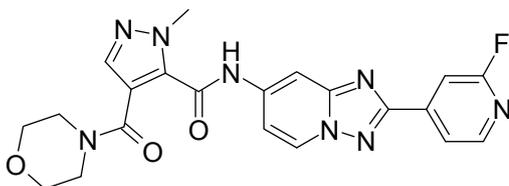
20 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 44d, empleando la 2-(2-fluorpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-amina (0,5 g, 2,18 mmoles) y el ácido 4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (519 mg, 2,62 mmoles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene el 5-[2-(2-fluor-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (585 mg, 65,5 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 220-230°C, EM: m/z = 410,0 (M+H+).

25 e) ácido 5-[2-(2-fluor-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



30 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 35h, empleando el 5-(2-(2-fluorpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (520 mg, 1,27 mmoles) como material de partida. Por esta reacción se obtiene el ácido 5-[2-(2-fluor-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (300 mg, 61,9 %) en forma de sólido ligeramente marrón; p.f. >290°C, EM: m/z = 382 (M+H+).

35 f) [2-(2-fluor-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-7-il]-amida} del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico

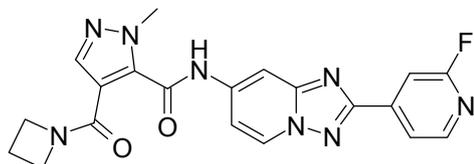


Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 3 empleando el ácido 5-(2-(2-fluorpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (60 mg, 157 μmoles) y la morfolina (41,1

μl , 472 μmoles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene la [2-(2-fluor-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (33 mg, 46,6 %) en forma de sólido blanco; p.f. = $>280^{\circ}\text{C}$, EM: m/z = 451,1 (M+H+).

5 **Ejemplo 118**

[2-(2-fluor-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

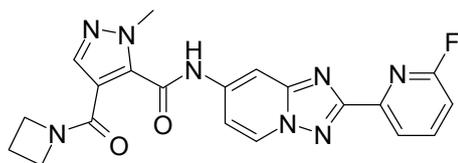


- 10 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 3, empleando el ácido 5-(2-(2-fluorpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (60 mg, 157 μmoles) y la azetidina (27,0 mg, 472 μmoles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene la [2-(2-fluor-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (48,8 mg, 73,8 %) en forma de sólido blanco; p.f. = $>280^{\circ}\text{C}$, EM: m/z = 421,0 (M+H+).

15

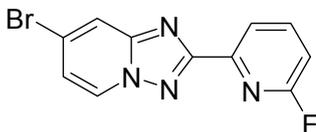
Ejemplo 119

[2-(6-fluor-piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



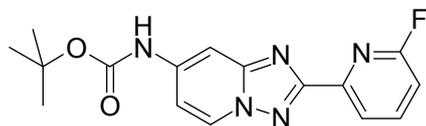
20

- a) 7-bromo-2-(6-fluor-piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridina



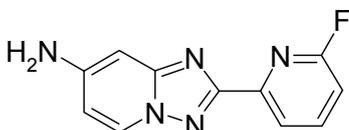
- 25 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 1b, empleando el 2,4,6-trimetilbenceno-sulfonato de 1,2-diamino-4-bromopiridinio (2,24 g, 5,77 mmoles) y el cloruro de 6-fluorpicolinoílo (1,84 g, 11,5 mmoles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene la 7-bromo-2-(6-fluor-piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,44 g, 85,4 %) en forma de sólido marrón; EM: m/z = 294,9 (M+H+).

- 30 b) [2-(6-fluor-piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-carbamato de tert-butilo



- 35 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 1c, empleando la 7-bromo-2-(6-fluorpiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,44 g, 4,91 mmoles) y el carbamato de tert-butilo (691 mg, 5,9 mmoles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene el [2-(6-fluor-piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-carbamato de tert-butilo (526 mg, 32,5 %), en forma de cristales blancos mates; EM: m/z = 330,0 (M+H+).

- c) 2-(6-fluor-piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina



Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 1d, empleando el 2-(6-fluorpiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoato de tert-butilo (520 mg, 1,58 mmoles) como material de partida. Por esta reacción se obtiene la 2-(6-fluor-piridin-2-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (350 mg, 96,7 %) en forma de sólido blanco; EM: m/z = 230,1 (M+H+).

5

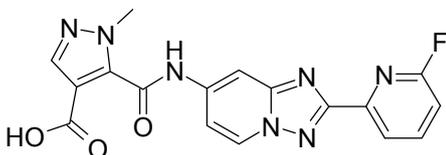
d) 5-[2-(6-fluor-piridin-2-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]-piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 44d, empleando la 2-(6-fluorpiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-amina (350 mg, 1,53 mmoles) y el ácido 4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (363 mg, 1,83 mmoles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene el 5-[2-(6-fluor-piridin-2-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (253,1 mg, 40,5 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 290°C, EM: m/z = 410,0 (M+H+).

15

e) ácido 5-[2-(6-fluor-piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

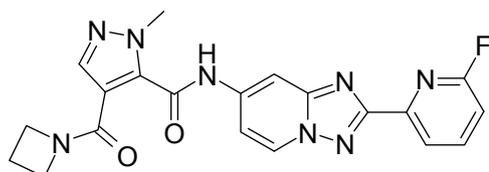


20

Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 35h, empleando el 5-(2-(6-fluorpiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (253,1 mg, 618 μmoles) como material de partida. Por esta reacción se obtiene el ácido 5-[2-(6-fluor-piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (192,2 mg, 81,5 %) en forma de sólido blanco; p.f. >290°C, EM: m/z = 382,1 (M+H+).

25

f) [2-(6-fluor-piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

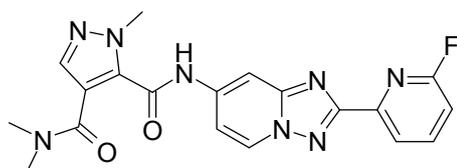


30

Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 3, empleando el ácido 5-(2-(6-fluorpiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (60 mg, 157 μmoles) y la azetidina (27,0 mg, 472 μmoles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene la [2-(6-fluor-piridin-2-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (48 mg, 72,6 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 263,9°C, EM: m/z = 421,0 (M+H+).

35

Ejemplo 120
4-dimetilamida 3-{{2-(6-fluor-piridin-2-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



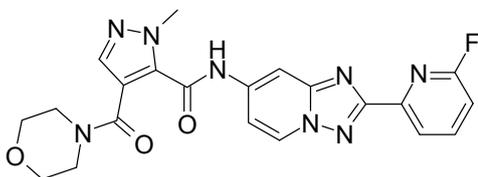
40

Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 3, empleando el ácido 5-(2-(6-fluorpiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (60 mg, 157 μmoles) y la dimetilamina (21,3 mg, 472 μmoles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene la 4-dimetilamida 3-{{2-(6-fluor-

piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (33,3 mg, 51,8 %) en forma de sólido blanco; p.f. = 264,4°C, EM: m/z = 409,1 (M+H+).

Ejemplo 121

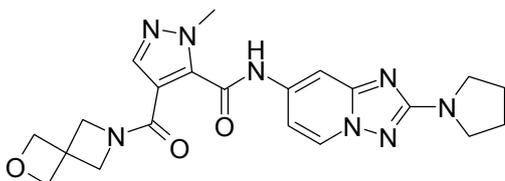
- 5 [2-(6-fluor-piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



- 10 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 3, empleando el ácido 5-(2-(6-fluorpiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (60 mg, 157 μ moles) y la morfolina (41,1 mg, 472 μ moles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene la [2-(6-fluor-piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (54,9 mg, 77,5 %) en forma de sólido blanco; EM: m/z = 451,0 (M+H+).

15 Ejemplo 122

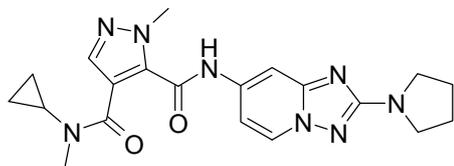
(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano-6-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



- 20 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 60f, empleando el ácido 1-metil-5-(2-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (75 mg, 211 μ moles) y el hemioxalato del 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (30,4 mg, 106 μ moles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene la (2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano-6-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (14,5 mg, 15,7 %) en forma de sólido blanco mate; EM: m/z = 437,5 (M+H+).

Ejemplo 123

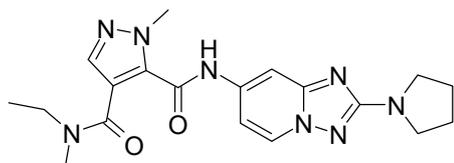
4-(ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



- 30 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 60f, empleando el ácido 1-metil-5-(2-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (75 mg, 211 μ moles) y la N-metilciclopropanamina (15 mg, 211 μ moles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene la 4-(ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (19,8 mg, 23 %) en forma de sólido blanco mate; p.f. = 274,3°C, EM: m/z = 409,1 (M+H+).

Ejemplo 124

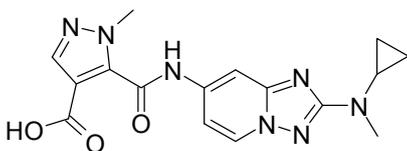
- 40 4-(etil-metil-amida) 3-[(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



- 5 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 60f, empleando el ácido 1-metil-5-(2-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoi)-1H-pirazol-4-carboxílico (75 mg, 211 μ moles) y la N-metiletanamina (12,5 mg, 211 μ moles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene la 4-(etil-metil-amida) 3-[(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (10,3 mg, 12,3 %) en forma de sólido blanco mate; p.f. = 323,1°C, EM: m/z = 397,1 (M+H⁺).

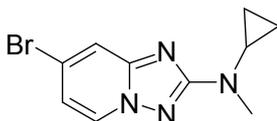
Ejemplo 125

ácido 5-[2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoi]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



10

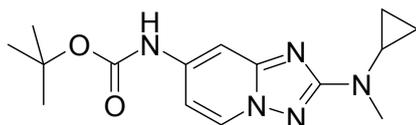
- a) (7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-ciclo-propil-metil-amina



- 15 Se mantiene en ebullición a reflujo la 2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,5 g, 5,42 mmoles) en N-metilciclopropanamina (3,85 g, 54,2 mmoles) durante 4 h. Se evapora el disolvente, se diluye el residuo con acetato de etilo y se lava con agua y salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se filtra y se aplica sobre SiO₂. Por cromatografía de columna con 70g de SiO₂ empleando heptano / acetato de etilo se obtiene la (7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-ciclopropil-metil-amina (593 mg, 41 %) en forma de polvo blanco; EM: m/z = 397,1 (M+H⁺).

20

- b) [2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-carbamato de tert-butilo

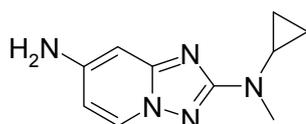


- 25 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 8e, empleando la 7-bromo-N-ciclopropil-N-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-amina (540 mg, 2,02 mmoles) y el carbamato de tert-butilo (284 mg, 2,43 mmoles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene el [2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-carbamato de tert-butilo (338 mg, 55,03 %) en forma de cristales ligeramente amarillos; p.f. = 323,1°C, EM: m/z = 397,1 (M+H⁺).

30

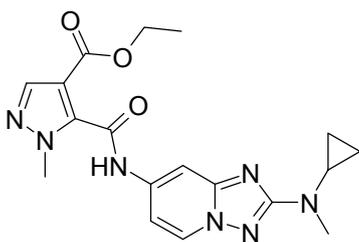
- b) clorhidrato de 2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il-amonio

Cl



- 35 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 8f, empleando el 2-(ciclopropil(metil)-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamato de tert-butilo (330 mg, 1,09 mmoles) como material de partida. Por esta reacción se obtiene el clorhidrato de 2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-amonio (261 mg, 100 %) en forma de sólido ligeramente marrón; p.f. = 222,6°C, EM: m/z = 397,1 (M+H⁺).

- c) 5-[2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoi]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



5 Se mantiene en ebullición a reflujo durante 18 horas una mezcla del cloruro de 2-(ciclopropil(metil)amino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-amonio (260 mg, 1,08 mmoles), el ácido 4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (258 mg, 1,3 mmoles), el anhídrido propilfosfónico (50% en acetato de etilo, 1,6 ml, 2,71 mmoles), la N,N-diisopropiletilamina (738 μ l, 4,34 mmoles) y tetrahidrofurano (12 ml). Se aplica el material en bruto en SiO₂ y se purifica por cromatografía flash a través de una columna de 10 g de SiO₂ empleando como eluyente acetato de etilo al 100 %. Por esta reacción se obtiene el 5-[2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoyl]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (333 mg, 80,1 %) en forma de sólido ligeramente amarillo; p.f. = 210,1, EM: m/z = 384,4 (M+H⁺).

d) ácido 5-[2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoyl]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

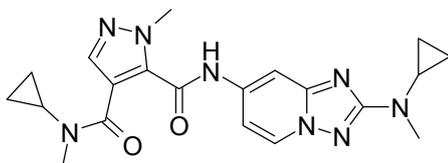


15 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 35h, empleando el 5-(2-(ciclopropil(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoyl)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (325 mg, 848 μ moles) como material de partida. Por esta reacción se obtiene el ácido 5-[2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoyl]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (223 mg, 74 %) en forma de sólido blanco mate; EM: m/z = 356,3 (M+H⁺).

20

Ejemplo 126

4-(ciclopropil-metil-amida) 3-[[2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



25

Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 70f, empleando el ácido 5-(2-(ciclopropil(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoyl)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (65 mg, 183 μ moles) y la N-metilciclopropanamina (52,0 mg, 732 μ moles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene la 4-(ciclopropil-metil-amida) 3-[[2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (48 mg, 64,2 %) en forma de sólido blanco mate; p.f. = 164,8, EM: m/z = 409,4 (M+H⁺).

30

Ejemplo 127

[2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



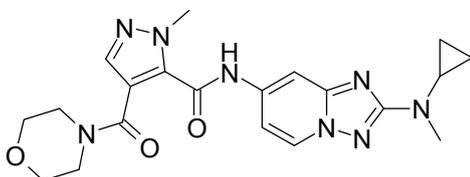
35

Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 70f, empleando el ácido 5-(2-(ciclopropil(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoyl)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 197 μ moles) y la azetidina (52,9 μ l, 788 μ moles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene la [2-(ciclopropil-metil-

amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (65 mg, 83,7 %) en forma de sólido blanco mate; p.f. = 229,6, EM: m/z = 395,0 (M+H+).

Ejemplo 128

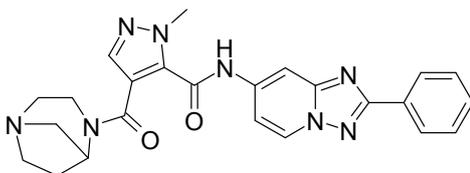
- 5 [2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



- 10 Se obtiene el producto del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 4, empleando el ácido 5-(2-(ciclopropil-(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 197 μ moles) y la morfolina (68,6 μ l, 788 μ moles) como materiales de partida. Por esta reacción se obtiene la [2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (82 mg, 98,1 %) en forma de sólido blanco mate; EM: m/z = 325,1 (M+H+).

Ejemplo 129

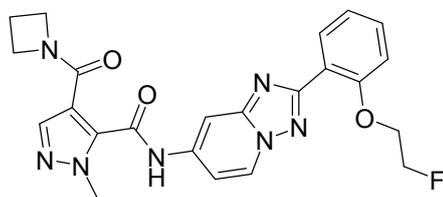
- 15 (2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(1,4-diaza-biciclo[3.2.1]octano-4-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



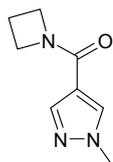
- 20 Se agita a 25°C durante una noche una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 276 μ moles), el diclorhidrato del 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octano (102 mg, 552 μ moles), el anhídrido propilfosfónico (50% en acetato de etilo, 407 μ l, 690 μ moles), la N,N-diisopropiletilamina (469 μ l, 2,76 mmoles) y tetrahidrofurano (4,5 ml). Se aplica la mezcla sobre gel de sílice básico y se purifica por cromatografía de columna, empleando como eluyente una mezcla 19:1 de diclorometano/metanol, obteniéndose la (2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(1,4-diaza-biciclo[3.2.1]octano-4-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (45 mg, 35,7%) en forma de sólido blanco; p.f. = 110,1, EM: m/z = 457,2 (M+H+).

Ejemplo 130

- 30 {2-[2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-7-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

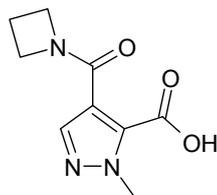


- a) azetidina-1-il-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metanona



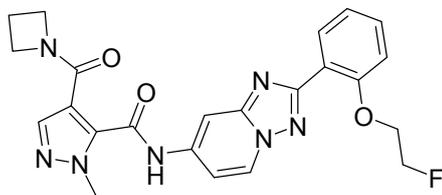
- 35 Se obtiene este compuesto de modo similar a la dimetil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (Ejemplo 97, paso a) a partir del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,0 g, 7,93 mmoles) y la azetidina (475 mg, 8,33 mmoles); rendimiento = 1,31 g (92%); sólido ligeramente amarillo; EM: m/z = 166,1 ([M+H]⁺).

- 40 b) ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



5 Se obtiene este compuesto de modo similar al ácido 4-dimetilcarbamoil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (ejemplo 97, paso b) a partir de la azetidina-1-il-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metanona (500 mg, 3,33 mmoles); rendimiento = 548 mg (81%); sólido ligeramente rojo; EM: $m/z = 210,1$ ($[M+H]^+$).

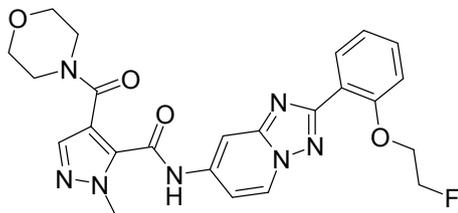
c) 2-[2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



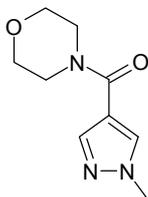
10 Se obtiene este compuesto de modo similar a la 4-dimetilamida 3-({2-[2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-amida) del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (ejemplo 100) a partir de la 2-[2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)amina (127 mg, 0,47 mmoles) y del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (130 mg, 0,62 mmoles); rendimiento = 95 mg (33%); sólido blanco mate; CL-EM: $m/z = 464,2$ ($[M+H]^+$).

Ejemplo 131

{2-[2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico

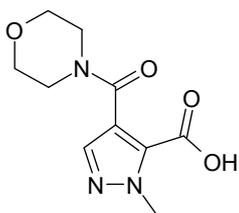


20 a) (1-metil-1H-pirazol-4-il)-morfolina-4-il-metanona



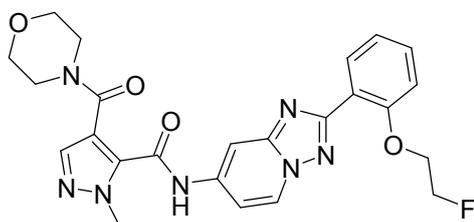
25 En atmósfera de nitrógeno, a una solución del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (2,00 g, 15,9 mmoles) en DCM (100 ml) y TEA (8,80 ml, 63,5 mmoles) se le añaden a t.amb. el EDC·HCl (3,65 g, 19,0 mmoles) y el HOBt (2,57 g, 19,0 mmoles) y se agitan durante 30 min. Después se añade la morfolina (1,68 ml, 19,0 mmoles) a la mezcla reaccionante y se continúa la agitación durante 18 h. Una vez finalizada la reacción (seguimiento por CCF) se diluye la mezcla reaccionante con agua y DCM. Se separa la fase orgánica, se seca con Na_2SO_4 y se concentra, obteniéndose el producto en bruto. Por cromatografía de columna se obtiene el producto deseado en forma de sólido blanco mate; rendimiento = 1,20 g (39%); EM: $m/z = 196,4$ ($[M+H]^+$).

b) ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



5 Se obtiene este compuesto de modo similar al ácido 4-dimetilcarbamoil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (ejemplo 97, paso b) a partir de la (1-metil-1H-pirazol-4-il)-morfolin-4-il-metanona (1,20 g, 6,15 mmoles); rendimiento = 1,05 g (71%); sólido blanco mate; EM: m/z = 240,2 ([M+H]⁺).

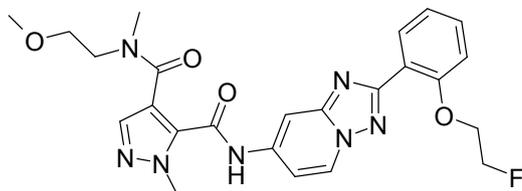
c) {2-[2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



10 Se obtiene este compuesto de modo similar a la 4-dimetilamida 3-({2-[2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il}-amida) del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (ejemplo 100) a partir de la 2-[2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina 104 mg, 0,38 mmoles) y el ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (130 mg, 0,54 mmoles); rendimiento = 76 mg (28%); sólido blanco mate; CL-EM: m/z = 494,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 132

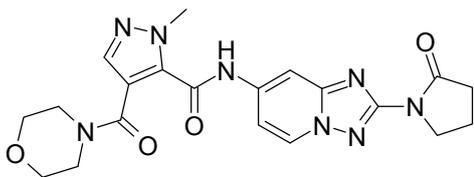
3-({2-[2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida) 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



20 Se obtiene este compuesto de modo similar a la 4-dimetilamida 3-({2-[2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il}-amida) del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (ejemplo 100) a partir de la 2-[2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilamina (110 mg, 0,40 mmoles) y del ácido 4-[(2-metoxi-etil)-metil-carbamoil]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (ejemplo 99, paso b) (130 mg, 0,54 mmoles); rendimiento = 70 mg (23%); sólido blanco mate; CL-EM: m/z = 496,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 133

metil-4-(morfolina-4-carbonil)-N-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



30 A una solución purgada con argón de la N-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida (40 mg, 92,1 μmoles) en dioxano (1,84 ml) se le añaden la pirrolidin-2-ona (8,47 μl, 111 μmoles), el carbonato de cesio (42,0 mg, 129 μmoles), el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (1,69 mg, 1,84 μmoles) y el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (2,13 mg, 3,68 μmoles). Se calienta la mezcla resultante a 100°C y en atmósfera de argón se agita durante una noche. Se aplica el material en bruto en SiO₂ y se purifica por cromatografía flash a través de una columna de 5 g de SiO₂, empleando como eluyente heptano del 10 al 100 % en

acetato de + un 2 % de metanol, obteniéndose la [2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (23 mg, 57%) en forma de sólido ligeramente amarillo; p.f. = 269,9, EM: m/z = 439,1 (M+H+).

5 Ejemplo A

Se pueden fabricar tabletas recubiertas con una película que contengan los ingredientes siguientes por un método convencional.

<u>Ingredientes</u>	<u>por tableta</u>	
núcleo:		
compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
almidón-glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
película de recubrimiento:		
hidroxipropil-metil-celulosa	3,5 mg	7,0 mg
polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
talco	1,3 mg	2,6 mg
óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

- 10 Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime, obteniéndose núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una solución/suspensión acuosa de la cubierta de tipo película mencionada antes.

Ejemplo B

Pueden fabricarse cápsulas que contengan los ingredientes siguientes por un método convencional.

ingredientes	por cápsula
compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
lactosa	150,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
talco	5,0 mg

- 15 Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en cápsulas del tamaño 2.

Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
polietilenglicol 400	150,0 mg
ácido acético, cantidad suficiente	pH de 5,0
agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

- 20 Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (una parte). Se ajusta el pH a 5,0 con ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml por adición de la cantidad residual de agua. Se filtra la solución, se envasa en viales con un exceso apropiado de cantidad y se esteriliza.

Ejemplo D

Pueden fabricarse por un método convencional cápsulas de gelatina blanda que contengan los ingredientes siguientes:

<u>contenido de la cápsula</u>	
compuesto de la fórmula (I)	5,0 mg
cera amarilla	8,0 mg
aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
aceites vegetales parcialm. hidrogenados	34,0 mg
aceite de soja	110,0 mg
peso del contenido de la cápsula:	165,0 mg
<u>cápsula de gelatina</u>	
gelatina	75,0 mg
glicerina del 85 %	32,0 mg

ES 2 520 647 T3

Karion 83	8,0 mg
	(materia seca)
dióxido de titanio	0,4 mg
amarillo de óxido de hierro	1,1 mg

Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla fundida caliente de los demás ingredientes y se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina blanda de tamaño apropiado. Se tratan las cápsulas de gelatina blanda rellenas con arreglo a los procedimientos habituales.

5 Ejemplo E

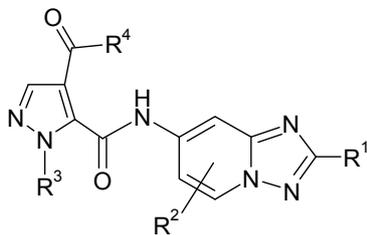
Se pueden fabricar de manera convencional bolsitas que contengan los ingredientes siguientes:

compuesto de la fórmula (I)	50,0 mg
lactosa, polvo fino	1015,0 mg
celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
carboximetil-celulosa sódica	14,0 mg
polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
estearato magnésico	10,0 mg
aditivos saborizantes	1,0 mg

10 Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa, la celulosa microcristalina y la carboximetil-celulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico y los aditivos saborizantes y se envasa en bolsitas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

5 en la que:

R^1 es halógeno, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-alquilo C_{1-7} , $-C(O)-NR^9R^{10}$, arilo, heteroarilo o NR^7R^8 , dichos arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos por 1 - 3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , y haloalcoxi C_{1-7} ;

10 R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , o (alcoxi C_{1-7})-alquilo C_{1-7} ; R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , o (alcoxi C_{1-7})-alquilo C_{1-7} ; R^4 es hidroxilo, alcoxi C_{1-7} o NR^5R^6 ;

R^5 y R^6 son con independencia hidrógeno, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-alquilo C_{1-7} , cicloalquilo o heterociclilo, o R^5 y/o R^6 son alquilo C_{1-7} sustituido por un sustituyente elegido entre el grupo formado por heteroarilo, (alquilo C_{1-7})-heteroarilo y alcoxi $C_{1-7}-C(O)-$ o

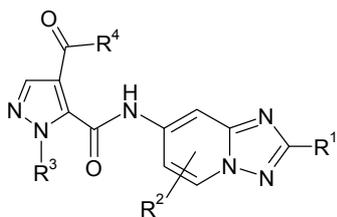
15 R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo, biciclo-heterociclilo o espiro-heterociclilo, dicho heterociclilo puede estar sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} y oxo;

20 R^7 y R^8 son con independencia hidrógeno, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-alquilo C_{1-7} o cicloalquilo o

R^7 y R^8 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido por un sustituyente elegido entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno y oxo; y

25 R^9 y R^{10} son con independencia hidrógeno, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} o (alcoxi C_{1-7})-alquilo C_{1-7} , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en la que:

30 R^1 es alquilo C_{1-7} , $-C(O)-NH$ -haloalquilo C_{1-7} , arilo, heteroarilo o NR^7R^8 , dichos arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos por 1 - 3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} y haloalquilo C_{1-7} ;

R^2 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-7} ;

R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

35 R^4 es hidroxilo, alcoxi C_{1-7} o NR^5R^6 ;

R^5 y R^6 son con independencia hidrógeno, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-alquilo C_{1-7} , alquilo C_{1-7} sustituido por (alquilo C_{1-7})-heteroarilo o heterociclilo o

R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo, que puede estar sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} y oxo;

40 R^7 y R^8 son con independencia alquilo C_{1-7} o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo morfolinilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 3. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 2, en el que R^1 es halógeno, alquilo C_{1-7} , $-C(O)-NR^9R^{10}$, fenilo, piridinilo o NR^7R^8 , dichos fenilo y piridinilo pueden estar sustituidos por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} y haloalcoxi C_{1-7} ; R^7 y R^8 son con independencia alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7}

o cicloalquilo, o R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un pirrolidin-1-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo o morfolin-4-ilo; y R⁹ y R¹⁰ son con independencia hidrógeno, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇ o (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇.

5 4. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que R¹ es fenilo, 3-fluorfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxi-fenilo, piridin-3-ilo, 2-fluorpiridin-4-ilo, dimetilamino, etil-metil-amino ciclopropil-metil-amino, pirrolidin-1-ilo o morfolin-4-ilo.

10 5. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en el que R² es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₇.

6. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en el que R² es hidrógeno.

15 7. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que R³ es metilo.

8. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7,

20 en el que:

R⁴ es hidroxilo, alcoxi C₁₋₇ o NR⁵R⁶;

R⁵ y R⁶ son con independencia hidrógeno, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇, ciclopropilo, ciclopentilo, oxetanilo o tetrahidrofuranilo, o R⁵ y/o R⁶ son alquilo C₁₋₇ sustituido por un sustituyente elegido entre el grupo formado por (alquilo C₁₋₇)-piridinilo y metoxicarbonilo, o

25 R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo elegido entre el grupo formado por azetidino, pirrolidino, piperazino, morfolino y tiomorfolino, dicho heterociclilo puede estar sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y oxo, o R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]-heptano o 1,4-diaza-bicyclo[3.2.1]octano.

30 9. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en el que

R⁴ es NR⁵R⁶;

R⁵ y R⁶ son con independencia metilo, etilo, 2-fluoretilo, 2-metoxietilo o ciclopropilo, o

35 R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo elegido entre el grupo formado por azetidino, 3-fluorazetidino, morfolin-4-ilo y pirrolidino, o R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 2-oxa-6-azaspiro[3.3]-heptano o 1,4-diaza-bicyclo[3.2.1]octano.

10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, elegido entre el grupo formado por:

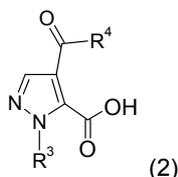
40 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo, ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico, 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida, N4-(2-metoxietil)-N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, N4-etil-N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, 45 N4,N4-bis(2-metoxietil)-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, N4-etil-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida, 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(8-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida, 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(6-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida, 50 N4,N4,1-trimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, 1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida, 1-metil-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida, (S)-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, (R)-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, 55 N4-(3-metoxipropil)-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, 1-metil-N4-(oxetan-3-il)-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, N4,N4-dietil-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, N4-isopropil-1-metil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, N4,1-dimetil-N4-((6-metilpiridin-3-il)metil)-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, 60 N4-(2-fluoretil)-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, (2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(1,1-dioxo-1-lambda*6*-tiomorfolina-4-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico, N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida, 4-(3-metoxiazetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida, 65 4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,

- 4-[(2-fluor-etil)-metil-amida] 3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de isopropilo,
 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo,
 5 1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-N-(2-morfolino-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(6-fluor-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
 N-(6-fluor-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 N-(6-fluor-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 7-(4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(3,3,3-trifluorpropil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-
 10 carboxamida,
 N-(2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
 N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 15 N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
 N4,N4-dietil-1-metil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4,N4,1-trimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-etil-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 1-metil-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 20 4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 25 N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4-(2,2,2-trifluoretíl)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
 4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-N-(2-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
 N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 30 N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4-(2,2,2-trifluoretíl)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-(2-fluoretíl)-N4,1-dimetil-N5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-
 35 pirazol-5-carboxamida,
 [2-(etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-
 carboxílico,
 [2-(etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-
 carboxílico,
 40 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 7-(4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida,
 7-(4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-etil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida,
 7-(4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(2-metoxietil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-
 45 carboxamida,
 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(2-metilpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(5-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 50 N-(2-(2-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-((2-fluoretíl)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-
 carboxamida,
 N-(2-((2-fluoretíl)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-1H-pirazol-5-
 carboxamida,
 55 N5-(2-((2-fluoretíl)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4,N4,1-trimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-etil-N5-(2-((2-fluoretíl)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4,1-dimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N4-ciclopropil-N5-(2-((2-fluoretíl)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4,1-dimetil-1H-pirazol-4,5-
 dicarboxamida,
 [2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-
 60 carboxílico,
 [2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-
 carboxílico,
 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] 3-[[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida] del ácido 2-metil-2H-
 pirazol-3,4-dicarboxílico,
 65 4-dimetilamida 3-[[2-(3-metoxi-fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-
 dicarboxílico,

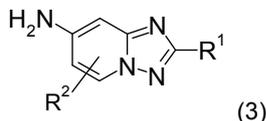
- 4-(etil-metil-amida) 3-{{2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 [2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
- 5 {2-[3-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
 [2-(3-fluormetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
- 10 4-(etil-metil-amida) 3-{{2-[3-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-(etil-metil-amida) 3-{{2-(3-fluormetoxi-fenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-dimetilamida 3-{{2-[3-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
- 15 4-dimetilamida 3-{{2-(3-fluormetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 3-{{2-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida} 4-{{2-metoxi-etil)-metil-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 3-{{2-[3-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida} 4-{{2-metoxi-etil)-metil-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
- 20 3-{{2-(3-fluormetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida} 4-{{2-metoxi-etil)-metil-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 {2-[3-(2-fluor-etoxi)-fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida del ácido del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
 [2-(3-fluormetoxi-fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
- 25 4-{{2-hidroxi-etil)-metil-amida} 3-{{2-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 {metil-[1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-carbamoiil]-1H-pirazol-4-carbonil}-amino}-acetato de metilo,
 4-{{2-hidroxi-etil)-metil-amida} 3-{{2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
- 30 {metil-[1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-carbamoiil]-1H-pirazol-4-carbonil}-amino}-acetato de metilo,
 4-{{2-fluor-etil)-amida} 3-{{2-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-dimetilamida 3-{{2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
- 35 4-(etil-metil-amida) 3-{{2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-{{2-metoxi-etil)-metil-amida} 3-{{2-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
- 40 4-dimetilamida 3-{{2-[2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
 4-(etil-metil-amida) 3-{{2-[2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
- 45 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-(2-metoxifenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
 N4-ciclopropil-N5-(2-(2-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4, 1-dimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N5-(2-(3-fluorfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4, N4, 1-trimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-(3-fluorfenil)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
 N-(2-(3-fluorfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
- 50 N-(2-(3-fluorfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(3-metoxiazetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
 N-(2-(3-fluorfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 N5-(2-(2-fluorpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4, N4, 1-trimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-(2-fluorpiridin-3-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
 N-(2-(2-fluorpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
- 55 1-metil-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano-6-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 N4-ciclopropil-1-metil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-N-(2-((2-fluoretil)(metil)-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
- 60 N-(2-((2-fluoretil)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 N4-etil-N4, 1-dimetil-N5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
 N-(2-(2-fluorpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-(2-fluorpiridin-4-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
- 65 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-(6-fluorpiridin-2-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
 N5-(2-(6-fluorpiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4, N4, 1-trimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,

- N-(2-(6-fluorpiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida, (2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano-6-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
- 5 4-(ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
- 4-(etil-metil-amida) 3-[(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
- ácido 5-[2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico,
- 10 4-(ciclopropil-metil-amida) 3-[[2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
- [2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
- [2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
- 15 (2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(1,4-diaza-biciclo[3.2.1]octano-4-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
- {2-[2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
- {2-[2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
- 20 3-((2-[2-(2-fluor-etoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida) 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico y
- metil-4-(morfolina-4-carbonil)-N-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 25
11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, elegido entre el grupo formado por:
- 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
- N4-etil-N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
- 30 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
- 1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
- 1-metil-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
- 4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
- 4-[(2-fluor-etil)-metil-amida] 3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
- 35 1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-N-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
- 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
- N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
- N-(2-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(3-fluorazetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
- 40 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
- 1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
- N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
- N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
- N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
- 45 [2-(etil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
- 1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,
- N-(2-(2-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
- [2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
- 50 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] 3-[[2-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
- N5-(2-(3-fluorfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N4,N4,1-trimetil-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida,
- 4-(azetidina-1-carbonil)-N-(2-(2-fluorpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
- (2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 2-metil-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano-6-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico,
- 55 4-(ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico,
- [2-(ciclopropil-metil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico y
- (2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-amida del ácido 4-(1,4-diaza-biciclo[3.2.1]octano-4-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico,
- 60 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

12. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula (I) definido en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, dicho proceso consiste en:
- 65 hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (2)



con un compuesto de la fórmula (3)



5 en la que R¹, R², R³ y R⁴ tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 y, si se desea, convertir este compuesto en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 para el uso de sustancia terapéuticamente activa.

10 14. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto con arreglo a una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 y un vehículo terapéuticamente inerte.

15 15. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 para el tratamiento o profilaxis de trastornos psicóticos, la esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, el trastorno de la alucinación o el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno del pánico, los trastornos obsesivo-compulsivos, el trastorno de estrés agudo o el trastorno de ansiedad generalizada, la adicción a las drogas, los trastornos de movimiento, la enfermedad de Parkinson o el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva por ejemplo la enfermedad de Alzheimer o la demencia por infarto múltiple, los trastornos de humor, la depresión o los trastornos bipolares, o los estados patológicos neuropsiquiátricos, la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, los trastornos de atención, la diabetes y los trastornos afines, la diabetes mellitus de tipo 2, los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Huntington, la esclerosis múltiple, la apoplejía o la lesión de la médula espinal, los tumores sólidos y las enfermedades hematológicas malignas, el carcinoma de células renales o el cáncer de mama.

20