

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 422 890**

51 Int. Cl.:

**C07D 513/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2007 E 07753256 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 2001892**

54 Título: **Compuestos de imidazolotiazol para el tratamiento de enfermedades proliferativas**

30 Prioridad:

**17.03.2006 US 743543 P**

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

**16.09.2013**

73 Titular/es:

**AMBIT BIOSCIENCES CORPORATION (100.0%)  
11080 Roselle Street  
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**BHAGWAT, SHRIPAD;  
CHAO, QI;  
GROTZFELD, ROBERT M.;  
PATEL, HITESH K y  
SPRANKLE, KELLY G.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 422 890 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 imidazolotiazol para el tratamiento de enfermedades proliferativas.

Se proveen nuevos compuestos de moléculas pequeñas, composiciones y usos de los mismos en métodos para tratar enfermedades. Los compuestos provistos son moduladores de la actividad de las enzimas, tales como las quinazinas, y son útiles en el tratamiento, prevención o mejoría de una enfermedad o trastorno relacionados con la actividad de las enzimas o de uno o más síntomas de los mismos.

Las proteína quinazinas (PK) son enzimas que catalizan la fosforilación de grupos hidroxilo sobre los residuos de las proteínas tirosina, serina y treonina. Las proteína quinazinas y, en particular, la familia de las proteína quinazinas proteína tirosina quinasa receptora (RTK), actúan primariamente como receptores del factor del crecimiento y desempeñan un papel central en las vías de la transducción de señales que regulan una cantidad de funciones celulares, tales como el ciclo celular, el desarrollo de las células, la diferenciación de las células y la muerte de las células. La actividad aberrante o excesiva o la desregulación de la actividad de la proteína tirosina quinasa receptora (RPTK) ha sido observada en muchos estados patológicos, inclusive trastornos proliferativos benignos y malignos, así como también en trastornos inflamatorios y trastornos del sistema inmune que resultan de la activación inadecuada del sistema inmunológico, de manera de causar, por ejemplo, enfermedades autoinmunes.

Se ha considerado que la actividad desregulada de la tirosina quinasa receptora de la familia del receptor del factor de crecimiento de las plaquetas (PDGFR), a título de un ejemplo, interviene en diversos trastornos proliferativos. La amplificación de los genes o la regulación ascendente del PDGFR tiene lugar en pacientes con gliomas o sarcomas (Kumabe et al., *Oncogene*, 7:627-633 (1992), Ostman and Heldin *Cancer Res.* 80: 1-38 (2001)). Se ha descubierto una activación constitutiva de PDGFR- $\alpha$  en pacientes con leucemia mielomonocítica crónica (CMML) (Magnusson et al., *Blood* 100: 1088-1091 (2002). Mutaciones de aumento de función y pequeñas supresiones en el gen PDGFR- $\alpha$  han sido halladas en pacientes con tumores gastrointestinales (GIST) (Heinrich et al., *Science* 299: 708-710 (2003)) y en pacientes con síndrome hipereosinofílico idiopático (Cools et al., *N. Engl. J. Med.* 348: 1201-1214 (2003)). Se ha descubierto que el PDGFR- $\beta$  se expresa en los estromas tumorales en una mayoría de tumores sólidos, lo que hace que este receptor sea un objetivo potencial para una terapia antitumoral (Pietras et al., *Cancer Cell* 3: 439-443 (2003), Pietras et al., *Cancer Res.* 62: 5476-5484 (2002). Se ha descubierto que el PDGFR- $\beta$  se expresa también en la vasculatura tumoral, y los estudios han sugerido la inhibición de PDGFR- $\beta$  como un mecanismo para una terapia antiangiogénica (ver Bergers et al., *J. Clin. Invest.* 111(9): 1287-1295 (2003), Saharinen et al., *J. Clin. Invest.* 111: 1277-1280 (2003)).

Un segundo miembro de la familia de las PDGFR, Flt3 (también denominados Flk2), desempeña un papel importante en la proliferación y diferenciación de células madre hematopoyéticas, y la mutación o sobreexpresión activante de este receptor se encuentra en AML (ver Heinrich Mini-Reviews in *Medicinal Chemistry* (2004) 4(3):255-271, Kiyoi et al. *Int. J. Hematol* (2005) 82: 85-92). Hay en desarrollo más de una docena de inhibidores de Flt3 conocidos, y algunos de ellos han mostrado efectos clínicos promisorios contra AML (ver Levis et al., *Int. J. Hematol.* (2005) 82: 100—107). El receptor de Flt3 también se expresa en una gran porción de progenitores de células dendríticas, y la estimulación del receptor causa la proliferación y la diferenciación de estos progenitores en células dendríticas (DC). Dado que las células dendríticas son los principales iniciadores de la respuesta inmune mediada por las células T, inclusive de la respuesta inmune autorreactiva, la inhibición del Flt3 es un mecanismo para la regulación descendente de las respuestas inflamatorias y autoinmunes mediadas por DC. Un estudio demuestra que el inhibidor de Flt3 CEP-701 es efectivo para reducir la pérdida de mielina en la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), que es un modelo murino para esclerosis múltiple (ver Whartenby et al., *PNAS* (2005) 102: 16741-16746). Se encuentra un elevado nivel del ligando de Flt3 en el suero de pacientes con histiocitosis de células de Langerhans y lupus eritematoso sistémico, lo que, además, implica la señalización de Flt3 en la desregulación de los progenitores de las células dendríticas de dichas enfermedades autoinmunes (ver Rolland et al., *J. Immunol.* (2005) 174: 3067-3071).

Un tercer miembro de la familia de las PDGFR, el receptor del factor 1 estimulante de colonias (CSF-1R) (también denominado receptor del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSFR) o fms), es expresado por muchos carcinomas de mama y cánceres epiteliales humanos, especialmente del tracto reproductivo femenino (Kacinski (1997) *Mol. Reprod. Dev.* 46: 71-74), y presenta un objetivo potencial para las terapias contra el cáncer. El elevado nivel de la expresión de CSF-1 en tumores sólidos y en leucemias también sugiere que el CSF-1R podría ser un agente terapéutico para los cánceres de la sangre y para tumores sólidos (Haran-Ghera (1997) *Blood* 89: 2537-2545). También se encuentra un elevado nivel de expresión de CSF-1 en la histiocitosis de células de Langerhans (Rolland et al., *J. Immunol.* (2005) 174:3067-3071).

El Kit (o receptor del factor de células madre o SCFR) es otro miembro de la familia de PDGFR, y la presencia de las mutaciones de Kit es un marcador de diagnóstico clave para los tumores estromales gastrointestinales (GIST) (Duensing et al. (2004) *Cancer Investigation* 22(1): 106-116). Gleevec® (mesilato de imatinib o STI571), el primer inhibidor de RPTK aprobado originalmente por la FDA para la leucemia mieloide crónica mediada por c-Abl, obtuvo en 2002 la aprobación de la FDA para el GIST mediado por Kit, y ha validado el enfoque de base molecular de inhibición de Kit para el tratamiento de GIST (Giorgi and Verweij, *Mol Cancer Ther* 4(3): 495-501 (2005)). El aumento de las mutaciones de función del receptor Kit también está asociado con la leucemia de mastocitos/mieloide y con

los seminomas/disgerminomas (Blume-Jensen Nature 411(17): 355-365 (2001). Las mutaciones de Kit también han sido identificadas en determinados melanomas y han sido reconocidas como un objetivo terapéutico potencial para el melanoma (Curtain et al., J. Clin.Oncol. 24(26): 4340 – 4346 (2006)).

5 El receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) representa otra familia de RTK, uno que está implicado en la angiogénesis tumoral. El VEGF y sus receptores VEGFR<sup>1</sup> (también denominado Flt1) y el VEGFR<sup>2</sup> (también denominado KDR) están sobreexpresados en la gran mayoría de los cánceres humanos clínicamente importantes, inclusive cánceres del tracto gastrointestinal, páncreas, vejiga, riñones, endometrio, y en el sarcoma de Kaposi. El VEGFR<sup>2</sup> también se expresa en elevado grado en determinados tumores intracraneales que incluyen glioblastoma multiforme y hemangioblastoma capilar esporádico y asociado con el síndrome de Hippel Landau (VHL). En la actualidad, se están desarrollando clínicamente más de una docena de inhibidores de VEGFR<sup>2</sup> para la  
10 terapia antiangiogénica (Paz y Zhu, Frontiers in Bioscience 10: 1415-1439 (2005)).

Otro miembro de la familia de los VEGFR, el VEGFR<sup>3</sup> (también denominado Flt4), ha sido identificado como un receptor del factor de crecimiento linfangiogénico que desempeña un papel esencial en el desarrollo de nuevos vasos linfáticos (linfangiogénesis). La activación de la vía de señalización de VEGFR<sup>3</sup> ha demostrado estimular la  
15 difusión metastásica de células tumorales (ver Stacker et al., Nature Rev 2:573-583 (2002)), y por ende, su inhibición podría ser la base para el tratamiento de condiciones caracterizadas por una función anormal de los vasos linfáticos (ver Stacker et al., Current Pharmaceutical Design 10:65-74 (2004), Achen et al. British Journal of Cancer 94: 1355-1360 (2006)).

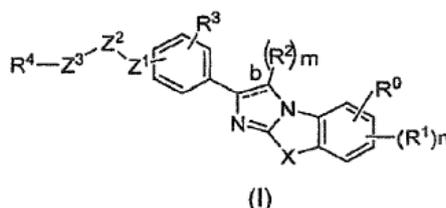
La Ret quinasa es otra RTK más, una que se encuentra expresada en el carcinoma tiroideo medular, una condición  
20 que es parte de los síndromes de neoplasia endocrina múltiple 2A y 2B (MENS 2A y 2B). Ret es constitutivamente activo en el carcinoma tiroideo medular (tanto familiar como esporádico) y en el carcinoma tiroideo papilar. Algunos inhibidores de RTK conocidos que tienen una actividad inhibidora de Ret han demostrado ser activos en la inhibición del desarrollo de los tumores en modelos de ratón desnudo (Stock et al., Cancer Res 63:5559-5563 (2003)) y Carlomagno et al., Journal of the National Cancer Institute 98(5): 326-334 (2006)).

25 Es adicionalmente posible que los inhibidores de determinadas quinastas puedan tener una utilidad en el tratamiento de enfermedades cuando la quinasa no está mal regulada, pero sin embargo es esencial para mantener el estado patológico. En tales casos, la inhibición de la actividad de la quinasa actuaría como una cura como un paliativo para estas enfermedades. Por ejemplo, muchos virus, tales como el virus del papiloma humano, disrumpen el ciclo celular e impulsan las células a la fase S del ciclo celular (Vousden, FASEB Journal, 7:872-879 (1993)). El hecho de impedir  
30 que las células ingresen en la síntesis del ADN después de la infección viral por intermedio de la inhibición de las actividades esenciales iniciadoras de la fase S, pueden disrumir el ciclo de vida del virus impidiendo la replicación viral. Puede utilizarse este mismo principio para proteger las células normales del cuerpo contra la toxicidad de los agentes quimioterapéuticos específicos para el ciclo (Stone et al., Cancer Research, 56: 3199-3202 (1996); Kohn et al., Journal of Cellular Biochemistry, 54: 44-452 (1994)).

35 Finalmente, si bien la hiperactivación de las vías de señalización de RTK es frecuentemente el mecanismo subyacente para el cáncer, la desactivación alterada de los RTK tales como la regulación descendente alterada de los RTK por intermedio de endocitosis inducida por ligando o bucles de retroalimentación negativos alterados, también puede ser la causa de algunas malignidades. Por ello, otra estrategia para el uso de las moléculas tratada en la presente es la de reparar y promover cualquier mecanismo existentes para la regulación descendente de RTK.

40 En vista de la gran cantidad de inhibidores de proteína quinasa y de la multitud de enfermedades proliferativas, inflamatorias y de la función inmune mediadas por PK, existe una necesidad permanente de proveer nuevas clases de compuestos que sean útiles como inhibidores de PK y por lo tanto en el tratamiento de enfermedades relacionadas con PK, como se explica en la presente.

45 Se proporcionan compuestos destinados a ser utilizados en el tratamiento médico, composiciones farmacéuticas y métodos para modular la actividad, ligación o distribución subcelular de quinastas. En una realización, los compuestos destinados a ser utilizados en las composiciones y métodos proporcionados en la presente tienen la siguiente fórmula (I):



en donde:

50 el enlace b es un enlace simple o un enlace doble;

-X es -S-, -N(R<sup>5</sup>) u -O-;

Z<sup>1</sup> y Z<sup>3</sup> son cada uno, de modo independiente entre sí, -N(R<sup>5</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -S- o un enlace directo;

Z<sup>2</sup> es -C(O)- o -C(S)-;

m es un número entero de 1 a 2;

5 n es un número entero de 1 a 3;

cada q es, de modo independiente, un número entero de 1 a 4;

R<sup>0</sup> es hidrógeno, halo, hidroxi, alquilo opcionalmente sustituido o alcoxi opcionalmente sustituido;

10 cada R<sup>1</sup> está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, heteroaralqueno  
 15 opcionalmente sustituido, -R<sup>6</sup>OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>SR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup> (donde t es 1 ó 2), -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>CN, -R<sup>6</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(S)R<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(NR<sup>7</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(S)OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(NR<sup>7</sup>)OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>C(S)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>C(NR<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>C(O)SR<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>C(S)SR<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>C(NR<sup>7</sup>)SR<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>OR<sup>7</sup> (donde t es 1 ó 2), -R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 ó 2), -R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 ó 2), -R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>7</sup>)N=C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>8</sup> (donde t es 1 ó 2), -R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 ó 2), -R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>7</sup>)C(NR<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 ó 2), -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)C(O)SR<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)C(NR<sup>7</sup>)SR<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)C(S)SR<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)C(NR<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)C(S)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup> (donde t es 1 ó 2), -R<sup>6</sup>OC(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>OC(NR<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>OC(S)R<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>OC(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>OC(NR<sup>7</sup>)OR<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>OC(S)OR<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>OC(O)SR<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>OC(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>OC(NR<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>OC(S)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>SR<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>C(O)R<sup>9</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(O)R<sup>9</sup>C(S)R<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(O)R<sup>9</sup>C(NR<sup>7</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(O)R<sup>9</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(O)R<sup>9</sup>C(S)OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(O)R<sup>9</sup>C(NR<sup>7</sup>)OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(O)R<sup>9</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>C(O)R<sup>9</sup>C(S)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>C(O)R<sup>9</sup>C(NR<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>C(O)R<sup>9</sup>C(O)SR<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>C(O)R<sup>9</sup>C(S)SR<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>C(O)R<sup>9</sup>C(NR<sup>7</sup>)SR<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>C(O), -R<sup>6</sup>C(O)R<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>C(O)R<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>OR<sup>7</sup> y -R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>OR<sup>7</sup>;

25 cada R<sup>2</sup> se selecciona, de modo independiente, de hidrógeno, halo, nitro, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup> (donde t es 1 ó 2), -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)SR<sup>12</sup> o -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup> (donde t es 1 ó 2);

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halo, nitro, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup> (donde t es 1 ó 2), -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)SR<sup>12</sup> o -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup> (donde t es 1 ó 2);

R<sup>4</sup> está seleccionado del grupo que consiste en heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

30 cada R<sup>5</sup> es, de modo independiente, hidrógeno, o alquilo opcionalmente sustituido;

cada R<sup>6</sup> es, de modo independiente, un enlace directo, una cadena alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida, o una cadena alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

cada R<sup>7</sup> está seleccionado, de modo independiente, de (i) o (ii) siguientes

(i) R<sup>7</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno,

35 alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroaralquilo opcionalmente sustituido,

40 (ii) dos grupos R<sup>7</sup>, junto con el átomo al que se unen, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

45 R<sup>8</sup> está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

cada R<sup>9</sup> es, de modo independiente, una cadena alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida o una cadena alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

50 cada R<sup>12</sup> está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo pcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente

sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicllalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y

R<sup>13</sup> está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicllalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroaralquilo opcionalmente sustituido,

o un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, una mezcla racémica de estereoisómeros, un solvato, un hidrato, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 En una realización, el compuesto provisto en la presente es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula (I). En una realización, el compuesto provisto en la presente es un solvato del compuesto de la fórmula (I). En una realización, el compuesto provisto en la presente es un hidrato de compuesto de la fórmula (I). También se describe un profármaco del compuesto de la fórmula (I).

15 Dichos compuestos pueden ligarse a una o más quinasas con elevada afinidad y modular su actividad. En determinada realización, tales compuestos presentan una EC<sub>50</sub>, IC<sub>50</sub> o afinidad de ligación inferior a 1 μM, y en determinadas realizaciones, inferiores a aproximadamente 0,5 μM, 250 nM, 100 nM o 50 nM. En un aspecto, los compuestos proporcionados en la presente son selectivos frente a una quinasa específica, o frente a un subgrupo específico de quinasas, es decir, son por lo menos 5, 10 o en otro aspecto, por lo menos 20, 50, 100 veces más potentes, tal como se mide mediante cualquiera de los ensayos in vitro descrito de la presente, en la ligación a la o a las quinasas deseadas, en comparación con la ligación a una o más quinasas no preferidas. En un aspecto, los compuestos inhiben selectivamente la o las quinasas deseadas, sin efecto significativo sobre la o las quinasas no deseadas.

20 También se proveen composiciones farmacéuticas formuladas para su administración por intermedio de una vía adecuada y medios que contienen concentraciones efectivas de uno o más de los compuestos provistos en la presente, o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, y que opcionalmente comprenden por lo menos un portador farmacéutico, excipiente, vehículo, aglutinante, diluyente, agente de desintegración, lubricante, agente de deslizamiento, agente endulzante o agente saborizante.

25 Dichas composiciones farmacéuticas suministran cantidades que son efectivas para el tratamiento, la prevención o la mejora de enfermedades o trastornos que son modulados o afectados de alguna otra manera por las proteína quinasas (enfermedades relacionadas con PK) o de uno o más síntomas o causas de ellos. Dichas enfermedades o trastornos incluyen sin limitación:

30 A) Cánceres que incluyen, pero sin limitación, cánceres de cabeza y cuello (que se originan en labio, cavidad oral, orofaringe, hipofaringe, laringe, nasofaringe, cavidad nasal y senos paranasales, glándulas salivales), cáncer de pulmón, lo que incluye cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas; cánceres del tracto gastrointestinal que incluyen cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer colorrectal y cáncer anal, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer de vesícula, cáncer del ducto biliar extrahepático, cáncer de la ampolla de Vater, cáncer de mama, cánceres ginecológicos que incluyen cáncer de cuello uterino, cáncer del cuerpo uterino, cáncer vaginal, cáncer vulvar, cáncer ovárico, neoplasia del cáncer trofoblástico gestacional; cáncer testicular; cánceres del tracto urinario que incluyen cáncer renal, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de próstata, cáncer de pene, 35 cáncer uretral; tumores neurológicos; neoplasmas endocrinos que incluyen tumores carcinoides y tumores de células islote, feocromocitoma, carcinoma cortical adrenal, carcinoma paratiroideo y metástasis en glándulas endocrinas.

40 Otros ejemplos de cánceres son el carcinoma de células basales; carcinoma de células escamosas; condrosarcoma (un cáncer que se presenta en las células de cartílago); condrosarcoma mesenquimal; sarcomas de los tejidos blandos que incluyen tumores malignos que pueden presentarse en cualquiera de los tejidos mesodérmicos (músculos, tendones, vasos que transportan sangre o linfa, articulaciones y grasas); los sarcomas de los tejidos blandos incluyen: sarcoma de partes blandas alveolares, angiosarcoma, fibrosarcoma, leiomiomas, liposarcoma, histiocitoma fibroso maligno, hemangiopericitoma, mesenquimoma, schwannoma, tumores neuroectodérmicos periféricos, rhabdomyosarcoma, sarcoma sinovial; tumor trofoblástico gestacional (enfermedad maligna en la que los tejidos formados en el útero después de la concepción se hacen cancerosos); linfoma de Hodgkin y cáncer de 45 laringe.

50 En una realización, el cáncer comprende diversos tipos de leucemias tales como la leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda.

55 En algunas realizaciones, la leucemia aguda incluye, pero sin limitación, leucemia no diferenciada AML (M0), leucemia mieloblástica (M1), leucemia mieloblástica (M2), leucemia promielocítica (M3 o variante de M3 [M3V]), leucemia mielocítica (M4 o variante de M4 con eosinofilia [M4E]), leucemia monolítica (M5) en eritroleucemia (M6), leucemia megacarioblástica (M7). En algunas realizaciones, la leucemia linfocítica aguda (ALL) incluye una leucemia que se origina en las blastocitos de la médula ósea (células B), del timo (células T) y ganglios linfáticos. La leucemia

linfocítica aguda se clasifica como linfoblastos L1 de aspecto maduro (células T o células pre-B), linfoblastos L2 inmaduros y pleomórficas (de diversa configuración) (células T o células pre-B) y linfoblastos L3 (células B; células de Burkitt).

5 En una realización, el cáncer es cáncer de estómago, cáncer gástrico, cáncer de hueso, cáncer de ovario, de colon, pulmonar, cerebro, laringe, sistema linfático, tracto genitourinario, carcinoma de células escamosas, astrocitoma, sarcoma de Kaposi, glioblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, leucemia, glioma, cáncer colorrectal, cáncer genitourinario, cáncer gastrointestinal, cáncer hematológico o cáncer pancreático. En particular, le leucemia mielógena aguda (AML), leucemias linfoblásticas agudas de células precursoras B, leucemias mielodisplásicas, leucemias linfoblásticas agudas de células T, y leucemias mielógenas crónicas (CML).

Los cánceres a ser tratados en la presente pueden ser primarios o metastásicos. En una realización, el cáncer es un tumor metastásico sólido o hemático. En otra realización, el cáncer es cáncer metastásico de hueso.

B) Enfermedades proliferativas no malignas: aterosclerosis, reestenosis después de angioplastia vascular y trastornos fibroproliferativos tales como bronquiolitis obliterante.

15 C) Enfermedades o trastornos inflamatorios relacionados con la disfunción inmune, lo que incluye inmunodeficiencia, inmunomodulación, enfermedades autoinmunes, rechazo de tejidos, curación de heridas, enfermedad renal, alergias, enfermedad de intestino inflamatorio, lupus eritematoso, artritis, osteoartritis, artritis reumatoidea, asma y rinitis.

D) Enfermedades infecciosas relacionadas con agentes patógenos ya sea virales o bacterianos.

20 En la presente se proveen composiciones y compuestos destinados a ser utilizados en los métodos para tratar una enfermedad, que comprenden administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto modulador de receptor de Kit o de un factor de células madre (SCFR). En una realización, la enfermedad es cáncer. En otra realización, la enfermedad es carcinoma. En algunas realizaciones el cáncer es un cáncer de pulmón de células pequeñas, o un cáncer de mama. En otra realización, la enfermedad es un carcinoma de próstata. En otra realización más, el cáncer es cáncer de endometrio. En otra realización, el cáncer es glioma. En otras realizaciones, el cáncer es un tumor maligno, o una condición maligna hematológica tal como leucemia y linfomas. En algunas realizaciones, la leucemia es leucemia mielógena aguda (AML). En alguna realización, la leucemia es leucemia mastocítica. En otra realización, la enfermedad es mastocitosis sistémica. Y en otra realización, la enfermedad es el síndrome mielodisplásico (MDS). En algunas realizaciones, el tumor maligno es un tumor de células germinales. En otra realización, el tumor de células germinales son semiomas y/o disgerminomas. Y en otra realización, la enfermedad es un tumor estromal gastrointestinal (GIST). En otra realización, la enfermedad es un tumor mastocítico, un melanoma o un neuroblastoma.

35 En la presente se proveen composiciones y compuestos destinados a ser utilizados en los métodos para tratar una enfermedad, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto modulador del receptor del factor de desarrollo derivado de plaquetas (PDGF). En una realización, la enfermedad es cáncer. En otra realización, la enfermedad es carcinoma. En otra realización, el carcinoma es carcinoma ovárico. En otra realización, el carcinoma es carcinoma de mama. En otra realización, el carcinoma es carcinoma de células renales. Y en otra realización, la enfermedad es sarcoma. En otras realizaciones, el cáncer es un tumor maligno, o una condición maligna hematología tal como leucemia y linfoma. En algunas realizaciones, la leucemia es linfoblástica aguda. En otra realización, la leucemia es mielógena. En algunas realizaciones, el linfoma es el linfoma de células T. En otra realización, la enfermedad es el síndrome hipereosinófilo idiopático (HES). En otra realización, la enfermedad es leucemia eosinófilo crónica (CEL). En algunas realizaciones, el tumor maligno es melanoma o glioblastoma. En otra realización, la enfermedad es angiogénesis tumoral. En otra realización la enfermedad es una enfermedad proliferativa no maligna. En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa no maligna es aterosclerosis, o estenosis. Y en otra realización, la enfermedad es un trastorno fibroproliferativo. En algunas realizaciones, el trastorno fibroproliferativo es bronquiolitis obliterante. En otra realización, el trastorno fibroproliferativo es mielofibrosis idiopática.

50 En la presente se proveen composiciones y compuestos destinados a ser utilizados en métodos para tratar una enfermedad, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto modulador del receptor Flt-3. En una realización, la enfermedad es cáncer. En otra realización la enfermedad es carcinoma. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón de células pequeñas, o un cáncer de mama. En otras realizaciones, el cáncer es un tumor maligno, o una condición maligna hematológica tal como leucemia y linfoma. En otra realización, la enfermedad es una condición maligna hematológica tal como leucemia y/o linfoma. En algunas realizaciones, la leucemia es leucemia mielógena aguda (AML) o es leucemia mieloide crónica (CML). En algunas realizaciones el cáncer es leucemia mieloide crónica aguda (CML). En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielodisplásica, leucemia linfoblástica aguda de las células T, leucemia linfoblástica aguda de las células B. En otra realización, el trastorno es el síndrome mielodisplásico. Y en otra realización, la enfermedad es un trastorno del sistema inmune y/o una enfermedad inflamatoria. En otra realización, el trastorno del sistema inmune es lupus eritematoso sistémico. En otra realización, el trastorno del

sistema inmune es la enfermedad de intestino inflamatorio. En otra realización, la enfermedad de intestino inflamatorio en la enfermedad de Crohn y/o colitis ulcerante. En otra realización, el trastorno del sistema inmune es una enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

5 En la presente se proveen composiciones y compuestos destinados a ser utilizados en métodos para tratar una enfermedad, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto modulador de VEGFR. En una realización, la enfermedad es cáncer. En otra realización, la enfermedad es carcinoma. En otra realización, la enfermedad es un tumor sólido. En otra realización, la enfermedad es un tumor metastásico. En otra realización, la enfermedad son tumores estromales. En otra realización más, la enfermedad son tumores neuroendocrinos. En otra realización, la enfermedad es angiogénesis de tumores. En otra realización, la enfermedad es sarcoma. En otra realización, el sarcoma es el sarcoma de Kaposi, hemangiosarcoma y/o linfangiosarcoma.

10 En la presente se proveen composiciones y compuestos destinados a ser utilizados en métodos para tratar una enfermedad, que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad efectivo de compuesto modulador de CSF-1R (o fms). En una realización, la enfermedad es cáncer. En otra realización, la enfermedad es carcinoma. En otra realización la enfermedad es tumor metastásico. En otra realización, el tumor metastásico consiste en metástasis en el hueso. En otra realización, la enfermedad es la histiocitosis de células de Langerhans. En otra realización, la enfermedad es un trastorno del sistema inmune y/o una enfermedad inflamatoria. En otra realización, el trastorno del sistema inmune es lupus eritematoso. En otra realización, el trastorno del sistema inmune es la enfermedad de intestino inflamatorio. En otra realización, la enfermedad de intestino inflamatorio es la enfermedad de Crohn y/o la colitis ulcerante. En otra realización, el trastorno del sistema inmune es una artritis reumatoidea. Y en otra realización, el trastorno del sistema inmune es esclerosis múltiple. En otra realización, el trastorno del sistema inmune es lupus eritematoso sistémico. Y en otra realización, el trastorno del sistema inmune es rinitis alérgica y/o asma. En otra realización, el trastorno del sistema inmune es diabetes de tipo 1.

25 En la presente se proveen composiciones y compuestos para ser utilizados en métodos para tratar la enfermedad, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de compuesto modulador de Ret. En una realización, la enfermedad es cáncer. En otra realización, la enfermedad es carcinoma. En otra realización, el carcinoma es carcinoma tiroideo. En otra realización, el carcinoma tiroideo es carcinoma medular esporádico o familiar. En otra realización, el carcinoma de tiro es carcinoma tiroideo papilar. En otra realización, el carcinoma tiroideo es carcinoma paratiroideo. En otra realización, la enfermedad es neoplasia endocrina múltiple 2A o 2B.

30 En la presente también se consideran terapias combinadas en las que se utilizan uno o más compuestos o composiciones provistos en la presente, o sus derivados farmacéuticamente aceptables, en combinación con otros agentes farmacéuticamente activos, para el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos en la presente.

En una realización, dichos agentes farmacéuticos adicionales incluyen uno o más de los siguientes: agentes anticáncer, y agentes antiinflamatorios.

35 El compuesto o composición provistos en la presente, o su derivado farmacéuticamente aceptable, pueden administrarse de manera simultánea, antes o después de la administración de uno o más de los agentes anteriormente mencionados. También se proveen composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto provisto en la presente y uno o más de los agentes anteriormente mencionados.

40 En la práctica de los métodos, a un individuo que presente los síntomas de la enfermedad o trastorno a ser tratados, se le administran cantidades efectivas de los compuestos, que han sido formulados para su suministro sistémico, inclusive suministro parenteral, oral o intravenoso, o para aplicación local o tópica. Las cantidades son efectivas para mejorar o eliminar uno o más de los síntomas de las enfermedades o trastornos.

45 En la presente, también se incluyen terapias combinadas en las que se utilizan uno o más compuestos o composiciones provistos en la presente, o sus derivados farmacéuticamente aceptables, en combinación con otros agentes farmacéuticamente activos para el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos en la presente.

En una realización, dichos agentes farmacéuticos adicionales incluyen uno o más de los siguientes: agentes anticáncer y agentes antiinflamatorios.

50 El compuesto o composición provistos en la presente, o sus sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables pueden administrarse de manera simultánea, antes o después de la administración de uno más de los agentes anteriormente mencionados. También se proveen composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto provisto en la presente y uno más de los agentes anteriormente mencionados.

55 En la práctica de los métodos, a un individuo que presente los síntomas de la enfermedad o condición a ser tratados se administran cantidades efectivas de los compuestos o composiciones que contienen cantidades terapéuticamente efectivos de los compuestos, que están formulados para su suministro oral, sistémico, que incluye parenteral o intravenosa, o para su aplicación local o tópica. Las cantidades son efectivas para tratar, controlar o para producir una mejoría en la enfermedad o para mejorar y producir una mejoría o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad o trastorno.

Además se provee un envase o kit farmacéutico que contiene uno o más contenedores o recipientes llenos con uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas. Opcionalmente asociada con dicho(s) contenedor(es) pueda haber una advertencia en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regule la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, la cual refleje la aprobación hecha por la agencia acerca de la fabricación, uso o venta para la administración en humanos. El envase o puede estar etiquetado con información relacionada con el modo de administración, secuencia de la administración del fármaco (por ejemplo, por separado, secuencial o simultáneamente), o similar.

Estos aspectos y otros del objeto descrito en la presente serán más evidentes al hacerse referencia a la siguiente descripción detallada.

En la Figura 1 se ilustran los resultados de un experimento de retraso en el desarrollo de tumores en un modelo de xenoinjerto de leucemia humana MV4-11. Se administró un compuesto provisto en la presente, mediante cebado oral (p.o.) una al día durante veintiocho días (qd x 28) a ratones a los que se les habían implantado tumores MV4-11. El compuesto con una dosis de 3 mg/kg y de 10 mg/kg inhibe el crecimiento de los xenoinjertos de MV4-11 de una manera estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ) en comparación con vehículos control en ausencia de morbilidad o mortalidad.

En la presente se proveen compuestos de imidazolotiazol de la fórmula (I) que tienen una actividad como modulador de las proteína quinasas. Además se proveen compuestos destinados a ser utilizados en los métodos para tratar, prevenir, o efectuar mejorías en, enfermedades que son moduladas por las por proteína quinasas, y composiciones farmacéuticas y formas de dosificación útiles para dichos métodos. Los métodos y composiciones se describen con detalle en los siguientes capítulos.

#### A. Definiciones

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que es comúnmente entendido por los expertos en la técnica. En el caso que exista una pluralidad de definiciones para un término en la presente, prevalecen los de esta sección a menos que se indique lo contrario.

“Alquilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificado que consiste en únicamente átomos de carbono e hidrógeno, que no contienen insaturación, que tiene uno a diez átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo), y similares.

“Alquenilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificado que consiste en únicamente átomos de carbono e hidrógeno, que contienen al menos un enlace doble, que tiene (de dos a diez átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula por un enlace simple o un enlace doble. por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo y similares.

“Alquinilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificado que consiste en únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contienen al menos un enlace triple, que tiene de dos a diez átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula por un enlace simple o un enlace triple, por ejemplo, etinilo, prop-1-inilo, but-1-inilo, pent-1-inilo, pent-3-inilo y similares.

“Alquileno” o “cadena de alquileno” se refieren a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que consiste en únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a ocho átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno y similares. La cadena de alquileno se puede unir al resto de la molécula a través de dos carbonos dentro de la cadena.

“Alquenileno” o “cadena alquenileno” se refiere a un radical divalente de cadena lineal o ramificada que consiste en únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de uno a ocho átomos de carbono, donde la insaturación está presente solo como enlaces dobles y donde el enlace doble puede existir entre dos átomos de carbono de la cadena, por ejemplo, etenileno, prop-1-enileno, but-2-enileno y similares. La cadena de alquenileno se puede unir al resto de la molécula a través de dos carbonos dentro de la cadena.

“Alcoxi” se refiere al radical que tiene la fórmula -OR donde R es alquilo o haloalquilo. Un “alcoxi opcionalmente sustituido” se refiere al radical que tiene la fórmula -OR donde R es un alquilo opcionalmente sustituido como se define en la presente.

“Alquinileno” o “cadena alquinileno” se refiere a un radical divalente insaturado de cadena lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de uno a ocho átomos de carbono, donde la insaturación están presente solo como enlaces triples y donde el enlace triple puede existir entre dos átomos de carbono de la cadena, por ejemplo, etinileno, prop-1-inileno, but-2-inileno, pent-1-inileno, pent-3-inileno y similares. La cadena de alquinileno se puede unir al resto de la molécula a través de dos carbonos dentro de la cadena.

“Amino” se refiere a un radical que tiene la fórmula -NR'R" donde R' y R" son, de modo independiente, hidrógeno, alquilo o haloalquilo. Un “amino opcionalmente sustituido” se refiere a un radical que tiene la fórmula -NR'R" donde uno o ambos R' y R" son alquilo opcionalmente sustituido como se define en la presente.

5 Los “agentes anticáncer” se refieren a los antimetabolitos (por ejemplo, 5-fluorouracilo, metotrexato, fludarabina), agentes antimicrotúbulo (por ejemplo, alcaloides de la vinca tales como vincristina, vinblastina; taxanos tales como paclitaxel, docetaxel), agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, melfalan, carmustina, nitrosoureas tales como biscloroetinilnitrosourea e hidroxiurea), agentes de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, JM-216, CI-973), antraciclina (por ejemplo, doxorubicina, daunorubicina), antibióticos antitumorales (por ejemplo, mitomicina, idarrubicina, adriamicina, daunomicina), inhibidores de topoisomerasa ((por ejemplo, etopósido, camptotecinas), agentes antiangiogénesis (por ejemplo, Sutent® y Bevacizumab) o cualquier otro agente citotóxico (fosfato de estramustina, prednimustina), hormonas o agonistas hormonales, antagonistas, agonistas parciales o antagonistas parciales, inhibidores de quinasa y tratamiento de radiación.

15 Los “agentes antiinflamatorios” se refieren a los inhibidores de metaloproteinasas de matriz, inhibidores de citoquinas proinflamatorias (por ejemplo, moléculas anti-TNF, receptores solubles TNF e IL1), fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAID) tales como inhibidores de la sintasa de prostaglandina (por ejemplo, salicilato de colina y magnesio, ácido salicilsalicílico), inhibidores de COX-1 o COX-2), o agonistas de los receptores de glucocorticoides tales como corticosteroides, metilprednisolona, prednisona o cortisona.

20 “Ariilo” se refiere un radical del sistema anular carbocíclico donde al menos uno de los anillo es aromático. El ariilo puede ser totalmente aromático, cuyos ejemplos son fenilo, naftilo, antraceno, acenaftileno, azuleno, fluoreno, indano y pirenilo. El ariilo también puede contener un anillo aromático en combinación con un anillo no aromático, cuyos ejemplos son acenafeno, indeno y fluoreno.

“Aralquilo” se refiere a un radical de la fórmula -R<sub>a</sub>R<sub>b</sub> donde R<sub>a</sub> es un radical alquilo definido anteriormente, sustituido con R<sub>b</sub>, un radical ariilo, como se definió anteriormente, por ejemplo, bencilo. Tanto los radicales alquilo como ariilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en la presente.

25 “Aralcoxi” se refiere a un radical de la fórmula -OR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> donde -R<sub>a</sub>R<sub>b</sub> es un radical aralquilo como se definió anteriormente. Tanto los radicales alquilo como ariilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en la presente.

30 “Cicloalquilo” se refiere un radical hidrocarbonado monocíclico o bicíclico monovalente estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de tres a diez átomos de carbono, y que está saturado y unido al resto de la molécula por un enlace simple, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decalino, norbornano, norborneno, adamantilo, biciclo[2,2]octano y similares.

“Cicloalquilalquilo” se refiere a un radical de fórmula R<sub>a</sub>R<sub>d</sub> donde R<sub>a</sub> es un radical alquilo como se definió anteriormente y R<sub>d</sub> es un radical cicloalquilo como se definió anteriormente. El radical alquilo y el radical cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en la presente.

35 “Halo”, “halógeno” o “haluro” se refieren a F, Cl, Br o I.

“Haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo en que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno. Tales grupos incluyen, pero sin limitación, clorometilo, trifluorometilo y 1-cloro-2-fluoroetilo.

“Haloalquenilo” se refiere a un grupo alquenilo en que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno. Tales grupos incluyen, pero sin limitación, 1-cloro-2-fluoroetilo.

40 “Heterociclilo” se refiere a un radical anular de 3 a 15 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. En una realización, el radical del sistema anular heterocíclico puede ser un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico o sistema anular tetracíclico, que puede incluir sistemas anulares fusionados o con puente; y los átomos de nitrógeno o azufre en el radical del sistema anular heterocíclico pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar  
45 opcionalmente cuaternizado y el radical heterociclilo puede estar parcial o totalmente saturado o aromático. El sistema anular heterocíclico se puede unir a la estructura principal de cualquier heteroátomo o átomo de carbono que da como resultado la creación de un compuesto estable. Los ejemplos de tales radicales heterocíclicos incluyen, pero sin limitación: acridinilo, azepinilo, bencimidazolilo, bencindolilo, bencisoxazinilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, benzofuranonilo, benzofuranilo, benzonaftofuranilo, benzopiranonilo, benzopiranolilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotipiranilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, carbazolilo, cromanilo, cromonilo, cinolinilo, coumarinilo, decahidroisoquinolinilo, dibenzofuranilo, dihidrobencisotiazinilo, dihidrobencisoxazinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo; dioxolanilo, dihidropirozinilo, dihidropiridinilo, dihidropirazolilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, furanonilo, furanilo, imidazolidinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo,  
55 indazolilo, indolinilo, indolilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrothionilo, isobenzotienilo, isocromanilo, isocoumarinilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, oxadiazolilo, oxazotidinonilo, oxazolidinilo,

5 oxazolopiridinilo, oxazolilo, oxiranilo, perimidinilo, fenantridinilo, fenathrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftatazinilo, piperazinilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazotidinilo, pirezolilo, piridazinilo, piridinilo, piridopiridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, tetrazolilo, tiadiazolopirimidinilo, tiadiazolilo, tiamorfolinilo, tiazolilo, tiofenilo, triazinilo, triazolilo y 1,3,5-tritiano.

“Heteroalquilo” se refiere a un radical de la fórmula  $-R_aR_f$  es un radical alquilo como se definió anteriormente y  $R_f$  es un radical heteroarilo como se define en la presente. El radical alquilo y el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en la presente.

10 “Heteroalcoxi” se refiere a un radical de la fórmula  $-OR_aR_f$  donde  $-R_aR_f$  es un radical heteroalquilo como se definió anteriormente. El radical alquilo y el radical heteroarilo may be opcionalmente sustituido como se define en la presente.

15 “Heteroarilo” se refiere a un radical heterociclilo como se definió anteriormente que es aromático. El radical heteroarilo se puede unir a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que da como resultado la creación de un compuesto estable. Los ejemplos de tales radicales heteroarilo incluyen, pero sin limitación, acridinilo, bencimidazolilo, bencindolilo, betizisoxazinilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo benzofuranilo, benzonaftofuranilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotiopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo,  $\beta$ -carbolinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, furanilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, midazotiazolilo, indazolilo, indolizino, indolilo, isobenzotienilo, isoindolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, octahidroindolilo, ctahidroisoindolilo, oxazolidinonilo, oxazolidinilo, oxazolopiridinilo, oxazolilo, oxiranilo, perimnidinilo, fenantridinilo, fenatrolinilo, fenarsa zinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, piridopiridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazinilo y triazolilo.

20 “Heterociclilalquilo” se refiere a un radical de la fórmula  $-R_aR_e$ , donde  $R_a$ , es un radical alquilo como se definió anteriormente y  $R_e$  es un radical heterociclilo como se define en la presente. El radical alquilo y el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en la presente.

25 “Heterociclilalcoxi” se refiere a un radical de la fórmula  $-OR_aR_e$ , donde es un radical heterociclilalquilo como se definió anteriormente. El radical alquilo y el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se definió en la presente

30 “IC<sub>50</sub>” se refiere a una cantidad, concentración o dosis de un compuesto de ensayo particular que logra una inhibición de 50% de una respuesta máxima, tal como un cultivo celular o proliferación medida por medio del ensayo in vitro o basado en células que se describe en la presente.

35 “Alquilo opcionalmente sustituido”, “alqueno opcionalmente sustituido” y “alquino opcionalmente sustituido” se refieren a radicales alquilo, radicales alqueno y radicales alquino, respectivamente, el alquino sustituido que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en nitro, halo, azido, ciano, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo,  $-OR^x$ ,  $-N(R^y)(R^z)$ ,  $-SR^x$ ,  $-C(J)R^x$ ,  $-C(J)OR^x$ ,  $-C(J)N(R^y)(R^z)$ ,  $-C(J)SR^x$ ,  $-S(O)_tR^w$  (donde t es 1 ó 2),  $-OC(J)R^x$ ,  $-OC(J)OR^x$ ,  $-OC(J)N(R^y)(R^z)$ ,  $-OC(J)SR^x$ ,  $-N(R^x)C(J)R^x$ ,  $-N(R^x)C(J)OR^x$ ,  $-N(R^x)C(J)N(R^y)(R^z)$ ,  $-N(R^x)C(J)SR^x$ ,  $-Si(R^w)_3$ ,  $-N(R^x)S(O)_2R^w$ ,  $-N(R^x)S(O)_2N(R^y)(R^z)$ ,  $-S(O)_2N(R^y)(R^z)$ ,  $-P(O)(R^y)_2$ ,  $-OP(O)(R^y)_2$ ,  $-C(J)N(R^x)S(O)_2R^w$ ,  $-C(J)N(R^x)N(R^x)S(O)_2R^w$ ,  $-C(R^x)=N(OR^z)$  y  $-C(R^x)=NN(R^y)(R^z)$ , donde:

$R^x$  es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroalquilo;

$R^y$  y  $R^z$  son, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroalquilo; o

40  $R^y$  y  $R^z$  juntos con el átomo de nitrógeno a que están unidos forman un heterociclilo o heteroarilo;

$R^w$  es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroalquilo,

$R^v$  es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroalquilo, hidroxilo,  $-OR^x$  o  $-N(R^y)(R^z)$ ; y J es O,  $NR^x$  o S.

50 A menos que se describa específicamente lo contrario en esta memoria descriptiva, se entiende que la sustitución se puede producir en cualquier carbono del grupo alquilo, alqueno o alquino.

“Arilo opcionalmente sustituido”, “cicloalquilo opcionalmente sustituido”, “heteroarilo opcionalmente sustituido” y “heterociclilo opcionalmente sustituido” se refiere a radicales arilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo, respectivamente que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que

- consiste en nitro, halo, haloalquilo, haloalqueno, azido, ciano, oxo, tioxo, imino, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo,  $-R^uOR^x$ ,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uSR^x$ ,  $-R^uC(J)R^x$ ,  $-R^uC(J)OR^x$ ,  $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uC(J)SR^x$ ,  $-R^uS(O)_tR^w$  (donde t es 1 ó 2),  $-R^uOC(J)R^x$ ,  $-R^uOC(J)OR^x$ ,  $-R^uOC(J)N(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uOC(J)SR^x$ ,  $-R^uN(R^x)C(J)R^x$ ,  $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$ ,  $-R^uN(R^x)C(J)N(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uN(R^x)C(J)SR^x$ ,  $-R^uSi(R^w)_3$ ,  $-R^uN(R^x)S(O)_2R^w$ ,  $-R^uN(R^x)S(O)_2N(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_2N(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uP(O)(R^v)_2$ ,  $-R^uOP(O)(R)_2$ ,  $-R^uC(J)N(R^x)S(O)_2R^w$ ,  $-R^uC(J)N(R^x)N(R^x)S(O)_2R^w$ ,  $-R^uC(R^x)=N(OR^x)$  y  $-R^uC(R^x)=NN(R^y)(R^z)$ , donde:
- 5 cada  $R^u$  es, de modo independiente, alqueno o un enlace directo;
- cada  $R^v$  es, de modo independiente, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclicilalquilo,  $-OR^x$  o  $-N(R^y)(R^z)$ ;
- 10  $R^w$  es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo,
- Cada  $R^x$  es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo;
- 15  $R^y$  y  $R^z$  son, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo;
- $R^y$  y  $R^z$ , juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo o heteroarilo, y
- J es O,  $NR^x$  o S,
- A menos que se indique específicamente lo contrario de lo que se describe en la memoria descriptiva, se entiende que la sustitución puede ocurrir en cualquier átomo del grupo cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.
- 20 Oxo se refiere a =O.
- Los "derivados farmacéuticamente aceptables" de un compuesto incluyen sales, ésteres, éteres de enol, ésteres de enol, acetales, cetales, ortoésteres, hemiacetales, hemicetales, ácidos, bases, solvatos, hidratos o profármacos de estos. Tales derivados pueden ser preparados fácilmente por los expertos en esta técnica utilizando métodos conocidos para tal derivación. Los compuestos producidos se pueden administrar a animales o seres humanos sin efectos tóxicos sustanciales y son farmacéuticamente activos o son profármacos.
- 25 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de amina, tales como, pero sin limitación N,N-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, amoniaco, dietanolamina y otras hidroxialquilaminas, etilendiamina, N-metilglucamina, procaína, N-bencilfenetilamina, 1-para-clorobencil-2-pirrolidin-1'-ilmetil-bencimidazol, dietilamina y otras alquilaminas, piperazina y tris(hidroximetil)aminometano, sales de metales alcalinos, tales como, pero sin limitación litio, potasio y sodio; sales de metales alcalinos, tales como, pero sin limitación bario, calcio y magnesio; sales de metales de transición, tales como, pero sin limitación cinc y otras sales metálicas, tales como, pero sin limitación, hidrógeno fosfato de sodio y fosfato disódico, y también incluyendo, pero sin limitación, sales de ácidos minerales, tales como, pero sin limitación, clorhidratos y sulfatos, y sales de ácidos orgánicos, tales como, pero sin limitación acetatos, lactatos, citratos, tartratos, citratos, ascorbatos, succinatos, butiratos, valeratos y fumaratos.
- 30 Los ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, ésteres de alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo y heterociclilo de grupos ácidos, que incluyen, pero sin limitación, ácidos carboxílicos, ácidos fosfóricos, ácidos fosfínicos, ácidos sulfónicos, ácidos sulfínicos y ácidos borónicos.
- Los éteres farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, derivados de fórmula  $C=C(OR)$  donde R es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo o heterociclilo. Los ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, derivados de fórmula  $C=C(OC(O)R)$  donde R es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo o heterociclilo.
- 40 Como se usa en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "hidrato" significa un compuesto provisto en la presente o una sal de esta, que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.
- 45 Como se usa en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "solvato" significa un solvato formado de la asociación de una o más moléculas de solvente a un compuesto provisto en la presente. El término "solvato" incluye hidratos (por ejemplo, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares).
- "Profármaco" es un compuesto que, tras la administración in vivo, es metabolizado por una o más etapas o procesos o convertido de otro modo a la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto. Para producir un profármaco, el compuesto farmacéuticamente activo es modificado de tal manera que el compuesto activo será regenerado por los procesos metabólicos. El profármaco se puede diseñar para alterar la estabilidad metabólica o las características de transporte de un fármaco, para enmascarar efectos secundarios o toxicidad, para mejorar el sabor de un fármaco o para alterar otras características o propiedades de un fármaco. En virtud del conocimiento de
- 50

los procesos farmacodinámicos y el metabolismo del fármaco in vivo, los expertos en esta técnica, una vez que se conoce un compuesto farmacéuticamente activo, puede diseñar profármacos del compuesto (ver, por ejemplo, Nogrady (2005) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, Nueva York).

5 “Sulfuro se refiere al radical que tiene la fórmula -SR donde R es un grupo alquilo o haloalquilo. Un “sulfuro opcionalmente sustituido” se refiere al radical que tiene la fórmula -SR donde R es un alquilo opcionalmente sustituido como se define en la presente.

10 Como se usa en la presente, “sustancialmente puro” significa suficientemente homogéneo para aparecer libre de impurezas fácilmente detectables como se determina por métodos estándares de análisis, tales como cromatografía de capa fina (TLC), electroforesis en gel, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y espectrometría de masas (MS), utilizados por los expertos en la técnica para evaluar tal pureza, o suficientemente puro que tales purificación adicional no alteraría de forma detectable las propiedades físicas y químicas, tales como actividades enzimáticas y biológicas, de la sustancia. Los métodos para la purificación de los compuestos para producir compuestos sustancialmente en forma química puros son conocidos por los expertos en la técnica. Un compuesto sustancialmente en forma química puros, sin embargo, pueden ser una mezcla de estereoisómeros. En tales casos, una purificación adicional podría aumentar la actividad específica del compuesto.

A menos que se indique específicamente otra cosa, cuando un compuesto puede asumir formas tautoméricas, regioisoméricas y/o estereoisoméricas alternativas, todos los isómeros alternativos están destinados a estar comprendidos dentro del alcance del tema reivindicado. Por ejemplo, cuando un compuesto se describe como portador de dos formas tautoméricas, se considera que ambos tautómeros están comprendidos en la presente.

20 Por lo tanto, los compuestos proporcionados en este documento pueden ser enantioméricamente puros, o mezclas estereoisoméricas o diastereoméricas, En el caso de los residuos de aminoácidos, tales residuos pueden ser de forma L o D. La configuración de los residuos de aminoácidos origen natural los es generalmente L. Cuando no se especifica el residuo de la forma es L. Como se usa en la presente, el término “aminoácido” se refiere a  $\alpha$ -aminoácidos que son racémicos, o de cualquiera de la configuración D o L. La designación “d” que precede a una designación de aminoácidos (por ejemplo, dAla, dSer, dVal, etc) se refiere al isómero D del aminoácido. La designación “d” que precede a una designación de aminoácidos (por ejemplo, dPip) se refiere a una mezcla de isómeros L y D del aminoácido. Se debe entender que los centros quirales de los compuestos provistos en la presente pueden experimentar la epimerización in vivo. Como tal, los expertos en la técnica reconocerán que la administración de un compuesto en su forma (R) es equivalente, para compuestos que, experimentan la epimerización in vivo, a la administración de los compuestos en su forma (S).

Se debe entender que los compuestos proporcionados en la presente pueden contener centros quirales. Tales centros quirales pueden ser de cualquier configuración (R) o (S), o pueden ser una mezcla de estos.

Los isómeros (+) y (-), (R) y (S) ópticamente activas se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolver usando técnicas convencionales, tales como HPLC de fase inversa.

35 Como se usa aquí, el término “enantioméricamente puro” o “enantiómero puro” indica que el compuesto comprende más de 75% en peso más de 80% en peso, más de 86% en peso, más de 90% en peso, más de 91% en peso, más de 92% en peso, más de 93% en peso, más de 94% en peso, más de 95% en peso, más de 96% en peso, más de 97% en peso, más de 98% en peso, más de 98,5% en peso, más de 99% en peso, más de 99,2% en peso, más de 99,5% en peso, más de 99,6% en peso, más de 99,7% en peso, más de 99,8% en peso o más de 99,9% en peso del enantiómero.

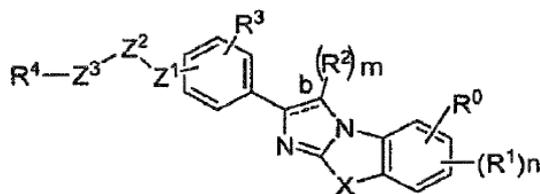
Cuando no se especifica el número de cualquier sustituyente dado (por ejemplo, haloalquilo), puede haber una o más sustituciones presentes. Por ejemplo, “haloalquilo” puede incluir uno o más halógenos iguales o diferentes.

En la descripción de la presente, si hay alguna discrepancia entre un nombre químico y la estructura química, con preferencia rige la estructura.

45 Como se usa en la presente, las abreviaturas para cualquier grupo protector, aminoácidos y otros compuestos, a menos que se indique lo contrario, están de conformidad con su uso común, abreviaturas reconocidas, o Comisión IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (ver, Biochem. 1972, 11:942-944).

## B. Compuestos

En una realización, los compuestos provistos son de fórmula (I):



donde

enlace b es un enlace simple o enlace doble

X es -S-, -N-(R<sup>5</sup>) u -O-

5 Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son, de modo independiente, -N(R<sup>5</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -O-, -S- o un enlace directo.

Z<sup>2</sup> es -C(O)- o -C(S)-;

n es un número entero de 1 a 2;

n es número entero de 1 a 3;

cada q es, de modo independiente, un número entero de 1 a 4;

10 R<sup>0</sup> es hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, o alcoxi opcionalmente sustituido;

cada R<sup>1</sup> está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, alquenoil opcionalmente sustituido, alquinoil opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicliclialquenoil opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, heteroalquenoil  
 15 opcionalmente sustituido, -R<sup>6</sup>OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>SR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup> (donde t es 1 ó 2), -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>CN, -R<sup>6</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(S)R<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(NR<sup>7</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>C(S)OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(NR<sup>7</sup>)OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>C(S)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>C(NR<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>C(O)SR<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>C(S)SR<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>C(NR<sup>7</sup>)SR<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>OR<sup>7</sup> (donde t es 1 ó 2), -R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 ó 2), -R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 ó 2), -R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>7</sup>)N=C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>8</sup> (donde t es 1 ó 2), -R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 ó 2), -R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>7</sup>)C(NR<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 ó 2), -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)C(O)SR<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)C(NR<sup>7</sup>)SR<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)C(S)SR<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)C(NR<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)C(S)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup> (donde t es 1 ó 2), -R<sup>6</sup>OC(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>OC(NR<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>OC(S)R<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>OC(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>OC(NR<sup>7</sup>)OR<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>OC(S)OR<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>OC(O)SR<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>OC(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>OC(NR<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>OC(S)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>SR<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>C(O)R<sup>9</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(O)R<sup>9</sup>C(S)R<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(O)R<sup>9</sup>C(NR<sup>7</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(O)R<sup>9</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(O)R<sup>9</sup>C(S)OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(O)R<sup>9</sup>C(NR<sup>7</sup>)OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>(O)R<sup>9</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>C(O)R<sup>9</sup>C(S)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>C(O)R<sup>9</sup>C(NR<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>C(O)R<sup>9</sup>C(O)SR<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>C(O)R<sup>9</sup>C(S)SR<sup>8</sup> y -R<sup>6</sup>C(O)R<sup>9</sup>C(NR<sup>7</sup>)SR<sup>8</sup>,

25 cada R<sup>2</sup> está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, halo, nitro, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup> (donde t es 1 ó 2), -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)SR<sup>12</sup> y -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup> (donde t es 1 ó 2);

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halo, nitro, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup> (donde t es 1 ó 2), -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)SR<sup>12</sup> o -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup> (donde t es 1 ó 2);

30 R<sup>4</sup> está seleccionado del grupo que consiste en heterocicliilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y arilo opcionalmente sustituido;

cada R<sup>5</sup> es, de modo independiente, hidrógeno, o alquilo opcionalmente sustituido;

cada R<sup>6</sup> es, de modo independiente, un enlace directo, una cadena alquenoileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida o una cadena alquenoileno lineal o ramificada opcionalmente sustituido;

35 cada R<sup>7</sup> está seleccionado, de modo independiente, de (I) o (II) a continuación

(i) R<sup>7</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenoil opcionalmente sustituido, alquinoil opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo  
 40 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterocicliilo opcionalmente sustituido, heterocicliclialquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroaralquilo opcionalmente sustituido.

(ii) los grupos R<sup>7</sup> junto con el átomo al que se unen forman un heterocicliilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R<sup>8</sup> está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, alquenoil opcionalmente sustituido, alquinoil opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo

opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroalquilo opcionalmente sustituido;

5 cada R<sup>9</sup> es, de modo independiente, una cadena alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida o una cadena alquenileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

10 cada R<sup>12</sup> está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroalquilo opcionalmente sustituido; y

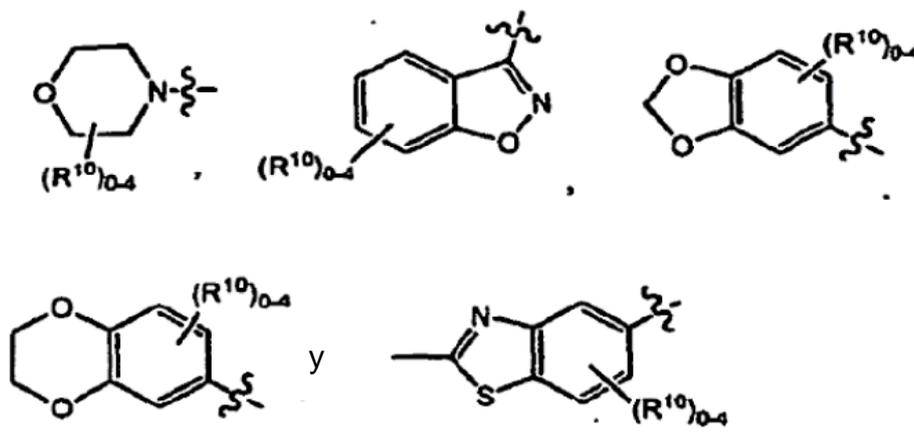
15 R<sup>13</sup> está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

En una realización, el compuesto provisto en la presente es una sal farmacéuticamente aceptable o el compuesto de fórmula (I). En una realización, el compuesto provisto en la presente es un solvato del compuesto de fórmula (i). En una realización, el compuesto provisto en la presente es un hidrato del compuesto de fórmula (I). También se describe un profármaco del compuesto de fórmula (I).

20 En una realización, el grupo -Z<sup>1</sup>Z<sup>2</sup>Z<sup>3</sup>R<sup>4</sup> se une a una posición para sobre el anillo fenilo. En una realización, el grupo -Z<sup>1</sup>Z<sup>2</sup>Z<sup>3</sup>Z<sup>4</sup> se une a una posición meta en el anillo fenilo.

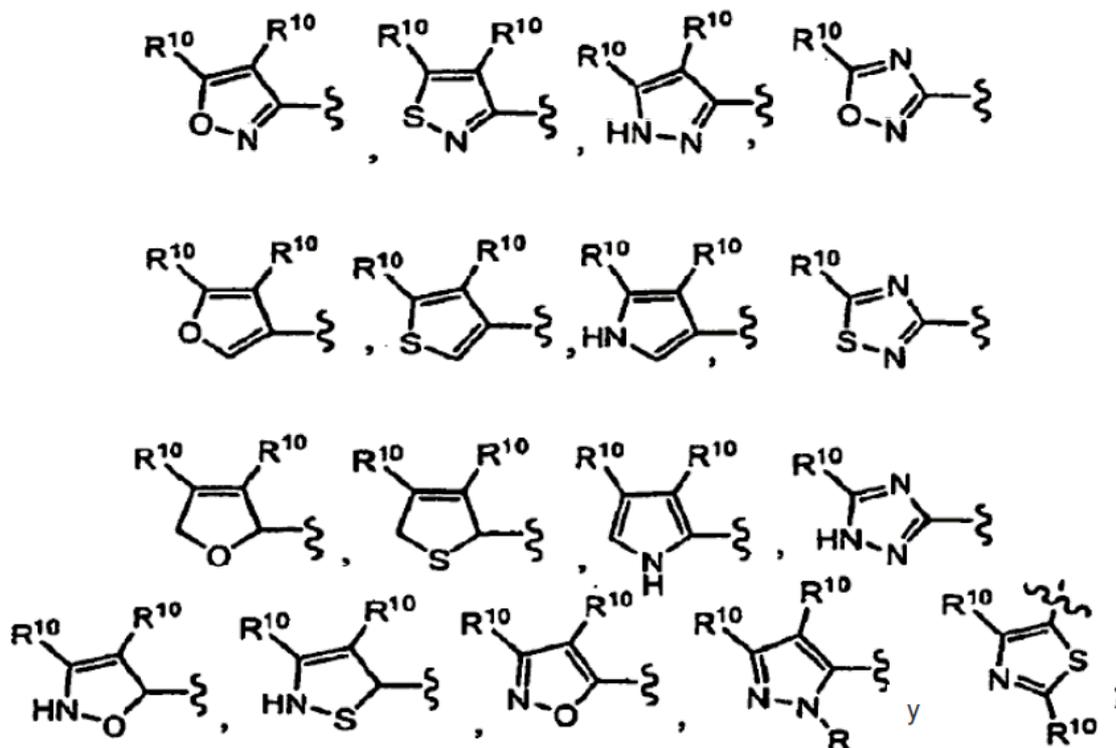
25 En una realización, R<sup>4</sup> es heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido y otras variables como se describe en otra parte de la presente. Los sustituyentes en el R<sup>4</sup>, cuando están presente se seleccionan de uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de halo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización, R<sup>4</sup> es un heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, donde los heteroátomos están seleccionados de uno o más nitrógeno, azufre o oxígeno. En una realización, R<sup>4</sup> es un heterociclilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido. En una realización, R<sup>4</sup> es heteroarilo de 5-12 miembros opcionalmente sustituido, donde los heteroátomos se seleccionan de uno o más nitrógeno, azufre o oxígeno. En una realización, R<sup>4</sup> es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido.

30 En otra realización, R<sup>4</sup> está seleccionado del grupo que consiste en



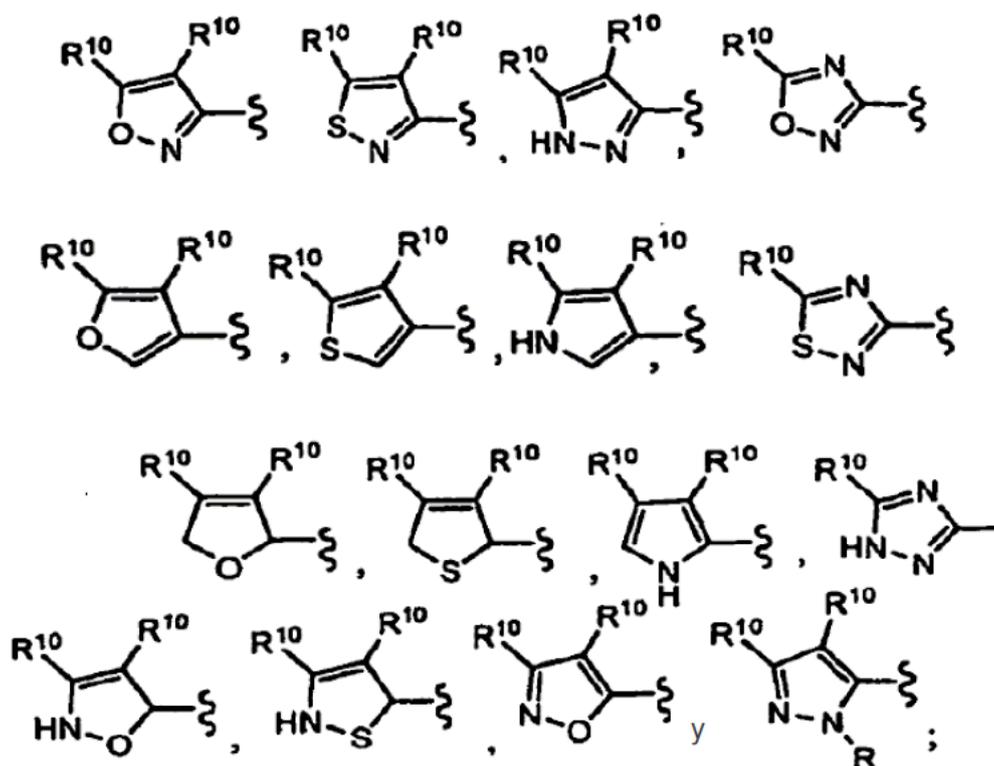
35 donde cada R<sup>10</sup> está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, halo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, R<sup>4</sup> está seleccionado del grupo que consiste en



donde cada  $R^{10}$  está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, halo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido.

- 5 En otra realización, los compuestos provistos en la presente tienen la fórmula (I), donde  $R^4$  está seleccionado del grupo que consiste:

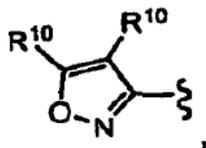


donde cada R<sup>10</sup> está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, halo.

alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización, R<sup>10</sup> es hidrógeno, alquilo, haloalquilo o haloarilo. En una realización, R<sup>10</sup> es hidrógeno, metilo, ter-butilo, trifluorometilo o p-clorofenilo. En una realización, R<sup>10</sup> es ter-butilo.

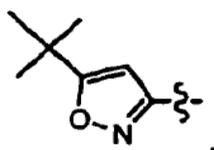
5

En una realización, R<sup>4</sup> es:



donde R<sup>10</sup> es como se describe en otra parte de la presente. En una realización, R<sup>10</sup> es alquilo. En una realización, R<sup>10</sup> es hidrógeno. En una realización, un R<sup>10</sup> es alquilo y el otro R<sup>10</sup> es hidrógeno.

10 En una realización, R<sup>4</sup> es:



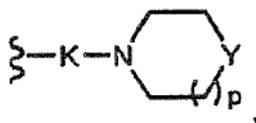
En otra realización, R<sup>1</sup> es -R<sup>8</sup>OR<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, donde R<sup>6</sup> es un enlace directo, una cadena alquilenlo lineal o ramificada opcionalmente sustituida o una cadena alquenileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

dos grupos R<sup>7</sup> junto con el átomo de nitrógeno a que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

15

R<sup>9</sup> es una cadena alquilenlo lineal o ramificada opcionalmente sustituida o una cadena alquenileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

En otra realización, R<sup>1</sup> es



20 donde K es -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -OC(O)-, -OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- o un enlace directo.

Y es -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>14</sup>)-, -C(H)R<sup>15</sup>-, -C(O)-;

p es un número entero de 0 a 2;

cada q es, de modo independiente, un número entero de 1 a 4;

25 R<sup>14</sup> es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, S(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup> (donde t es 1 ó 2), -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> o -C(O)SR<sup>12</sup>;

R<sup>15</sup> es hidrógeno, halo, nitro, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>-, -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup> (donde t es 1 ó 2), -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> -C(O)SR<sup>12</sup>, o -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup> (donde t es 1 ó 2);

30

cada R<sup>12</sup> Se selecciona de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroaralalquilo opcionalmente sustituido; y

35

5 cada  $R^{13}$  está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, erocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroaralquilo opcionalmente sustituido.

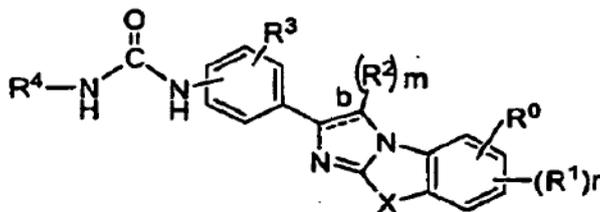
10 En otra realización,  $R^1$  es halo, alquilo,  $-R^6OR^7$ ,  $-R^6N(R^7)_2$ ,  $-R^6C(O)OR^7$ ,  $-R^6OR^8OR^7$ ,  $-R^6ORN(R^7)_2$ ,  $-R^6C(O)N(R^7)R^9N(R^7)_2$ ,  $-R^6C(O)R^9N(R^7)R^9OR^7$  o  $-R^6C(O)N(R^7)R^9OR^7$  y  $R^7$  es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroaralquilo opcionalmente sustituido.

En una realización,  $R^1$  es fluoro, bromo, metilo, etilo, hidroxilo, metoxi, dietilamino o carboxi.

En una realización,  $q$  es 1-3. En una realización,  $q$  es 1, 2, 3 ó 4. En una realización,  $X$  es un enlace directo.

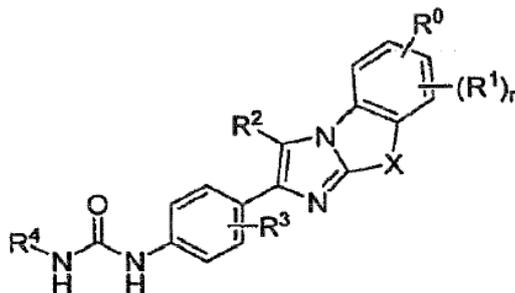
15 En una realización,  $X$  es  $-S-$ . En otra realización,  $X$  es  $-N(R^5)-$ , donde  $R^5$  es hidrógeno o alquilo inferior. En otra realización,  $X$  es  $-O-$ . [00193] En una realización,  $-Z^1Z^2Z^3-$  es  $-NHC(O)NH-$ ,  $-NHC(O)N(CH_3)-$ ,  $-N(CH_3)C(O)NH-$ ,  $-C(O)NH-$ ,  $-NHC(O)-$ ,  $-NCH_2C(O)NH-$ . En una realización,  $-Z^1Z^2Z^3-$  es  $-NHC(O)NH-$ .

En otro aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (Ia):



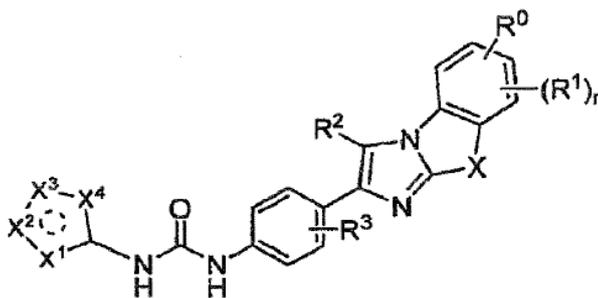
donde las variables son como se definieron en otra parte en la presente.

20 En otro aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (Ia):



donde las variables son como se definieron en otra parte en la presente.

En otro aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (II):



(II)

25 donde

X es -S-, -N(R<sup>6</sup>)- u -O-.

X1, X2, X3, X4 se seleccionan de modo independiente de -C(R<sup>10</sup>)-, -C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>-, -N-, -N(R<sup>16</sup>)-, -O- y -S-, con la condición de que no más de dos de X1, X2, X3 y X4 sean heteroátomos y donde no más de dos X1, X2, X3 y X4 adyacentes sean -O- o -S-.

- 5 y cada R<sup>10</sup> está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, halo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

10 cada R<sup>16</sup> está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

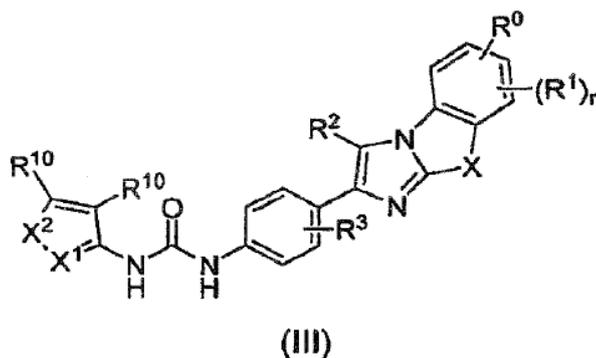
n, R<sup>0</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, se definen como se describió anteriormente para la fórmula (I):

o un estereoisómero simple, una mezcla de estereoisómeros, una mezcla racémica de estereoisómeros, un solvato, un hidrato, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

- 15 En una realización, los compuestos provistos en la presente tienen la fórmula (II), donde n es 0-3. En una realización, los compuestos provistos en la presente tienen la fórmula (II), donde n es 0-3.

En otra realización, el compuesto provisto en la presente tiene la fórmula (II) donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan de modo independiente de hidrógeno, halo o alquilo inferior opcionalmente sustituido.

En otro aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (III):



- 20 donde:

X es -S-, -N(R<sup>5</sup>)- u -O-;

X1 es -C(R<sup>10</sup>)-, o -N-,

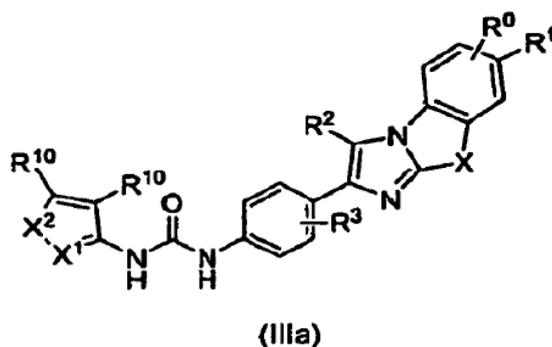
X2 es -O- o -S-;

- 25 donde cada R<sup>10</sup> está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, halo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido,

y el resto de n, R<sup>0</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y X son como se definieron anteriormente para la fórmula (I);

o como un estereoisómero simple, una mezcla de estereoisómeros, una mezcla racémica de estereoisómeros, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente.

- 30 En otro aspecto, se proporciona en la presente el compuesto de fórmula (IIIa):



donde las variables son como se describen en la presente.

En otra realización, los compuestos provistos en la presente tienen la fórmula (III) donde X1 es -N- y X2 es -O-.

- 5 En otra realización, los compuestos provistos en la presente tienen la fórmula (III) donde  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan de modo independiente de hidrógeno, halo o alquilo inferior opcionalmente sustituido.

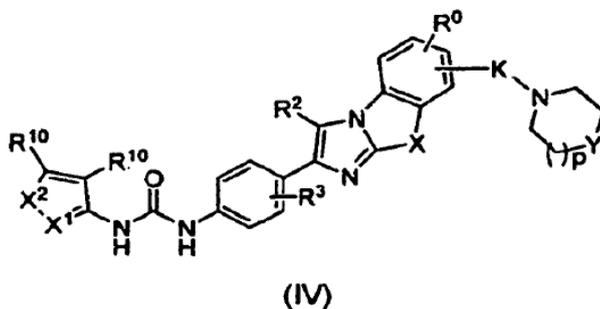
En otro aspecto, el compuesto es de fórmula (III) donde:

cada  $R^2$  está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, halo, nitro, ciano, alquilo opcionalmente sustituido,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})_2$ ,  $-S(O)_tR^{13}$  (donde t es 1 ó 2),  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-C(O)SR^{12}$ , o  $-N(R^{12})S(O)_tR^{13}$  (donde t es 1 ó 2);

- 10 cada  $R^3$  está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, halo, nitro, ciano, alquilo opcionalmente sustituido;

En una realización, los compuestos provistos en la presente tienen la fórmula (II), donde n es 0-3. En una realización, los compuestos provistos en la presente tienen la fórmula (II), donde n es 0.

En otro aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (IV):



- 15 donde
- K es  $-(CH_2)_q-$ ,  $-(CH_2)_qO-$ ,  $-(CH_2)_qO(CH_2)_q-$ ,  $-C(O)NH(CH_2)_q-$ ,  $(CH_2)_qC(O)NH(CH_2)_q-$ ,  $-O(CH_2)_q-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-OC(O)(CH_2)_2$  o un enlace directo.
- X es  $-S-$ ,  $-N(R^6)-$  u  $-O-$ ;
- 20 X1 es  $-C(R^{10})-$ , o  $-S-$ .
- X2 es  $-O-$  o  $-S-$
- Y es  $-(O)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-N(R^{14})-$ ,  $-C(H)R^{15}-$ , o  $-C(O)-$ ;
- p es un número entero de 0 a 2;
- cada q es modo independiente un número entero de 1 a 4.
- 25  $R^{10}$  está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, halo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

R<sup>14</sup> es de modo independiente, hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, S(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup> (donde t es 1 ó 2), -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, o -C(O)SR<sup>12</sup>;

5 R<sup>15</sup> es de modo independiente, hidrógeno, halo, nitro, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup> (donde t es 1 ó 2), -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)SR<sup>12</sup>, o -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup> (donde t es 1 ó 2);

y el resto de R<sup>0</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y X son como se definieron anteriormente para la fórmula (I):

o un estereoisómero simple, una mezcla de estereoisómeros o como una mezcla racémica de estereoisómeros, un solvato, un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

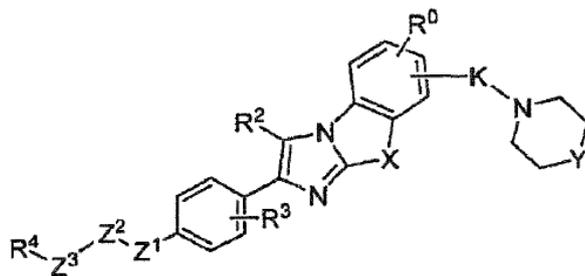
10 En una realización, R<sup>14</sup> es alquilo o -S(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup> donde t es 1 ó 2 y R<sup>13</sup> es alquilo. En una realización, R<sup>14</sup> es metilo, etilo o -S(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup> donde t es 2 y R<sup>13</sup> es metilo.

En otra realización, los compuestos provistos en la presente tienen la fórmula (IV) donde X<sub>1</sub> es -N- y X<sub>2</sub> es -O-.

En otra realización, los compuestos provistos en la presente tienen la fórmula (IV) donde R<sup>2</sup> y se seleccionan de modo independiente de hidrógeno, halo o alquilo inferior opcionalmente sustituido.

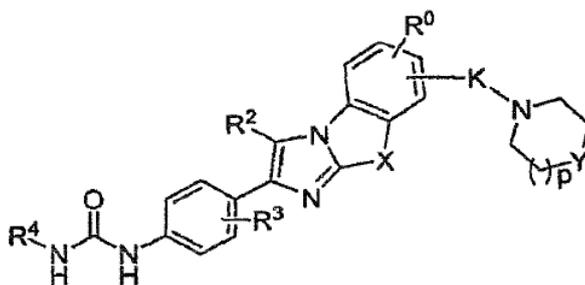
15 En otra realización, los compuestos provistos en la presente tienen la fórmula (IV) donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son hidrógeno.

En otro aspecto, se proporciona en la un compuesto de fórmula (IVa):



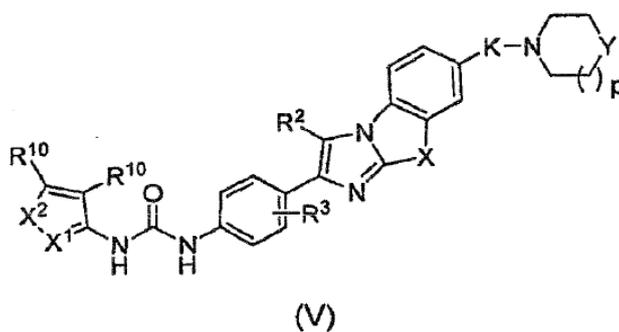
20 o un estereoisómero simple, una mezcla de estereoisómeros o como una mezcla racémica de estereoisómeros, un solvato, un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y las variables son como se definieron en otra parte en la presente.

En otro aspecto, se proporciona en la un compuesto de fórmula (IVb):



25 o un estereoisómero simple, una mezcla de estereoisómeros o como una mezcla racémica de estereoisómeros, un solvato, un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y las variables son como se definieron en otra parte en la presente.

En otro aspecto, se proporciona en la un compuesto de fórmula (V):



K es  $-\text{O}(\text{CH}_2)_q$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_q$ ,  $-(\text{CH}_2)_q\text{O}-$  o  $-(\text{CH}_2)_q\text{O}(\text{CH}_2)_q$ ,

p es un número entero de 0 a 2;

cada q es, de modo independiente, un número entero de 1 a 4;

5 X1 es  $-\text{N}-$ ;

X2 es  $-\text{O}-$ ,

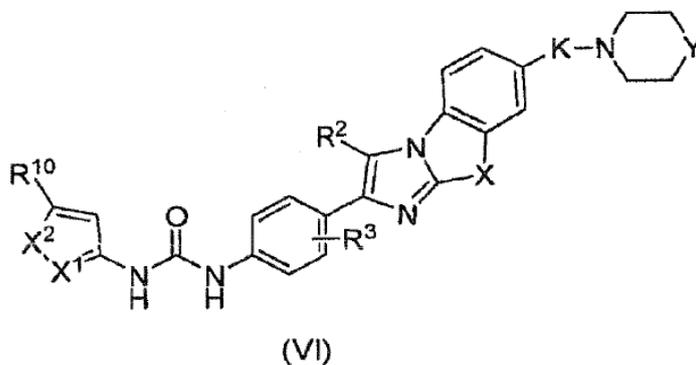
Y es  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$

m es 0, 1 ó 2;

$\text{R}^{14}$  es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}$  o  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{13}$ ;

10  $\text{R}^{15}$  es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o  $\text{R}^{13}$  es alquilo opcionalmente sustituido y t es 1 ó 2 o un estereoisómero simple, una mezcla de estereoisómeros o como una mezcla racémica de estereoisómeros, un solvato, un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra realización, los compuestos provistos en la presente tienen la fórmula (VI)



15 donde K es  $-\text{O}(\text{CH}_2)_q$ ,  $-(\text{CH}_2)_q\text{O}-$  o  $-(\text{CH}_2)_q\text{O}(\text{CH}_2)_q$ ;

cada uno es, de modo independiente, 1 a 4;

Y es  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$  o  $-\text{N}(\text{R}^{14})-$ ;

$\text{R}^{10}$  es alquilo inferior opcionalmente sustituido;

$\text{R}^{14}$  es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, o  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{13}$ ;

20  $\text{R}^{13}$  es alquilo inferior, y

t es 1 ó 2.

En otra realización, los compuestos provistos en la presente tienen la fórmula (VI)

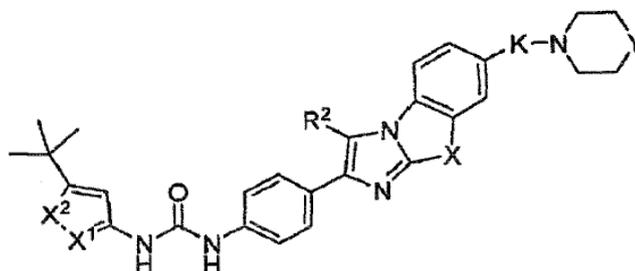
donde K es  $-(\text{CH}_2)_q-$ ,

cada q es, de modo independiente, 1 a 4;

25 Y es  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$  o  $-\text{N}(\text{R}^{14})-$ ; y

R<sup>14</sup> es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, o -S(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup> (donde t es 1 ó 2).

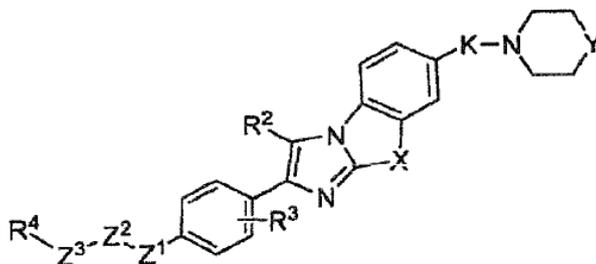
En otra realización, el compuesto provisto en la presente tiene la fórmula (VIa):



(VIa)

5 o un estereoisómero simple, una mezcla de estereoisómeros o como una mezcla racémica de estereoisómeros, un solvato, un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y las variables son como se definieron en otra parte en la presente.

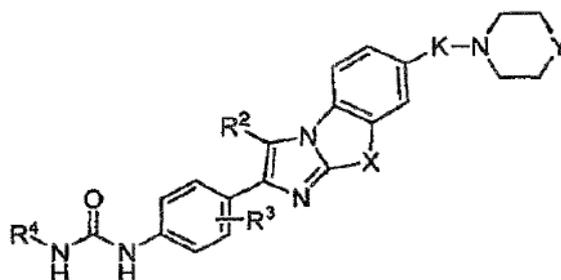
En otro aspecto, en la presente se proporciona un compuesto de fórmula (VII):



10 o un estereoisómero simple, una mezcla de estereoisómeros, una mezcla racémica de estereoisómeros, un solvato, un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde las variables son como se definieron en otra parte en la presente.

En una realización, -Z<sup>1</sup>Z<sup>2</sup>Z<sup>3</sup>-R<sup>4</sup> es -NHC(O)NH-R<sup>4</sup> o -C(O)NHR<sup>4</sup>.

En otro aspecto, en la presente se proporciona un compuesto de fórmula (VIIa):



15 o un estereoisómero simple, una mezcla de estereoisómeros, una mezcla racémica de estereoisómeros, un solvato, un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde las variables son como se definieron en otra parte en la presente.

20 También son de interés cualquiera de los derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente que incluyen sin limitación sales, éteres de enol, ésteres de enol, solvatos, hidratos, y profármacos de los compuestos descritos en la presente.

Ciertos ejemplos de compuestos se proporcionan en las siguientes Tablas A, B y C:

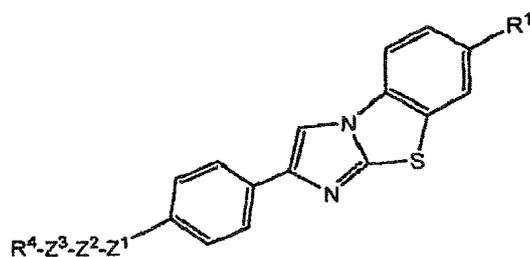


Tabla A

Compuesto N°	R <sup>4</sup>	-Z <sup>3</sup> -Z <sup>2</sup> -Z <sup>1</sup> -	R <sup>1</sup>
D2		-NHC(O)N(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N
E1		-C(O)NH-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(O)N
E2		-CH <sub>2</sub> C(O)NH-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N
E3		-C(O)NH-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N
E4		-C(O)NH-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N
F1		-NHC(O)NH-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N
F2		-NHC(O)NH-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N
F3		-NHC(O)NH-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N
F8		-NHC(O)NH-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N

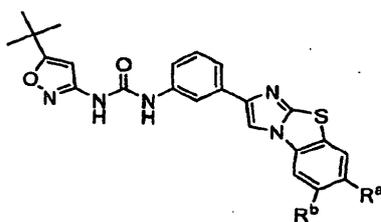
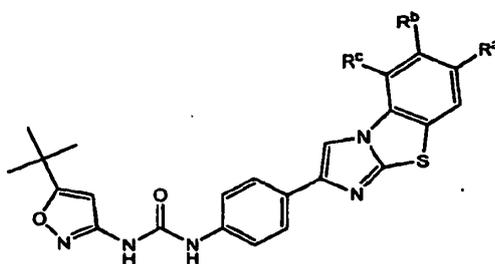


Tabla B

Compuesto N°	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>
B13		H
B14	-C(O)OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H



Compuesto N°	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup> (en posición 6)	R <sup>c</sup> (en posición 5)
A1	H	H	H
A2	F	H	H
A3	Me	H	H
A4	-OH	H	H
A5	-OCH <sub>3</sub>	H	H
A6		H	H
A7		H	H
B1		H	H
B2	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H
B3		H	H
B4		H	H
B5		H	H

Compuesto N°	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup> (en posición 6)	R <sup>c</sup> (en posición 5)
B6		H	H
B7		H	H
B8		H	H
B9		H	H
B10		H	H
B11	H	H	
B12	H		H
C1	-CH <sub>2</sub> C(O)OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H
C2	-CH <sub>2</sub> C(O)OH	H	H
C3	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(O)OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H
C4	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(O)OH	H	H
C5		H	H
C6		H	H
C7		H	H
C8	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(O)N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H
C9		H	H
C10		H	H
C11		H	H
C12	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(Et) <sub>2</sub>	H	H
C13		H	H

Compuesto N°	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup> (en posición 6)	R <sup>c</sup> (en posición 5)
C14	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	H	H
C15	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	H	H
C16	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})_2$	H	H
C17	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}$  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$	H	H
C18	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}$  $\text{O}$	H	H
C19	$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$  $\text{O}$	H	H
C20	$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	H	H
C21	$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	H	H
C22	$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})_2$	H	H
C23	$-\text{C}(\text{O})\text{N}$  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$	H	H
C24	$-\text{C}(\text{O})\text{N}$  $\text{NH}$	H	H
C25	$-\text{C}(\text{O})\text{N}$  $\text{NCH}_3$	H	H
C26	$-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	H	H
C27	$-\text{C}(\text{O})\text{OH}$	H	H
D1	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$	H	H
D3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$  $\text{O}$	H	H
D4	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	H	H
D5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$  $\text{O}$	H	H
D6	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	H	H

Compuesto N°	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup> (en posición 6)	R <sup>c</sup> (en posición 5)
D7		H	H
D8		H	H
D9		H	H
D10		H	H

Los ejemplos de compuestos provistos también incluyen:

- 3-(2-{4-[3-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N-(2-morfolin-4-iletíl)-propionamida;
- 5 3-(2-{4-[3-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N-(2-piperidin-1-iletíl)-propionamida;
- 3-(2-{4-[3-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)-propionamida;
- 3-(2-{4-[3-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N-(2-dietilamino-etil)-propionamida;
- 10 1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(4-metil-piperazin-1-i)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil}-urea;
- 1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-(4-[7-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-(4-[7-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-(4-[7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-(4-[7-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil)-urea;
- 15 1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-(4-[7-[3-(4-metanesulfonil-piperazin-1-il)-propoxi]-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil)-urea;
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-N'-(4-[7-[3-(4-etil-piperazin-1-il)propil]imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil)urea;
- 1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-(4-[7-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil)-urea;
- 3-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-1-metil-1-(4-[7-(3-morfolin-4-il-propil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil)-urea;
- 20 1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-(4-[7-(3-morfolin-4-il-propil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil)-urea;
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-N'-(4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil)urea;
- 1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-(4-[7-morfolin-4-il-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil)-urea;
- N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-N'-(4-[7-(3-piperidin-1-il-propil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil)urea;
- N-(5-terc-butyl-isoxazol-3-il)-N'-(4-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil)urea;
- 25 2-(2-{4-[3-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N-(2-morfolin-4-iletíl)-acetamida;
- 2-(2-{4-[3-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N-(2-piperidin-1-iletíl)-acetamida;
- 2-(2-{4-[3-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)-acetamida;
- 1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-(4-[7-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-2-oxoetil]-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-(4-[7-hidroxi-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil)-urea;

- 1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-[4-(7-metoxi-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il)-fenil]-urea;
- 1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-[4-[7-(2-dietilamino-etoxi)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil]-urea;
- {-4-(((5-terc-Butilisoxazol-3-il)amino)carbonil)amino)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-il}acetato de etilo;
- ácido 3-{2-[4-(((5-terc-Butilisoxazol-3-il)amino)carbonil)amino)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-il}acético;
- 5 éster 2-{4-[3-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-ílico de ácido pirrolidina-2-carboxílico;
- 3-{2-[4-(((5-terc-Butilisoxazol-3-il)amino)carbonil)amino)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-il}propanoato de etilo;
- ácido 3-{2-[4-(((5-terc-Butilisoxazol-3-il)amino)carbonil)amino)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-il}propanoico;
- 3-(2-{4-[3-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N,N-dietil-propionamida;
- 10 2-(2-{4-[3-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N-(2-dietilamino-etil)-acetamida;
- éster 2-{4-[3-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-ílico de ácido 2-Amino-3-metil-butírico,
- 1-(4-Benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il-fenil)-3-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-urea;
- 1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-[4-(7-fluoro-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il)-fenil]-urea; y
- 15 1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-[4-(7-metil-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il)-fenil]-urea.
- En una realización, los compuestos y las composiciones provistas en la presente son efectivos en los métodos de modular la actividad de la subfamilia del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), que incluye PDGFR  $\alpha$ , PDGFR  $\beta$ , CSF-1R, c-kit y Flt3.
- 20 En una realización, los compuestos y las composiciones provistas en la presente son efectivos para modular la actividad de la subfamilia del receptor de la quinasa hepática del feto ("flk"), que incluye receptor con dominio inserto-quinasa/quinasa de hígado fetal 1 (KDR/FLK-1), flk-1R, flk-4 y tirosina quinasa tipo fms 1 (flt-1).
- En otro aspecto, los compuestos y las composiciones provistas en la presente son efectivos para modular la actividad de la subfamilia del receptor de tirosina quinasa "HER", que incluye EGFR (receptor del factor de crecimiento epitelial), HER<sup>2</sup>, HER<sup>3</sup> y HER<sup>4</sup>.
- 25 En otro aspecto, los compuestos y las composiciones provistas en la presente son efectivos para modular la actividad de la subfamilia del receptor de insulina (IR) que incluye el receptor del factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF-1R).
- En una realización, los compuestos y las composiciones provistas en la presente son efectivos para modular la actividad del subgrupo del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF").
- 30 En una realización, los compuestos y las composiciones provistas en la presente son efectivos para modular la actividad del subgrupo del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos ("FGF"), que incluye los receptores de FGFR<sup>1</sup>, FGFR<sup>2</sup>, FGFR<sup>3</sup>, y FGFR<sup>4</sup>, y los ligandos, FGF1, FGF2, FGF3, FGF4, FGF5, FGF6 y FGF7.
- En otro aspecto, los compuestos y las composiciones provistas en la presente son efectivos para modular la actividad de la familia del receptor c-Met.
- 35 En otro aspecto, los compuestos y las composiciones provistas en la presente son efectivos para modular la actividad de la familia de proteína tirosina Abl.
- En una realización, los compuestos y las composiciones provistas en la presente son efectivos para modular la actividad de la quinasa del receptor de tirosina quinasa tipo fms 3 (FLT-3 quinasa).
- 40 En una realización, los compuestos y las composiciones provistas en la presente son efectivos para modular la actividad de la subfamilia Src, que incluye Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr e Yrk.
- En una realización, los compuestos y las composiciones provistas en la presente son efectivos para modular la actividad de una o más quinastas seleccionadas del grupo que consiste en la subfamilia camk, estéril 20, estéril 11, estéril (quinastas reguladas por calmodulina y quinastas relacionadas), La subfamilia AGC (proteína quinasa A, proteína quinasa G y proteína quinasa C); la subfamilia CMGC (cdk, map quinasa, glucógeno sintetasa quinasa y cik), la subfamilia estéril 20, y Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes, Fps, Fak, Jak y Ack (y sus respectivas subfamilias).
- 45

En otra realización, en la presente se proporcionan métodos para usar en los compuestos y composiciones descritas, o sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables para el tratamiento local o sistémico o la profilaxis de enfermedades, trastornos y afecciones humanas y veterinarias moduladas o afectadas de otro modo, mediadas por la actividad de quinasa.

## 5 C. Formulación de composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente contienen cantidades terapéuticamente efectivas de uno o más compuestos provistos en la presente que son útiles en la prevención, tratamiento, o mejoría de las enfermedades mediadas por la proteína quinasas, o de uno o más de sus síntomas.

10 Las composiciones contienen uno o más compuestos provistos en la presente. Los compuestos pueden formularse en forma de preparados farmacéuticos adecuados tales como soluciones, suspensiones, comprimidos, comprimidos dispersables, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación prolongada o elixires, para su administración parenteral, así como también, preparados para parches transdérmicos e inhaladores de polvo seco. Típicamente, los compuestos descritos en la presente se formulan en forma de composiciones farmacéuticas para lo cual se utilizan técnicas y procedimientos bien conocidos en la técnica.

15 En las composiciones, se mezclan concentraciones efectivas de uno o más compuestos o sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables, con un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las concentraciones de los compuestos en las composiciones son efectivas para suministrar una cantidad, que al ser administrada, trata, previene o produce una mejoría en uno o más de los síntomas de las enfermedades mediadas por las proteína quinasas.

20 Típicamente, las composiciones se formulan para una administración de dosis única. Para formular una composición, se disuelve la fracción ponderada del compuesto, o se la suspende o mezcla de alguna otra manera en un vehículo seleccionado con una concentración efectiva de manera tal que la condición tratada se alivia o mejora. Los portadores o vehículos farmacéuticos adecuados para la administración de los compuestos provistos en la presente incluye cualquiera de estos portadores del experto en la técnica conocen como adecuados para el modo de administración en particular.

25 Además, los compuestos pueden formularse en calidad de único ingrediente farmacéuticamente activo en la composición o combinarse con otros ingredientes activos. Las suspensiones de liposomas, inclusive los liposomas dirigidos a los tejidos, tales como los liposomas dirigidos a los tumores, también puede ser adecuados como vehículos portadores farmacéuticamente aceptables. Ellos pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por las personas expertas. Por ejemplo, es posible preparar formulaciones de liposomas de manera conocida en la especialidad. En pocas palabras, es posible formar liposomas tales como vesículas multilaminares (MLV) mediante el secado de fosfatidilcolina de huevo y de fosfatidilserina de cerebro (relación molar 7:3) sobre la superficie interior de un frasco. Se añade una solución de un compuesto provisto en la presente en solución tamponada con fosfato carente de cationes divalentes (PBS), y se sacude el frasco, hasta que la película de lípido esté dispersa. Las vesículas restantes se lavan a efectos de remover el compuesto no encapsulado, se peletiza por centrifugación, y a continuación se resuspende en PBS.

30 Se incluye el compuesto activo en el portador farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para ejercer un efecto terapéuticamente útil en la ausencia de efectos secundarios indeseables sobre el paciente tratado. La concentración terapéuticamente efectiva puede determinarse por vía empírica ensayando los compuestos en sistemas in vitro e in vivo descritos en la presente, y seguidamente se extrapola a partir de los ensayos a efectos de establecer dosis para seres humanos.

35 La concentración de compuesto activo en la composición farmacéutica dependerá de los coeficientes (velocidades) de absorción, desactivación y excreción del compuesto activo, de las características fisicoquímicas del compuesto, del esquema de dosificación, de la cantidad administrada, así como también de otros factores conocidos por los expertos. Por ejemplo, la cantidad que se entrega es suficiente para mejorar uno o más de los síntomas de las enfermedades mediadas por las proteínas quinasas.

40 Típicamente, una dosis terapéuticamente efectiva debería producir una concentración de ingrediente activo en el suero de aproximadamente 0,1 ng/mL a aproximadamente 50-10 µg/mL. Típicamente, las composiciones farmacéuticas deberían promover una dosis de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 2.000 mg de compuesto por kilogramo de peso corporal por día. Se preparan formas unitarias de dosificación farmacéutica de manera de proveer de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1.000 g, y en determinadas realizaciones, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 20 mg aproximadamente 250 mg o de aproximadamente 25 mg aproximadamente 100 mg del componente activo esencial o de una combinación de ingredientes esenciales por forma de dosis unitaria. En determinadas realizaciones, se preparan las formas unitarias de dosificación farmacéutica de manera de proveer aproximadamente 1 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1.000 mg o 2.000 mg, del ingrediente activo esencial. En determinadas realizaciones, las formas unitarias de dosificación farmacéuticas se preparan de manera proveer aproximadamente 50 mg del ingrediente activo esencial.

El ingrediente activo puede administrarse de una sola vez o se lo puede dividir en una cantidad de dosis más pequeñas que deben administrarse a intervalos de tiempo. Se da por entendido que la dosificación y duración precisas del tratamiento son una función de la enfermedad sometido a tratamiento, y que se las puede determinar empíricamente mediante protocolos de ensayo conocidos o mediante extrapolación a partir del dato de ensayo in vivo o in vitro. Debe observarse que los valores de las concentraciones y dosificaciones también pueden variar en función de la gravedad de la condición que debe ser tratada. Además se da por entendido que para un cualquier sujeto en particular, los regímenes de dosificación específicos deberían ser ajustados a lo largo del tiempo en función de las necesidades del individuo y del criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentraciones establecidos en la presente se dan al título de ejemplo solamente y que no tienen por objeto limitar el alcance ni la práctica de las composiciones reivindicadas.

Los derivados farmacéuticamente aceptables incluyen formas de ácidos, bases, éteres y ésteres enólicos, sales, ésteres, hidratos, solvatos y profármacos. El derivado está seleccionado de manera tal que sus propiedades farmacocinéticas sean superiores a las del correspondiente compuesto neutro.

Por lo tanto, las concentraciones o cantidades efectivas de uno o más de los compuestos descritos en la presente o de sus derivados farmacéuticamente aceptables se mezclan con un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable para su administración sistémica, tópica o local, de manera de formar composiciones farmacéuticas. Los compuestos incluyen una cantidad que es efectiva para mejorar uno o más síntomas de las enfermedades mediadas por las proteínas quinasas, o para prevenir las enfermedades mediadas por las proteínas quinasas. La concentración del compuesto activo en la composición dependerá de los coeficientes de absorción y de desactivación, secreción del compuesto activo, del esquema de dosificación, cantidad administrada, formulación particular, así como también de otros factores conocidos por el experto en la técnica.

Las composiciones están destinadas a ser administradas por intermedio de una vía adecuada, lo que incluye sin limitación, oral, parenteral, rectal, tópica y local. Para la administración oral, es posible formular cápsulas y comprimidos. Las composiciones se hallan en forma líquida, semilíquida o sólida, y se la formula de una manera adecuada para cada vía de administración.

Las soluciones o suspensiones utilizadas para aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea, o tópica, pueden incluir cualquiera de los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyecciones, solución salina, aceite fijo, polietilenglicol, glicerina, propilenglicol, dimetilacetamida u otro solvente sintético; agentes antimicrobianos, tales como alcohol bencílico y metilparabenos; agentes antioxidantes tales como ácido ascórbico y bisulfito de sodio; agentes quelantes, tales como ácido etilendiamintetraacético (EDTA); tampones tales como acetatos, citratos y fosfatos; y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. Los preparados parenterales pueden ser encerrados en ampollas, jeringas descartables o frascos de dosis simple o múltiple hechos de vidrio, material plástico u otro material adecuado.

En casos en los que los compuestos presentan una solubilidad insuficiente, es posible utilizar métodos para solubilizar los compuestos. Tales métodos son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen sin limitación la utilización de cosolventes tales como dimetilsulfóxido (DMSO), la utilización de tensioactivos tales como TWEEN®, o la disolución en bicarbonato de sodio acuoso.

Al mezclarse o añadirse el o los compuestos, la mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similar. La forma de la mezcla resultante resulta de una cantidad de factores que incluyen el modo de administración previsto y la solubilidad del compuesto en el portador o vehículo seleccionado. En una realización, la concentración efectiva es suficiente para producir una mejoría en los síntomas de la enfermedad, trastorno o condición tratada, y esta mejoría puede determinarse por vía empírica.

Se proveen las composiciones farmacéuticas para su administración a seres humanos y animales en formas de dosis unitarias, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, soluciones o suspensiones orales, y emulsiones de aceite-agua que contienen cantidades adecuadas de los compuestos o de sus derivados farmacéuticamente aceptables. Los compuestos activos desde el punto farmacéutico y terapéutico y sus derivados se formulan y administran típicamente en forma de dosis unitarias o en forma de dosis múltiples. Tal como se la utiliza en la presente, la expresión "formas de dosis unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuados para sujetos humanos y animales y envasados individualmente, como es conocido en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del compuesto terapéuticamente activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el portador, vehículo o diluyente farmacéutico requerido. Los ejemplos de formas de dosis unitarias incluyen ampollas y jeringas y comprimidos o cápsulas individualmente envasados. Las formas de dosis unitarias pueden administrarse en fracciones o en múltiplos. Una forma de múltiples dosis es una pluralidad de formas de dosis unitarias idénticas envasadas en un único contenedor a ser administradas en forma de dosis unitarias separadas. Los ejemplos de formas de múltiples dosis incluyen frascos, botellas de comprimidos o cápsulas o botellas de pintas o galones. Por ello, la forma de dosis múltiples es un múltiplo de dosis unitarias que no son separados durante el envasado.

También es posible preparar preparados de liberación prolongada. Los ejemplos adecuados de preparados de liberación prolongada incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófugos sólidos que contienen los compuestos provistos de la presente, las cuales matrices se hallan en la forma de artículos configurados, por ejemplo, películas, o un microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación prolongada incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato), o poli(alcohol vinílico)), poliláctidos, copolímeros de ácido L-glutámico y etil-L-glutamato, etileno-acetato de vinilo no degradable, copolímeros ácido láctico-ácido glicólico degradables tales como el LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestos de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolido) y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico. Si bien los polímeros tales como el etileno-acetato de vinilo permiten la liberación de moléculas durante más de 100 días, determinados hidrogeles liberan proteínas durante períodos de tiempo más breves. Si los compuestos encapsulados permanecen en el cuerpo durante un tiempo prolongado, es posible se desnaturalicen o agreguen como resultado de la exposición a la humedad a 37 °C, resultando una pérdida de actividad biológica y posibles cambios en su estructura. Es posible concebir estrategias racionales para la estabilización en función del mecanismo de acción involucrado. Por ejemplo, si se descubre que el mecanismo de agregación es la formación de enlace intermolecular S-S por intercambio de intercambio tió-disulfuro, es posible lograr una estabilización mediante la modificación de los residuos sulfhidrilo, liofilización a partir de soluciones ácidas, control del contenido de humedad, utilización de aditivos adecuados, y desarrollo de composiciones específicas para la matriz polimérica.

Es posible preparar formas de dosificación o composiciones que contienen ingrediente activo en el intervalo de 0,005% a 100%, siendo el resto un portador no tóxico. Para la administración oral, se forma una composición no tóxica, farmacéuticamente aceptable, mediante la incorporación de cualquiera de los excipientes normalmente utilizados tales como por ejemplo tipos farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, derivados de celulosa, croscarmellosa sódica, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio o sacarina sódica. Dichas composiciones incluyen soluciones, suspensiones, comprimidos, cápsulas, polvos y formulaciones de liberación prolongada, tales como sin limitación implantes y sistemas de suministro microencapsulados, y polímeros biodegradables, biocompatibles tales como colágeno, etileno-acetato de vinilo, polianhídridos, ácidos poliglicólicos, ácido poliláctico y otros. Los métodos para la preparación de estas composiciones son conocidos de la persona con pericia. Las composiciones consideradas pueden contener aproximadamente 0,001%-100% de ingrediente activo, en determinadas realizaciones, aproximadamente 0,1-85%, típicamente 75-95%.

Los compuestos activos o sus derivados farmacéuticamente aceptables pueden prepararse con portadores que protegen el compuesto contra su rápida eliminación desde el cuerpo, tales como formulaciones o recubrimientos de liberación en el tiempo.

Las composiciones pueden incluir otros compuestos activos a efectos de obtener las combinaciones deseadas de propiedades. Los compuestos provistos en la presente, o sus derivados farmacéuticamente aceptables descritos en la presente, también pueden administrarse de manera ventajosa para fines terapéuticos o profilácticos junto con otro agente farmacológico conocido en la técnica general por ser útil en el tratamiento de una o más de las enfermedades o condiciones médicas a las que se hace referencia en lo que precede, tales como las enfermedades mediadas por las proteína quinasas. Debe entenderse que dicha terapia combinada constituye otro aspecto de las composiciones y métodos de tratamiento provisional provistos en la presente.

#### 1. Composiciones para la administración oral.

Las formas de dosificación farmacéuticas son sea sólidas, en forma de gel o en forma de líquido. Las formas de dosificación sólidas son comprimidos, cápsulas, gránulos, y polvos a granel. Los tipos de comprimidos orales incluyen pastillas comprimidas masticables y tabletas que pueden estar recubiertas de material entérico, con azúcar, o estar recubiertas con una película. Las capsulas pueden ser de gelatina dura o blanda, mientras que es posible proveer gránulos y polvos en forma no efervescente o efervescente con la combinación de otros ingrediente conocidos de la persona con pericia.

En determinadas realizaciones, las formulaciones son formas de dosificación sólida, tales como cápsulas o comprimidos. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, grageas y similares, pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante, un diluyente; un agente de desintegración; un agente lubricante, un agente de deslizamiento; un agente endulzante; y un agente saborizante.

Los ejemplos de aglutinantes incluyen la celulosa microcristalina, goma tragacanto, solución de glucosa, mucílago de acacia, solución de gelatina, sacarosa y pasta de almidón. Los lubricantes incluyen talco, almidón, estearato de magnesio o de calcio, licopodio y ácido esteárico. Los diluyentes incluyen por ejemplo lactosa, sacarosa, almidón, caolín, sal, manitol y fosfato dicálcico. Los agentes de deslizamiento incluyen sin limitación dióxido de silicio coloidal. Los agentes de desintegración incluyen croscarmellosa sodio, glicolato de sodio y almidón, ácido alginico, almidón de maíz, almidón de papa, bentonita, metilcelulosa, agar y carboximetilcelulosa. Los agentes de coloración incluyen por ejemplo cualquiera de los tintes aprobados certificados FD y C solubles en agua, y sus mezclas; y los tintes insolubles en agua FD y C suspendidos sobre alúmina hidratada. Los agentes endulzantes incluyen sacarosa, lactosa, manitol y agentes endulzantes artificiales tales como sacarina, y cualquier cantidad de sabores secados por pulverización. Los agentes saborizantes incluyen sabores naturales extraídos de plantas tales como frutas y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación placentera, tales como sin limitación mentol y metil salicilato.

Los agentes de humectación incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitano, monolaurato de dietilenglicol y polioxietilenaureiléter. Los revestimientos eméticos incluyen ácidos grasos, grasas, ceras, goma laca, goma laca tratada con amoníaco y ftalatos de acetato de celulosa. Los recubrimientos con películas incluyen hidroxietilcelulosa, sodio carboximetilcelulosa, polietilenglicol 4000 y acetato ftalato de celulosa.

- 5 Si se desea la administración oral, podría proveerse el compuesto en una composición que lo proteja contra el entorno ácido del estómago. Por ejemplo, es posible formular la composición en un recubrimiento entérica que mantenga su integridad en el estómago y libere el compuesto activo en el intestino. También es posible formular la composición en combinación con un antiácido o con otro ingrediente de este tipo.

- 10 Si la forma de dosis unitaria es una cápsula, puede contener, además del material del tipo anteriormente mencionado, un portador líquido tal como un aceite graso. Además, las formas de dosis unitarias pueden contener diversos otros materiales que modifican la forma física de la dosis unitaria, por ejemplo, recubrimientos de azúcar y de otros agentes entéricos. También es posible administrar los compuestos en forma de un componente de un elixir, suspensión, grave, agua, pizcas, goma de mascar o similar. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa a título de agente endulzante y determinados agente de conservación, tintes y colores y sabores.

- 15 Los materiales activos también pueden ser mezclados con otros materiales activos que no deterioren la acción deseada, o con materiales que suplementen la acción deseada, tales como ácidos, bloqueadores de hidrógeno, y diuréticos. El ingrediente activo es un compuesto o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables descritos en la presente. Pueden incluirse concentraciones más elevadas, de hasta 98% en peso del ingrediente activo.

- 20 Los portadores farmacéuticamente aceptables incluidos en los comprimidos comprenden aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes de desintegración, agentes de coloración, agentes de saborización, y agentes de humectación. Los comprimidos recubiertos con materiales entéricos, debido a éste, resisten el ácido del estómago y se disuelven o desintegran en los intestinos neutros o alcalinos. Los comprimidos recubiertos de azúcar son comprimidos a los que se aplican diferentes capas de sustancias farmacéuticamente aceptables. Los comprimidos recubiertos con películas son comprimidos que han sido recubiertos con un polímero o con otro recubrimiento adecuado. Los comprimidos de recubrimiento múltiple se preparan mediante más de un ciclo de compresión en los que se utilizan las sustancias farmacéuticamente aceptables. Los agentes de coloración también pueden utilizarse en las formas de dosificación anteriormente mencionadas. Los agentes de saborización y endulzantes se utilizan en comprimidos e múltiple recubrimiento, comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos preparados en varias etapas de compresión, y comprimidos masticables. Los agentes de saborización y de endulzar vientos son especialmente  
30 útiles en la formación de comprimidos y tabletas masticables.

Las formas líquidas de dosificación oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones, acuosas, reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y de preparados efervescentes reconstituidos a partir de gránulos efervescentes. Las soluciones acuosas incluyen, por ejemplo, los elixires y los jarabes. Las emulsiones pueden ser de aceite-en-agua o de agua-en-aceite.

- 35 Los elixires son preparados líquidos, endulzados, hidroalcohólicos. Los portadores farmacéuticamente aceptables utilizados en los elixires incluyen solventes. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y pueden contener un agente de conservación. Una emulsión es un sistema de dos fases en el cual un líquido se halla disperso en la forma de pequeños glóbulos a través de otro líquido. Los portadores farmacéuticamente aceptables utilizados en las emulsiones son líquidos no acuosos, agentes emulsionantes y  
40 agentes de conservación. Las suspensiones utilizan agentes de suspensión y agentes de conservación farmacéuticamente aceptables. Las sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en gránulos no efervescentes, a ser reconstituidos en forma de la dosificación oral líquida, incluyen diluyentes, agentes de endulzamiento y agentes de humectación. Las sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en los gránulos efervescentes, a ser reconstituidas en una forma de dosificación oral líquida, incluyen ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono. Los agentes de coloración y de saborización se utilizan en la totalidad de las formas de dosificación anteriormente mencionadas  
45

- Los solventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Los ejemplos de agentes de conservación incluyen glicerina, metil- y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol. Los ejemplos de líquidos no acuosos utilizados en las emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Los ejemplos de agentes emulsionantes incluyen gelatina, acacia, tragacanto, bentonita y tensioactivos tales como monooleato de polioxietilensorbitano. Los agentes de suspensión incluyen carboximetilcelulosa de sodio, pectina, tragacanto, Veagum y acacia. Los diluyentes incluyen lactosa y sacarosa. Los agentes de endulzamiento incluyen sacarosa, jarabes, glicerina y agentes endulzantes artificiales tales como sacarina. Los agentes de humectación incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitano, monolaurato de dietilenglicol y polioxietilenaureiléter.  
50 Los ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico y ácido tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato de sodio y carbonato de sodio. Los agentes de coloración incluyen cualquiera de los tintes FD y C aprobados certificados solubles en agua, y sus mezclas. Los agentes saborizantes incluyen sabores naturales extraídos de plantas tales como frutas, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación gustativa placentera.  
55

Para una forma de dosificación sólida, la solución o suspensión, en por ejemplo propilencarbonato, aceites vegetales o triglicéridos, es encapsulada en una cápsula de gelatina. Para una forma de dosificación líquida, la suspensión, por ejemplo, en un polietilenglicol, puede ser diluida con una cantidad suficiente de un portador líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, para poder ser fácilmente medida para su administración.

5 Como alternativa, es posible preparar formulaciones orales líquidas o semisólidas mediante la disolución o dispersión del compuesto activo o sal en aceites vegetales, glicoles, triglicéridos, ésteres de propilenglicol (por ejemplo, propilencarbonato) y otros portadores de este tipo, y encapsular estas soluciones o suspensiones en envueltas de cápsulas de gelatina dura o blanda. Otras formulaciones útiles incluyen sin limitación aquellas que  
10 contiene un compuesto provisto en la presente, lo que incluye sin limitación, un mono p poli alquilen glicol dialquilado, lo cual incluye sin limitación, 1,2-dimetoximetano, diglime, triglime, tetraglime, polietilenglicol-350-dimetiléter, polietilenglicol-550-dimetiléter, polietilenglicol-750-dimetiléter, en donde 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular promedio aproximado del polietilenglicol, y uno o más antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxiloanisol butilado (BHT), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxycumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, ácido tiodipropiónico y sus  
15 ésteres, y ditiocarbamatos.

Otras formulaciones incluyen sin limitación, soluciones alcohólicas acuosas que incluyen un acetal farmacéuticamente aceptable. Los alcoholes utilizados en estas formulaciones son cualquier solvente miscible en agua farmacéuticamente aceptable que tienen uno o más grupos hidroxilo, lo cual incluye sin limitación, el  
20 propilenglicol y etanol. Los acetales incluyen sin limitación, di(alquilo inferior) acetales tales como los aldehídos de alquilo inferior tales como acetaldehído dietilacetil.

En todas las realizaciones, los comprimidos y las formulaciones pueden ser recubiertos, como es sabido por la persona con pericia, a efectos de modificar o sostener la disolución del ingrediente activo. Por lo tanto, se los puede recubrir con un recubrimiento convencional entéricamente digerible, tal como fenilsalicilato, ceras y acetato ftalato de celulosa.

## 25 2. Inyectables, soluciones y emulsiones

La administración parenteral, generalmente caracterizado por inyección, sea por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa, también forma parte de la presente. Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales ya sea como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para su solución o suspensión en el líquido antes de la inyección, o como emulsiones. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina,  
30 dextrosa, glicerol o etanol. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas a ser administradas también pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes de humectación o de emulsión, agentes tamponantes del pH, estabilizadores, reforzadores de la solubilidad, y otros agentes de este tipo, tales como por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitano, oleato de trietanolamina y ciclodextrinas. En una realización, la composición se administra como una solución acuosa con hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) como un excipiente. En una realización, la solución acuosa contiene aproximadamente 1 % a  
35 aproximadamente 50% de HPBCD. En una realización, la solución acuosa contiene aproximadamente 1%, 3%, 5%, 10% o aproximadamente 20% de HPBCD.

En la presente también se abarca la implantación de un sistema de liberación lenta o de la liberación prolongada, de manera tal que se mantiene un nivel constante de dosificación. En pocas palabras, un compuesto provisto en la  
40 presente es dispersado en una matriz interior sólida, por ejemplo por metacrilato de polimetilo, metacrilato de polibutilo, metacrilato de polibutilo, cloruro de polivinilo plastificado o sin plastificar, nylon plastificado, tereftalato de polietilenoéter plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico reticulado y acetato de polivinilo hidrolizado parcialmente reticulado, que está rodeado por una membrana polimérica externa,  
45 por ejemplo polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, siloxanos de polidimetilo, caucho de neoprene, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de polietileno ionomérico, cauchos butílicos cauchos de epiclorhidrina, copolímero etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en los fluidos corporales. El compuesto se difunde a través de la membrana polimérica en una etapa de control de la velocidad de liberación. El porcentaje de compuesto activo contenido en dichas composiciones parenterales depende en gran medida de su naturaleza específica, así como también de la actividad del compuesto y de las necesidades del sujeto.

55 La administración parenteral de las composiciones incluye las administraciones intravenosa, subcutánea e intramuscular. Los preparados para la administración parenteral incluyen soluciones estériles listas para ser inyectadas, productos solubles secos estériles tales como polvos liofilizados, listos para ser combinados con un solvente justo antes de su uso, lo que incluye comprimidos hipodérmicos, suspensiones estériles listas para su inyección, productos insolubles secos estériles listos para ser combinados con un vehículo justo antes de su uso, y  
60 emulsiones estériles. Las soluciones pueden ser acuosas o no acuosas.

Si se los administra por vía intravenosa, los portadores adecuados incluyen solución salina fisiológica o solución salina tamponada por fosfato (PBS), y soluciones que contienen agentes espesantes y solubilizantes, tales como glucosa, polietilenglicol, y sus mezclas.

5 Los portadores farmacéuticamente aceptables utilizados en las preparaciones parenterales incluyen vehículos acuosos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, tampones, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y de dispersión, agentes emulsionantes, agentes secuestrantes o quelantes, y otras sustancias farmacéuticamente aceptables.

10 Los ejemplos de vehículos acuosos incluyen la inyección de cloruro de sodio, la inyección de Ringer, la inyección de dextrosa isotónica, la inyección de dextrosa y de Ringer lactado. Los vehículos parenterales no acuosos incluyen aceites fijos de origen vegetal, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo y aceite de maní. Agentes antimicrobianos en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas deben ser añadidos a los parenterales envasados en contenedores de múltiples dosis que incluyen fenoles o cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, ésteres de ácido metil y propil p-hidroxibenzoico, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de benzetonio. Los agentes isotónicos incluyen cloruro de sodio y dextrosa. Los tampones incluyen fosfato y los  
15 agentes incluyen cloruro de sodio y dextrosa. Los tampones incluyen fosfato y citrato. Los antioxidantes incluyen bisulfato de sodio. Los anestésicos locales incluyen clorhidrato de cocaína. Los agentes de suspensión y de dispersión incluyen carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes incluyen el Polisorbate 80 (TWEEN® 80). Un agente secuestrante o quelante de iones de metal incluyen EDTA. Los portadores farmacéuticos también incluyen alcohol etílico, polietilenglicol y propilenglicol para  
20 los vehículos miscibles con agua e hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico, para el ajuste del pH.

La concentración del compuesto farmacéuticamente activo se ajusta de manera tal de una inyección provee una cantidad efectiva a efectos de producir el efecto farmacológico deseado. La dosis exacta depende de la edad, peso y condición del paciente o animal, como es sabido en la técnica.

25 Los preparados parenterales de dosis unitaria se envasan en una ampolla, un frasco, o una jeringa con una aguja. Todos los preparados para la administración parenteral deben ser estériles, como es sabido en la técnica.

A título de ilustración, la infusión intravenosa o intraarterial de una solución acuosa estéril que contiene un compuesto activo es un modo de administración efectivo. Otra realización consiste en una solución o suspensión acuosa estéril que contiene un material activo inyectado en la medida necesaria para producir el efecto  
30 farmacológico deseado.

Los inyectables están diseñados para la administración local y sistémica. Típicamente, se formula una dosis terapéuticamente efectiva de manera que contenga una concentración de por lo menos 0,1% peso/peso hasta aproximadamente 90% peso/peso o más, tal como más de 1% peso/peso del compuesto activo con respecto al o los tejidos a ser tratados. El ingrediente activo puede administrarse de una sola vez, o se lo pueden dividir en una  
35 cantidad de dosis más pequeñas a ser administradas en intervalos de tiempo. Se da por entendido que la dosificación precisa y la duración del tratamiento es una función del tejido sometido a tratamiento y que pueden ser determinados empíricamente mediante protocolos de ensayo conocidos o mediante extrapolación de los datos de ensayo in vivo o in vitro. Debe observarse que las concentraciones y los valores de las dosificaciones también pueden variar con la edad del individuo sometido a tratamiento. Además, debe entenderse que para cualquier sujeto  
40 en particular, los regímenes de dosificación específicos deberían ajustarse a lo largo del tiempo de acuerdo con las necesidades individuales y del criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de la formulación, y que los intervalos de concentración establecidos en lo que precede se dan a título de ejemplo solamente y no tienen por objeto limitar los alcances ni la práctica de las formulaciones reivindicadas.

45 El compuesto puede estar suspendido en forma micronizada o en otra forma adecuada, o se los puede derivar de manera de producir un producto más soluble o de manera de producir un profármaco. La forma de la mezcla resultante depende de una cantidad de factores, que incluyen el modo de administración previsto y la solubilidad del compuesto en el portador o vehículo seleccionados. La concentración efectiva es suficiente para lograr una mejora en los síntomas de la condición, y se la puede determinar empíricamente.

### 3. Polvos liofilizados

50 En este caso también son de interés los polvos liofilizados, que pueden ser reconstituidos para su administración como soluciones, emulsiones y otras mezclas. También se los puede reconstituir y formular como sólidos o geles.

El polvo estéril liofilizado se prepara disolviendo un compuesto provisto en la presente, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en un solvente adecuado. El solvente puede contener un excipiente que mejore la estabilidad u otro componente farmacológico del polvo o solución reconstituida, preparado a partir del  
55 polvo. Los excipientes que pueden utilizarse incluyen sin limitación dextrosa, sorbital, fructosa, jarabe de maíz, xilitol, glicerina, glucosa, sacarosa, hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) u otro agente adecuado. El solvente puede también contener un tampón tal como citrato, fosfato de sodio o de potasio u otro tampón conocido de este tipo tal como citrato, fosfato de sodio o de potasio u otro tampón de este tipo conocido de las personas expertas,

típicamente bajo un pH aproximadamente neutro. La subsiguiente filtración estéril de la solución, seguida por liofilización bajo condiciones estándar conocidos de los expertos, permite obtener la formulación deseada. En términos generales, la solución resultante será introducida en frascos para su liofilización. Cada frasco contendrá una dosis única (10-1.000 mg, 100--500 mg, 10-500 mg, 50-250 mg o 25-100 mg) de múltiples dosificaciones del compuesto. El polvo liofilizado puede ser almacenado bajo condiciones adecuadas, tal como aproximadamente 4 °C a temperatura ambiente.

La reconstitución del polvo liofilizado con agua para su inyección permite obtener la formulación destinada a ser utilizada en la administración parenteral. Para la reconstitución, aproximadamente 1-50 mg, aproximadamente 5-35 mg, o aproximadamente 9-30 m g de polvo liofilizado, se añaden por mililitro de agua estéril o de otro portador adecuado. La cantidad precisa depende del compuesto seleccionado. Dicha cantidad puede determinar empíricamente.

#### 4. Administración tópica

Las mezclas tópicas se preparan como se describe para la administración local y sistémica. La mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsiones o similares, y se la puede formular como cremas, geles, ungüentos, emulsiones, soluciones, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, aerosoles, irrigaciones, sprays, supositorios, vendajes, parches dérmicos o cualquier otra formulación de este tipo adecuada para su administración tópica.

Los compuestos o sus derivados farmacéuticamente aceptables pueden formularse como aerosoles para aplicación tópica, tal como mediante inhalación. Estas formulaciones para ser administrados al tracto respiratorio pueden estar en la forma de un aerosol o solución para un nebulizador, o como un polvo microfino para el insuflado, solo o en combinación con un portador inerte tal como lactosa. En un caso como éste, las partículas de la formulación tendrán típicamente diámetros inferiores a 50 micrones o inferiores a 10 micrones.

Los compuestos pueden formularse para su administración local o tópica, tal como para la aplicación tópica sobre la piel y membranas mucosas, tales como el ojo, en la forma de geles, cremas y lociones, y para su ubicación al ojo o para la aplicación intracisternal o intraespinal. También se considere la administración tópica para la entrega transdérmica y también para la administración a los ojos o mucosa, o para terapias de inhalación. También es posible administrar soluciones nasales del compuesto activo sólo o en combinación con otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

Estas soluciones, particularmente aquellas previstas para uso oftálmico, pueden formularse como soluciones isotónicas al 0,01%-10%, pH aproximadamente 5-7, con sales adecuadas.

#### 5. Composiciones para otras vías de administración.

En la presente se consideran también otras vías de administración, tales como aplicación tópica, parches transdérmicos, y administración rectal.

Por ejemplo, las formas de dosificaciones farmacéuticas para la administración rectal abarcan los supositorios rectales, cápsulas y comprimidos para efecto sistémico. Tal como se la utiliza en la presente, la expresión "supositorios rectales" se refieren a cuerpos sólidos para su inserción en el recto que se derriten o ablandan a temperatura corporal con lo cual liberan uno o más ingredientes farmacológica o terapéuticamente activos. Las sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en supositorios rectales son bases o vehículos y agentes para elevar el punto de derretimiento. Los ejemplos de bases incluyen manteca de cacao (aceite de teobroma), glicerina-gelatina, carbonera (polioxietilenglicol) y mezclas adecuadas de mono, di y triglicéridos de ácidos grasos. Pueden utilizarse combinaciones de las diversas bases. Los agentes para elevar el punto de fusión de los supositorios incluyen espermaceti y cera. Los supositorios rentada pueden prepararse sea mediante el método comprimido sea mediante moldeado. El peso típico de un supositorio rectal es de aproximadamente 2 a 3 g.

Los comprimidos y cápsulas para la administración rectal se fabrican mediante la misma sustancia farmacéuticamente aceptable y mediante los mismos métodos que para las formulaciones destinadas a la administración oral.

#### 6. Composiciones de liberación prolongada

Los ingredientes activos provistos en la presente pueden ser administrados mediante medios de liberación controlada o mediante dispositivos de entrega bien conocidos de las personas expertas. Por ejemplo, se incluyen sin limitación los descritos en las siguientes patentes de los Estados Unidos: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; y 4,008,719, 5,674,533, 5,059,595, 5,591,767, 5,120,548, 5,073,543, 5,639,476, 5,354,556, 5,639,480, 5,733,566, 5,739,108, 5,891,474, 5,922,356, 5,972,891, 5,980,945, 5,933,855, 6,045,830, 6,087,424, 6,113,943, 6,197,350, 8,248,363, 6,264,970, 6,267,981, 6,376,461, 6,419,961, 6,589,548, 6,613,358, 6,699,500 y 6,740,634. Dichas forma de dosificación pueden utilizarse para proveer la liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos mediante la utilización de por ejemplo hidroxipropilmetil celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos de múltiples capas, partículas, liposomas,

microesferas o una combinación de los mismos de manera de proveer el perfil de liberación deseado en diversas proporciones. Las formulaciones de liberación controlada adecuados conocidos de la persona con la pericia habitual, inclusive los descritos en la presente, pueden seleccionarse fácilmente para su uso con los ingredientes activos provistos en la presente.

5 Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un objetivo en común consistente en mejorar la terapia del fármaco con respecto a la que se logra mediante sus contrapartes no controladas. Idealmente, el uso de un preparado de liberación controlada óptimamente diseñado en el tratamiento médico se caracteriza por un mínimo de sustancia fármaco empleado para curar o controlar la condición en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen una actividad prolongada del fármaco, una reducida frecuencia de la dosificación, y un mayor cumplimiento de parte del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden utilizarse para influir sobre el tiempo de iniciación de la acción o sobre otras características, tales como los niveles o concentraciones del fármaco en la sangre, por lo que pueden influir sobre la presentación de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

10 La mayoría de las formulaciones de liberación controlada están diseñadas de manera de liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que rápidamente produzca el efecto terapéutico deseado, y la liberación gradual y continua de otras cantidades del fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico profiláctico a lo largo de un período de tiempo prolongado. A efectos de mantener este nivel constante del fármaco en el cuerpo, es necesario que el fármaco sea liberado desde la forma de dosificación con una velocidad que reemplace la cantidad de fármaco que se está metabolizando o excretando desde el cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo puede estimularse mediante diversas condiciones que incluyen, sin limitación, el pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

15 En determinadas realizaciones, el agente puede ser administrado mediante infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas, u otros modos de administración. En una realización puede utilizarse una bomba. En otra realización pueden utilizarse materiales poliméricos. Y en otra realización es posible colocar un sistema de liberación prolongada en proximidad del agente terapéutico, lo cual por lo tanto requiere solamente una fracción de la dosis sistémica. En algunas realizaciones se introduce un dispositivo de liberación controlada en un sujeto en proximidad del sitio de la inmunoactivación inadecuada o de un tumor. El ingrediente activo puede estar dispersado en una matriz interior sólida, por ejemplo polimetilmetacrilato, polibutylmetacrilato, cloruro de polivinilo plastificado o sin plastificar, nailon clasificado, polietilentereftalato plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, caucho natural, polisipropeno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico reticulado y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado reticulado, que está rodeado por una membrana polimérica exterior, por ejemplo, polietileno, polipropileno, copolímeros etileno/propileno, copolímeros etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de polietileno ionómero, caucho butílico cauchos de epiclorigidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en los fluidos corporales. El ingrediente activo seguidamente se difunde a través de la membrana polimérica exterior en una etapa en la que se controla la velocidad de la liberación. El porcentaje de ingrediente activo contenido en tales composiciones parenterales depender en sumo grado de su naturaleza específica, como también de las necesidades del sujeto.

#### 7. Formulaciones dirigidas

45 Los compuestos provistos en la presente, o sus derivados farmacéuticamente aceptables, también pueden ser formulados de manera de apuntar a un tejido, receptor, u otra área en particular del cuerpo del sujeto a ser tratado. Muchos de tales métodos de apuntamiento son bien conocidos de las personas expertas. Todos los métodos de dirigido de este tipo se incluyen en la presente para su uso en la composición de la presente. A título de ejemplos no limitantes de métodos de apuntamiento, véanse por ejemplo las patentes de los Estados Unidos Nros. 6,316,652, 6,274,552, 6,271,359, 6,253,872, 6,139,865, 6,131,570, 6,120,751, 6,071,495, 6,060,082, 6,048,736, 6,039,975, 6,004,534, 5,985,307, 5,972,366, 5,900,252, 5,840,674, 5,759,542 y 5,709,874.

55 En una realización, las suspensiones de liposomas, inclusive liposomas dirigidos a los tejidos, tales como liposomas dirigidos a los tumores, también pueden ser adecuados como portadores farmacéuticamente aceptables. Se las puede preparar de acuerdo con métodos conocidos de las personas expertas. Brevemente, es posible formar liposomas tales como vesículas multilaminares (MLV) mediante el secado de fosfatidilcolina de huevo y fosfatidilserina de cerebro (relación molar 7:3) sobre la superficie interna de un frasco. Se añade una solución de un compuesto provisto en la presente en solución salina tamponada con fosfato que carece de cationes divalentes, y se sacude el frasco hasta que la película de lípido esté dispersa. Las vesículas resultantes son lavadas a efectos de remover el compuesto no encapsulado, se pelletiza por centrifugación, y seguidamente se resuspende en PBS.

**D. Evaluación de la actividad de los compuestos**

Se dispone de procedimientos fisiológicos, farmacológicos y bioquímicos estándar para ensayar los compuestos a efectos de identificar aquellos que poseen actividades biológicas que de manera selectiva modulan la actividad de las quinasas.

- 5 Tales ensayos incluyen, por ejemplo, ensayos bioquímicos tales como ensayos de ligación, ensayos de incorporación de radioactividad, ensayos de polarización por fluorescencia, ensayos basados en FRET (fluorescence resonance energy transfer, transferencia de energía de resonancia por fluorescencia) (en términos generales ver Glickman et al., *J. Biomolecular Screening*, 7 No. 3-10 (20002)), como también una variedad de ensayos basados en células.
- 10 En el comercio se dispone de sistemas de selección sistemática de alto rendimiento (véase, por ejemplo, Zymark Corp., Hopkinton, MA; Air Technical Industries, Mentor, OH; Beckman Instruments Inc., Fullerton, CA; Precision Systems, Inc., Natick, MA) que permiten que estos ensayos sean efectuados en el modo de alta velocidad. Típicamente en estos sistemas se automatizan procedimientos enteros, que incluyen la totalidad del pipeteo de muestras y reactivos, dispensado de líquidos, incubaciones programadas en el tiempo, y lecturas finales de las
- 15 microplacas en el o en los detectores adecuados para el ensayo. Estos sistemas configurables proveen elevada velocidad y una rápida puesta en operación así como también un elevado grado de flexibilidad y de adaptación a las necesidades del cliente. Los fabricantes de tales sistemas proveen protocolos detallados para diversos sistemas de alta velocidad. Así por ejemplo, Zymark Corp. provee boletines técnicos en los que se describen sistemas de clasificación sistemática para detectar la modulación de la transcripción de los genes, ligación de ligandos, y
- 20 similares.

En una realización, la inhibición se determina *in vitro*. En una realización específica, la inhibición se evalúa mediante ensayos de fosforilación. Puede utilizarse cualquier ensayo de fosforilación adecuado. Por ejemplo, es posible emplear ensayos de autofosforilación de membranas, ensayos de autofosforilación de receptores en células intactas, y ELISAs. Véase, por ejemplo, Gazit et al., *J. Med. Chem.*, (1996) 39: 2170-2177, Chapter 18 en: *CURRENT*

25 *PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY* (Ausubel, et al., 2001).

Por otra parte, es posible emplear con éxito una variedad de metodologías basadas en ensayos en ensayos de detección sistemática para identificar y perfilar el carácter específico de los compuestos provistos en la presente. Las células útiles en tales ensayos incluyen células con formas de tipo salvaje o mutadas. En una realización, el tipo salvaje es una quinasa que no es constitutivamente activa, sino que se activa durante su dimerización. Por ejemplo,

30 la quinasa mutante FLT3 es constitutivamente activa por intermedio de mutaciones de duplicación tándem interna o mediante mutaciones de punto en el dominio de la activación. Las células adecuadas incluyen aquellas derivadas mediante el cultivo de células a partir de muestras de pacientes así como también células derivadas mediante la utilización de técnicas de biología molecular rutinarias, por ejemplo transducción retroviral, transfección, mutagénesis, etc. Las células dadas a título de ejemplo incluyen células Ba/F3 o células 32Dc13 transducidas con

35 por ejemplo constructos retrovirales MSCV, FLT3-ITD (Nelly et al., 2002); cepa de células Molm-13 y Molm-14 (Fusisaki Cell Center, Okayama, Japon); HL60 (AML-M3), AML 193 (AML-M5), KG-1, KG-1a, CRL-1873, CRL-9591, y THP-1 (American Tissue Culture Collection, Bethesda, MD); o cualquier línea de células cultivable derivada a partir un paciente con una enfermedad hematopoiético maligno.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente inhiben de manera significativa las tirosina quinasas receptoras. Una inhibición significativa de una actividad de tirosina quinasa receptora se refiere a una  $IC_{50}$  inferior o igual a 100  $\mu M$ . En una realización, el compuesto puede inhibir la actividad con una  $IC_{50}$  inferior o igual a 50  $\mu M$ ; en otra realización inferior o igual a 10  $\mu M$ , en otra realización inferior o igual a 1  $\mu M$ , inferior a 100 nM o inferior a 50 nM. Se prefieren las  $IC_{50}$  más bajas por cuanto la  $IC_{50}$  provee una indicación en cuanto a la efectividad del compuesto. Otros factores conocidos en la técnica, tales como la semivida del compuesto, su biodistribución y su toxicidad también deben ser tenidos en cuenta para usos terapéuticos. Tales factores pueden permitir que un

45 compuesto con una  $IC_{50}$  inferior tenga una eficacia *in vivo* mayor que un compuesto con una  $IC_{50}$  mayor. En una realización, un compuesto que inhibe la actividad se administra en una dosis en la cual la fosforilación efectiva de la tirosina, es decir, la  $IC_{50}$  es inferior a sus efectos tóxicos,  $LDC_{50}$ .

También es posible determinar la ligación del compuesto mediante visualización de pagos de proteínas de fusión expuestas sobre la superficie externa de la cabeza del fago, por ejemplo mediante un sistema de detección

50 sistémica de visualización de fagos, basado en afinidad, como se describe en: Fabian et al. (*Nat. Biotechnol.* 2005 23 (3): 329-38). En este enfoque se emplea un ensayo de ligación de competencia para determinar la afinidad relativa de un compuesto de interés con respecto a una proteína expresada como una proteína de fusión sobre la superficie del bacteriófago T7. El ensayo utiliza fagos etiquetados con una quinasa de interés y un cebo inmovilizado

55 que se combinan con el compuesto a ser sometido a ensayo. Un compuesto de ensayo que se liga a la quinasa directa o indirectamente compete con el cebo inmovilizado e impide la ligación de la quinasa, etiquetada con fago, al soporte sólido. Si el compuesto no se liga a la quinasa, el fago etiquetado puede ligarse al soporte sólido por intermedio de la interacción entre la quinasa y el cebo inmovilizado. Los resultados pueden ser leídos mediante la cuantificación de la cantidad de proteína de fusión ligada al soporte sólido, lo que puede llevarse a cabo sea

mediante ensayos de placa tradicionales sea mediante PCR cuantitativo (OPCR), utilizándose el genoma de fago como una plantilla.

### E. Métodos de uso de los compuestos y composiciones

5 En la presente también se proporcionan los métodos para usar en los compuestos y composiciones descritos, o sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables para el tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad o trastorno que está mediado o afectado de otro modo por medio de la actividad de proteína quinasa (ver, Krause y Van Etton, N Engl J Med (2005) 353(2):172-187, Blume-Jensen and Hunter, Nature (2001) 411(17): 355-365 y Plowman et al, DN&P, 7:334-330 (1994)). En consonancia con la descripción anterior, tales enfermedades o trastornos incluyen sin limitación:

10 1) carcinomas incluyen carcinomas mediados por K, adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma adenoescamosa, teratocarcinoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de cerebro, carcinoma craneano, glioblastoma que incluye glioblastoma mediado por PDGFR, glioblastoma multiforme, glioblastoma multiforme mediado por PDGFR, neuroblastoma, cáncer de laringe, neoplasias 2a y 2b endocrinas múltiples (MENS 2A y MENS 2B) que incluye MENS mediada por RET, cáncer de tiroides, que incluye carcinoma de tiroides medular esporádico y familiar, carcinoma de tiroides papilar, carcinoma de paratiroides que incluye cualquier carcinoma de tiroides mediada por RET, cáncer de tiroides folicular, cáncer de tiroides anaplásico, carcinoide bronquial, carcinoma de células en avena, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas que incluye cáncer de pulmón de células pequeñas mediadas por flt-3 y/o Kit, cáncer de estómago / gástrico, cáncer gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), que incluye GIST mediado por Kit y GIST mediado por PDGFR $\alpha$ , cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, carcinoma de células de los islotes, cáncer hepático/ de hígado, metástasis en el hígado, cáncer de vejiga, cáncer de células renales que incluye cáncer de células renales mediado por PDGFR, cánceres del tracto genitourinario, cáncer de ovario que incluye cáncer de ovario mediado por Kit y/o cáncer de ovarios mediado por PDGFR, cáncer de endometrio que incluye el cáncer endometrial mediado por CSF-1R, cáncer de cuello uterino, cáncer de mama que incluye cáncer de mama mediado por Flt-3 y/o PDGFR, cáncer de próstata como el cáncer de próstata mediado por Kit, tumores de células germinales que incluye tumores de células germinales mediados por Kit, seminomas que incluye seminomas mediados por Kit, disgerminomas que incluye disgerminoma mediado por Kit, melanoma que incluye melanoma mediado por PDGFR, metástasis en los huesos que incluyen metástasis de hueso medida por CSF-1R, tumores metastásicos, que incluyen tumores mediados por VEGFR, tumores estromáticos, tumor de angiogénesis, tumores mesodérmicos mixtos.

b) sarcomas que incluyen sarcomas mediados por PDGFR, osteosarcoma, sarcoma osteogénico, cáncer de hueso, glioma que incluye glioma mediado por PDGFR y/o mediado por CSF-1R, astrocitoma, tumores vasculares que incluyen tumores vasculares mediados por VEGFR, sarcoma de Kaposi, carcinosarcoma, hemangiosarcomas que incluyen hemangiosarcomas mediados por VEGFR<sup>3</sup>, linfangiosarcoma que incluyen linfangiosarcoma mediado por VEGFR<sup>3</sup>;

c) mieloma, leucemia, enfermedades mieloproliferativas, leucemia mielógena aguda (AML) que incluyen leucemia mielóide aguda mediada por CEFIR y/o mediada por flt-3 y/o mediada por Kit, leucemias mielógenas crónicas (CML), que incluyen leucemia mielóide crónica mediada por Flt-3 y/o mediada por PDGFR, leucemias mielodisplásica que incluyen leucemia mielodisplásica mediada por Flt-3, síndrome mielodisplásico, que incluyen síndrome mielodisplásico mediado por Flt-3 y/o mediado por Kit, síndrome hipereosinofílico idiopático (HES) que incluyen HES mediada por PDGFR, leucemia eosinofílica crónica (CEL), incluye que incluye CEL mediada por PDGFR, leucemia crónica mielomonocítica (LMMC), leucemia de mastocitos que incluye leucemia de mastocitos medida por Kit o mastocitosis sistémica que incluyen mastocitosis sistémica mediada por Kit, y

d) linfoma, enfermedades linfoproliferativo, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia linfoblástica aguda de células B, leucemia linfoblástica aguda de células T, leucemia de células citolíticas naturales (NK), linfoma de células B, linfoma de células T y linfoma de células citolíticas naturales (NK), cualquiera de los cuales puede ser mediada por Flt-3 y/o mediada por PDGFR, histiocitosis celular de Langerhans que incluye histiocitosis celular de Langerhans mediada por CSF-1R y mediada por flt-3, tumores de mastocitos y mastocitosis;

2) Enfermedades de proliferación no malignas; aterosclerosis que incluyen aterosclerosis mediada por PDGFR, restenosis después de angioplastia vascular, que incluye restenosis mediada por PDGFR, y trastornos fibroproliferativos tales como bronquiolitis obliterante y mielofibrosis idiopática, los cuales pueden estar mediados por PDGFR.

3) Enfermedades o trastornos inflamatorios relacionados con la disfunción inmunitaria, inmunodeficiencia, inmunomodulación, enfermedades autoinmunes, rechazo al trasplante de tejido, enfermedad de injerto contra huésped, cicatrización de heridas, enfermedades del riñón, esclerosis múltiple, tiroiditis, diabetes tipo 1, sarcoidosis, rinitis alérgica, enfermedades inflamatorias del intestino que incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (UC), lupus eritematoso sistémico (LES), artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, osteoporosis, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que incluyen cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente que están mediadas por flt3 y/o CSF-1R; y

4) Enfermedades infecciosas mediadas por patógenos virales o bacterianos o sepsis que incluye sepsis mediada por KIT.

5 También se proporcionan compuestos y composiciones provistos en la presente, o sus derivados farmacéuticamente aceptables para usar en los métodos de modular la actividad, o distribución subcelular de las quinasas en una célula, tejido u organismo completo.

Quinasas de gran interés, es decir, las que median una o más de las enfermedades o trastornos mencionados anteriormente, incluyen sin limitación las siguientes enzimas:

- 1) La subfamilia del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), que incluye PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , CSF-1R, Kit y Flt3;
- 10 2) La subfamilia del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que incluye VEGFR<sup>1</sup> (Flt1), VEGFR<sup>2</sup> (KDR o Flk1) y VEGFR<sup>3</sup> (Flt4):
- 3) La subfamilia del receptor de insulina (IR) que incluye receptor del factor de crecimiento tipo insulina (IGF-1R);
- 4) Ret;
- 5) La subfamilia de HER (EGFR);
- 15 6) La subfamilia de FGFR;
- 7) La subfamilia de HGFR (Met):
- 8) La subfamilia de proteína tirosina Ab1;
- 9) La subfamilia de Src, que incluye Src, Yes1, Fyn, Lyn, Lck, Blik, Hck, Fgr e Yrk
- 10) Frk, Btk, Csk, Abl, Syk, Fes, Fps, Fak, Jak y Ack, (y sus respectivas subfamilias);
- 20 11) una quinasa seleccionada del grupo que consiste en estéril 20, estéril 11 y estéril 7 derivada de próstata;
- 12) la subfamilia de cam quinasa (quinasas reguladas por calmodulina y quinasas relacionadas);
- 13) la subfamilia de AGG; y
- 14) la subfamilia de CMGC (cdk, map quinasa, glicógeno sintetasa quinasa y clk).

#### F. Terapia de combinación

25 Además, los expertos en la técnica entenderán que los compuestos, isómeros, y sus derivados farmacéuticamente aceptables proporcionados en la presente, que incluyen las composiciones y formulaciones farmacéuticas que contienen esos compuestos, se pueden usar en una amplia variedad de terapias de combinación para el tratamiento de las afecciones y enfermedades descritas anteriormente. Por lo tanto, también se contempla en la presente el

30 compuestos, isómeros, y sus derivados farmacéuticamente aceptables en combinación con otros agentes activos farmacéuticos para el tratamiento de la enfermedad/afección descrita en la presente.

En una realización, tales agentes farmacéuticos adicionales que incluyen sin limitación agentes anticáncer y agentes antiinflamatorios.

El compuesto o composición proporcionados en la presente, o sus derivados farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar simultáneamente, antes o después de la administración de uno o más de los agentes anteriores.

35 También se proporcionan las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto provisto en la presente o sus derivados farmacéuticamente aceptables, y uno o más de los agentes anteriores.

También se proporciona una terapia de combinación que trata o previene el inicio de los síntomas, o complicaciones asociados de cáncer y enfermedades y trastornos relacionados que comprenden la administración a un sujeto que lo necesita, de uno de los compuestos o composiciones relacionados descritos en la presente o sus derivados

40 farmacéuticamente aceptables con uno o más agentes anticáncer.

#### G. Preparación de los compuestos

Los materiales de partida en los ejemplos de síntesis proporcionados en la presente de fuentes comerciales o por medio de procedimientos de la literatura (por ejemplo, March Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, (1992) 4.<sup>a</sup> Ed; Interscience Wiley, Nueva York). Todos los compuestos disponibles en el comercio se

45 utilizaron sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. CDCl<sub>3</sub> (99,0% D, Cambridge Isotope Laboratories) se utilizó en todos los experimentos tal como se indica. Los espectros de resonancia magnética

nuclear protónica ( $^1\text{H}$ ) (RMN) se registraron en un espectrómetro de RMN Druker Avance 300 MHz. Los picos significativos se tabulan y normalmente incluyen: el número de protones, y la multiplicidad (s, singulete, d, doble; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete, br s singulete ancho). Los desplazamientos químicos se informan como partes por millón ( $\delta$ ) con relación a tetrametilsilano. Los espectros de masas de baja resolución (MS) se obtuvieron como espectros de masas de ionización por electroaspersión (ESI), que se registraron en un instrumento HPLC/MS Shimadzu utilizando condiciones de fase inversa (acetonitrilo / agua, 0,05% de ácido acético). La HPLC se llevó a cabo utilizando sistemas y columnas de HPLC Varian. La cromatografía ultrarrápida se realizó usando Merck Silica Gel 60 (malla 230-400) siguiendo el protocolo estándar (Still et al. (1978) J. Org. Chem. 43:2923).

Se entiende que en la descripción siguiente, las combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas son permisibles solo si tales contribuciones dan como resultado compuestos estables en condiciones estándar.

Los expertos en la técnica también apreciará que en el proceso que se describe a continuación, los grupos funcionales de compuestos intermedios pueden necesitar ser protegidos por grupos protectores adecuados. Tales grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen trialquilsililo o diarilalquilsililo (por ejemplo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropirano, bencilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidina incluyen t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen  $-\text{C}(\text{O})-\text{R}$  (donde R es alquilo, arilo o aralquilo), p-metoxibencilo, tritilo y similares. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o aralquilo.

Los grupos protectores se pueden añadir o eliminar de acuerdo con técnicas estándares, que son bien conocidas por los expertos en la técnica y que se describe en la presente. El uso de grupos protectores se describe en detalle en Green, T.W. y P.G.M. VVutz, Protective Groups in Organic Synthesis (1991), 2nd Ed., Wiley-interscience.

Un experto normal en la técnica podría determinar fácilmente cuales opciones son posibles para cada sustituyente para las condiciones de reacción de cada esquema. Por otra parte, los sustituyentes se seleccionan a partir de componentes tal como se indica en la presente memoria descriptiva y pueden estar unidos a los materiales de partida, productos intermedios, y/o productos finales de acuerdo con esquemas conocidos por los expertos en la técnica.

También será evidente que los compuestos proporcionados en la presente pueden existir como uno o más isómeros, es decir isómeros E/Z, enantiómeros y/o diastereómeros.

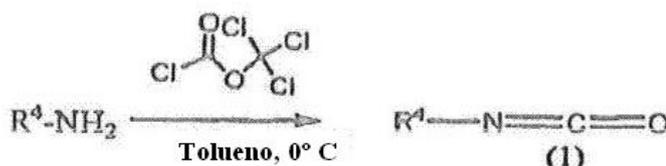
Los compuestos de fórmula (I) en general pueden prepararse como se ilustra en los siguientes esquemas, a menos que se indique lo contrario, los diversos sustituyentes  $\text{R}^1-\text{R}^3$ , X,  $\text{Z}^1$ ,  $\text{Z}^2$ ,  $\text{Z}^3$  y  $\text{R}^4$  son como se definen en la sección de Síntesis.

#### Esquemas y ejemplos de síntesis generales

Varias realizaciones se ilustran adicionalmente mediante los siguientes esquemas y ejemplos sintéticos, que no deben interpretarse como limitantes de ninguna manera. Los procedimientos experimentales para generar los datos mostrados se discuten en más detalle a continuación. Para todas las formulaciones de la presente, las dosis múltiples se pueden elaborar en forma proporcional como se conoce en la técnica. Los recubrimientos, capas y encapsulaciones se aplican de maneras convencionales utilizando el equipo habitual para estos propósitos.

El tema ha sido descrito de una manera ilustrativa, y se debe entender que la terminología utilizada se halla dentro de la naturaleza de descripción más que de limitación. Por lo tanto, los expertos en la técnica apreciarán que las condiciones tales como la elección de solvente, temperatura de reacción, volúmenes, tiempo de reacción pueden variar mientras que aún se producen los compuestos deseados. Además, los expertos en la técnica también apreciarán que muchos de los reactivos proporcionados en los siguientes ejemplos pueden estar sustituidos con otros reactivos adecuados. Ver, por ejemplo, Smith A March, Advanced Organic Chemistry, 5th ed. (2001).

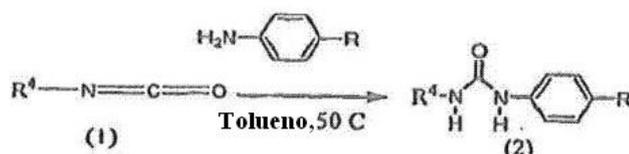
Síntesis general de derivados de urea – Esquema 1



Ciertas ureas se pueden formar a través de la creación de intermedios isocianato seguido por su reacción con derivados de anilina. La creación inicial del intermediario isocianato (1) se puede lograr mediante la reacción de la correspondiente amina derivada en tolueno seco a 0 °C mediante la adición gota a gota de clorofomato de

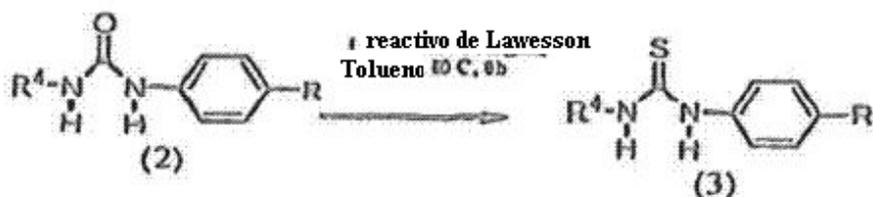
triclorometilo (1,1 eq). Típicamente, la reacción se agitó a 0 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. El solvente luego se puede eliminar y la mezcla resultante se recrystaliza en un sistema solvente adecuado, por ejemplo acetato de etilo.

- 5 El intermediario (1) luego puede reaccionar con un derivado de anilina apropiadamente sustituido para formar la urea correspondiente.



En general, el correspondiente derivado de isocianato (1) reacciona con una anilina apropiadamente sustituida (1 eq) disuelto en tolueno a una temperatura elevada. La reacción normalmente se deja agitar a 50 °C durante tres a seis horas. Después de completar la reacción, el solvente se elimina y la mezcla se purifica por HPLC.

- 10 Conversión de ureas a tioureas - Esquema 2



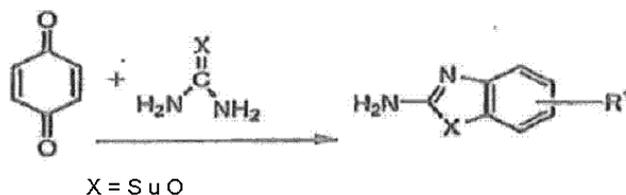
Las ureas pueden convertirse a tioureas por medio del uso del reactivo de Lawesson. En general, el reactivo de Lawesson se añade a la urea inicial en tolueno y la reacción se calienta a 100 °C durante 8 horas, luego se enfría, el solvente se elimina al vacío y la tiourea se purifica por HPLC.

- 15 Síntesis de ureas sustituidas –Esquema 3



- 20 Se pueden generar ureas N-sustituidas, con la condición de que R no contenga aminas primarias o secundarias reactivas. En general, una solución del correspondiente isocianato en dimetilacetamida se añade a una solución de un correspondiente derivado de N-alquilbencenamida, y la mezcla se calienta a 80 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade agua y la mezcla se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan en sulfato de magnesio y se evaporan. La purificación del producto se puede obtener por cromatografía flash (por ejemplo, por medio de gel de sílice, y usando hexanos, 0-50% de EtOAc como el sistema de solventes).

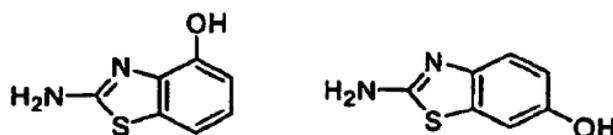
## Síntesis general de derivados de benzotiazol y benzoxazol - Esquema 4



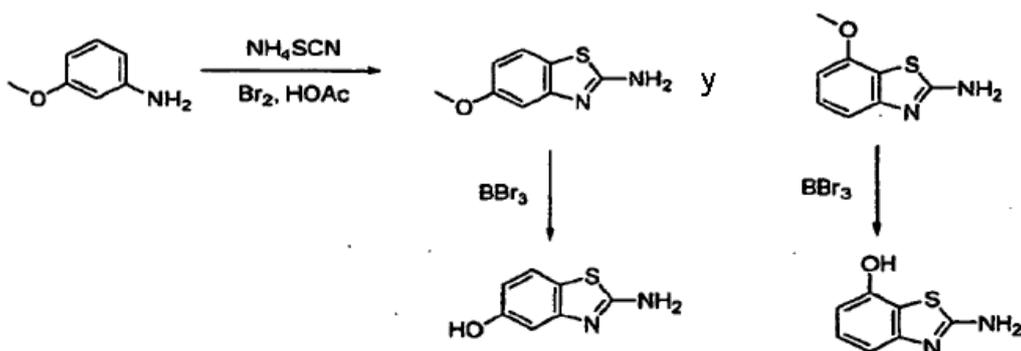
- 5 Los derivados 2-Amino-6-hidroxibenzo apropiados se pueden preparar de acuerdo con un procedimiento de la bibliografía ligeramente modificado por Lau y Gompf.; *J. Org. Chem.* 1970, 35, 4103-4108. En general, una solución agitada de tiourea o urea en una mezcla de etanol y ácido clorhídrico concentrado se añadió una solución de 1,4-benzoquinona en etanol caliente. La reacción normalmente se agia durante 24 horas a temperatura ambiente y luego se concentra a sequedad. El residuo se tritura con acetonitrilo caliente y el sólido resultante se filtró y secó. La base libre se obtiene por la disolución de la sal clorhidrato en agua, neutralización con acetato de sodio, y recolección del sólido por filtración. El compuesto resultante se usa a continuación el correspondiente derivado de bencilo.
- 10

## Síntesis general de isómeros de benzotiazol – Esquema 5

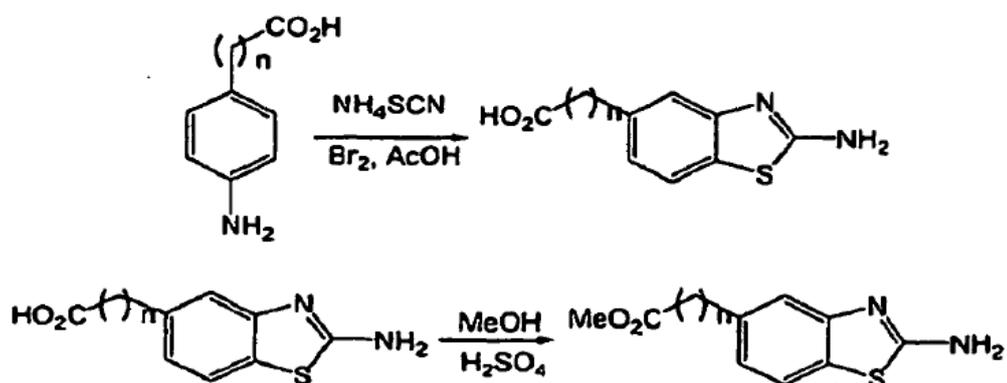
Dos isómeros de benzotiazol mostrados a continuación (2-amino-benzotiazol-5-ol y 2-amino-benzotiazol-6-ol) están disponibles en el comercio.



- 15 Los dos derivados que no están disponibles en el comercio (2-amino-benzotiazol-5-ol y 2-amino-benzotiazol-7-ol) se pueden obtener ciclización de 3-metoxianilina con cianato de amonio seguido por demetilación con tribromuro de boro como se describe en el siguiente esquema:



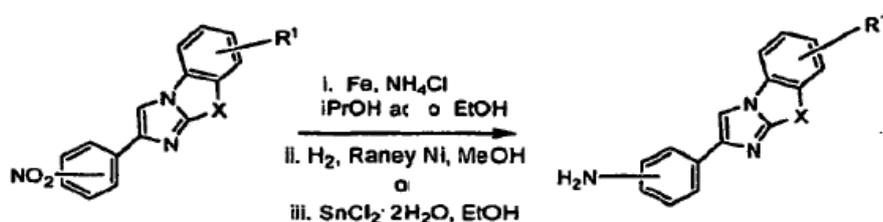
- 20 Las sustituciones de éster en el benzotiazol se pueden obtener por ciclación de ácido (4-amino)fenilacético con tiocianato de amonio seguido por metilación con la adición gota a gota de ácido sulfúrico concentrado en metanol como se describió a continuación:



## Síntesis general de derivados de bencilo – Esquema 6

5 El producto de la reacción de los esquemas 4 y 5 se hace reaccionar con 2'-bromo-4-nitroacetofenona disuelto en etanol y normalmente se calienta a reflujo durante la noche. La solución luego se enfría a 0 °C en un baño de agua helada y el producto se recolecta por filtración al vacío. Después de secar bajo al vacío con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, se puede aislar el producto.

## Etapa de reducción general – Esquema 7

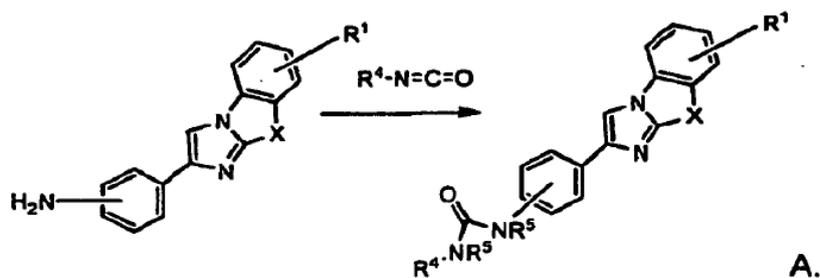


10 Cualquiera de las reacciones mediadas por metal de transición como se indica en i, ii o iii se puede usar para reducir el grupo nitro a la amina. Las reducciones mediadas por azufre o cualquier otros métodos de reducción conocidos por los expertos en la técnica se pueden usar para reducir el grupo nitro. Normalmente, el cloruro de amonio y polvo de hierro (I) se añaden a una suspensión del intermediario del Esquema 6 en un solvente apropiado (alcohol isopropílico/agua (3:1) o 70% de etanol), luego se calienta a reflujo durante 3 horas a toda la noche con agitación vigorosa. La mezcla resultante se filtra a través de celite, y la torta de filtración se lava con alcohol isopropílico caliente (150 ml). El filtrado se concentra, se vierte en bicarbonato de sodio saturado, y se extrae 3 veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan en MgSO<sub>4</sub> y se concentran para proporcionar el intermediario reducido.

15 En una secuencia de reacción alternativa donde el grupo R<sup>1</sup> se modifica en un grupo solubilizante en la etapa final, una suspensión del intermediario del Esquema 6 en etanol se puede mezclar con cloruro de estaño (iii) y se calienta a aproximadamente 95 °C toda la noche. La mezcla luego se diluye con agua, se ajusta el pH a aproximadamente pH 8 con NaHCO<sub>3</sub>, y se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan en MgSO<sub>4</sub> y se concentran para proporcionar el intermediario reducido.

20

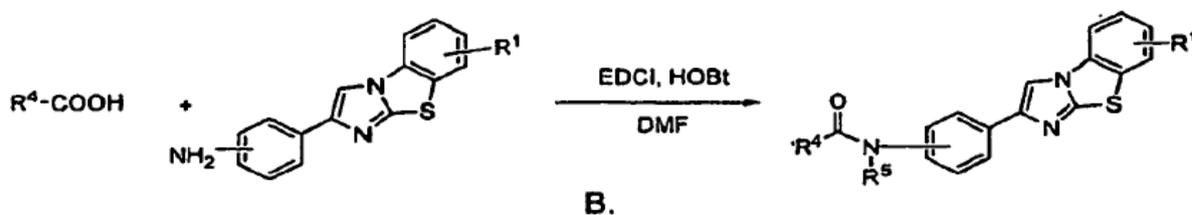
## Reacciones de acoplamiento generales – Esquema 8



25 A. Para formar la urea, una suspensión del intermediario anterior normalmente reacciona con un isocianato apropiado en tolueno o un solvente aprótico equivalente y se calienta a 40-120 °C durante la noche. La reacción se

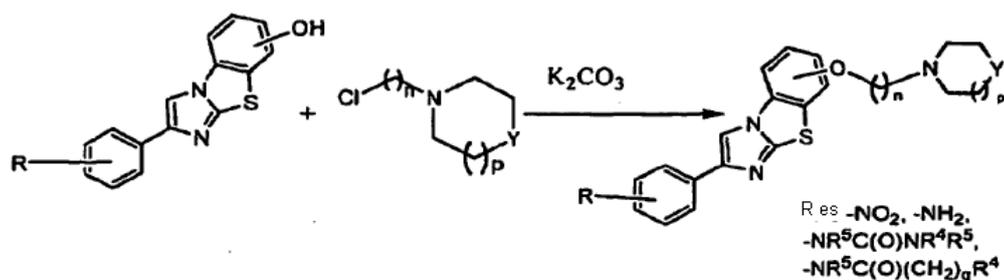
inactiva vertiendo en una mezcla de cloruro de metileno y agua que contienen un poco de MeOH y se neutraliza con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase acuosa se extrae dos veces con cloruro de metileno, los extractos orgánicos combinados se secan en  $\text{MgSO}_4$  y se filtran. El filtrado se concentra y se añade éter etílico para precipitar el producto. El precipitado se recolecta por filtración, se lava con éter etílico y se seca al vacío para proporcionar la base libre.

5



B. Para formar las fenilamidas mostradas anteriormente, en general, un ácido carboxílico apropiadamente sustituido reacciona en condiciones de HOBt (hidrato de 1-hidroxibenzotriazol) y EDCI (clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida) en DMF anhidro con la benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il-fenilamina apropiadamente sustituida.

10 Síntesis de derivados de éter - Esquema 9



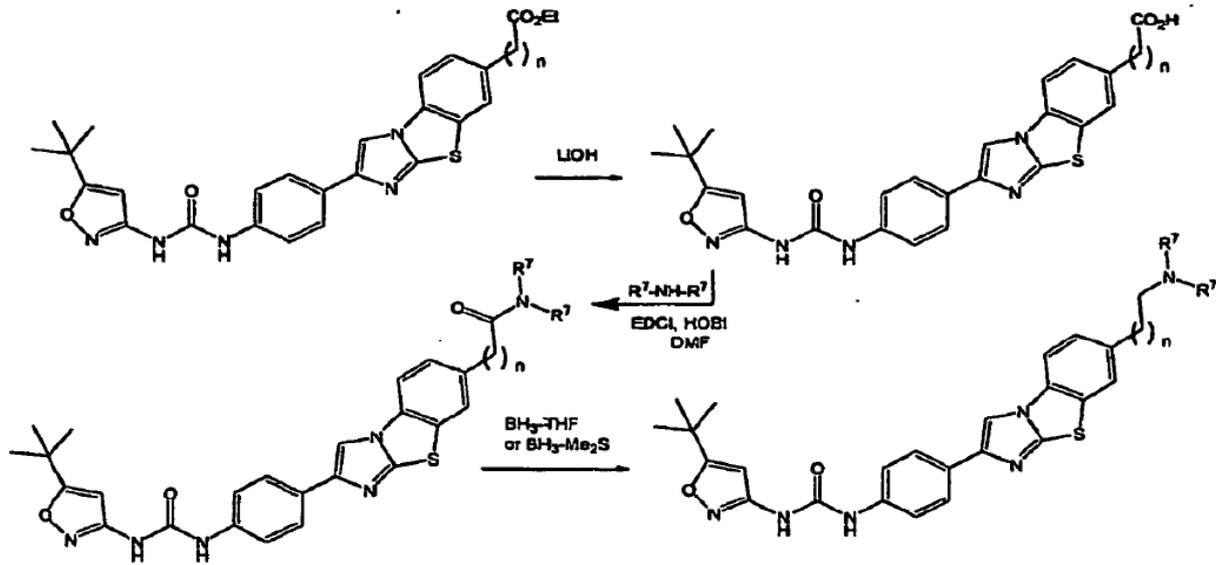
En general el derivado bencilo reacciona con el derivado cloroalquilo apropiado en DMF seco. A esta mezcla se añade carbonato de potasio y opcionalmente yoduro de tetrabutilamonio. La suspensión luego se calienta a 80-90 °C durante 5 a 8 horas o hasta que la reacción se completa determinado por LCMS. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se vierte en agua, y se deja decantar durante 1-3 horas. El precipitado resultante se recolecta por filtración al vacío y se seca al vacío. El intermediario resultante después de la reducción luego se puede acoplar a un derivado de urea o amida ilustrado en el Esquema 7 o 8. En una secuencia de síntesis alternativa, esta derivación ocurre después de la etapa de acoplamiento para formar la urea o amida.

15

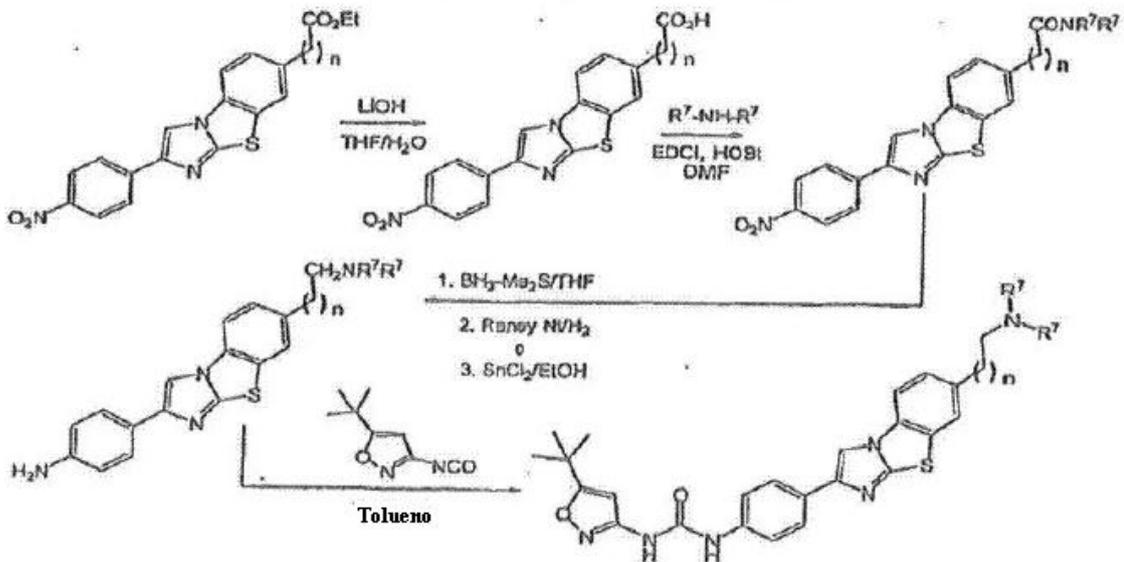
Esquema general para la adición de sustituyentes de cadenas carbonadas - Esquema 10

20 La longitud de la cadena carbonada del sustituyente sobre la porción benzo del anillo imidazobenzotiazol se puede ajustar por medio del ácido 4-aminofenilcarboxílico apropiado en la etapa de la formación de benzotiazol (Esquema 5). Después de la segunda etapa de ciclación con 2'-bromo-4-nitroacetofenona (Esquema 6), reducción del grupo nitro (Esquema 7) y acoplamiento para formar la amida o urea (Esquema 8), el intermediario resultante puede reaccionar con una amina para producir los análogos de amida como se muestra a continuación, que luego se puede reducir a los análogos de amina.

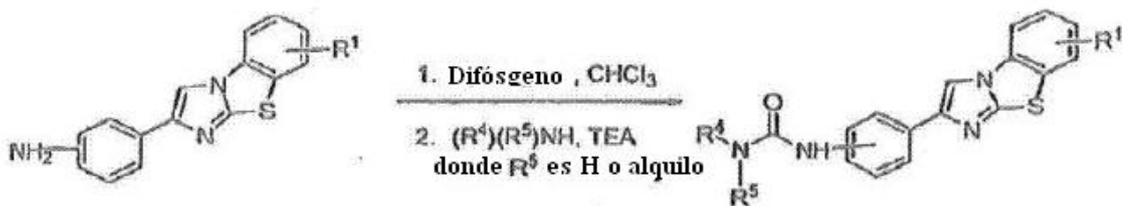
25



5 En forma alternativa, en el momento de la síntesis de acetato de [2-(4-nitro-fenil)-imidazo[2,1b][1,3]benzotiazol-7-ilo] que se muestra a continuación, la suspensión de acetato puede reaccionar con hidróxido de litio, luego reacciona con la amina para formar un análogo de amida, se reduce con cualquier agente de reductor tal como dimetilsulfuro de borano para proporcionar un sustituyente alquilamina y se acopla finalmente con el isocianato apropiado para producir la urea.



Esquema general para derivados de urea alternativos



Para introducir variaciones en la posición R<sup>4</sup>, se pueden preparar ureas de la siguiente manera: un benzo[d]imidazo[2.1-b]tiazol-2-ill-fenilamina (1 eq.) apropiadamente sustituido se disuelve en 10 ml de solvente aprótico (por ejemplo, CHCl<sub>3</sub> anhidro) y se enfría a 0 °C. Se añade difosgeno o cualquier fosgeno equivalente (1,5 eq) y la mezcla se agita durante 3 h mientras que se deja calentar a temperatura ambiente. Después de la evaporación del solvente bajo vacío a 20 °C, el residuo se disuelve en 10 mm de THF anhidro, y se añaden 1,4 eq de amina y la mezcla se agita entre 25 °C -125 °C toda la noche. El solvente se evapora bajo vacío y el producto bruto se purifica por HPLC.

Preparación de 3-isocianato-5-ter-butil oxazol a partir de 3-amino-5-ter-butil isoxazol - Esquema 11



10 Se enfría 3-amino-5-ter-butil isoxazol en tolueno y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 20 °C. Cuando la temperatura alcanza < 10 °C, se añade trifósgeno en una porción. El enfriamiento continúa a < -20 °C. Se añade trietilamina en tolueno gota a gota durante 60 minutos a -20 °C a -15 °C. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a -20 °C a -15 °C después de completar la adición. La reacción se controla por TLC: TLC debe indicar ~ 80% de formación de isocianato.

15 En ciertas realizaciones, las sales ácidas de los compuestos provistos en la presente se pueden preparar por la adición de ácido, que incluye el exceso de ácido, a la base libre preparada como se describe en la presente.

Se entiende que la precedente descripción detallada y los dibujos acompañantes son solo meramente ilustrativos, y no se toman como limitaciones bajo el alcance del presente tema. Varios cambios y modificaciones en las realizaciones descritas serán evidentes para los expertos en la técnica.

#### Ejemplos

20 Ejemplo 1: Preparación de N-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-N'-imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-fenil)urea (Compuesto A1)

A. Para preparar el intermediario 2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol, 2-aminobenzotiazol (751 mg, 5 mmol) y 2-bromo-4'-nitroacetofenona (122 g, 5 mmol) se disolvieron en etanol y se calentaron a reflujo durante la noche. La solución luego se enfrió a temperatura ambiente durante 24 horas. El precipitado recolectó por filtración, se lavó con metanol y se secó al vacío.

25 B. Para preparar el 2-(4-amino-fenil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol, el intermediario de la etapa A (420 mg, 1,5 mmol) se preparó como una suspensión en alcohol isopropílico, y a este se añadió polvo de hierro (419 mg, 7,6 mmol). La suspensión se calentó a reflujo durante la noche con agitación vigorosa. La terminación de la reacción se confirmó por LCMS. Se añadió HCl 1 N a la mezcla y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado se recolectó por filtración y se lavó con varios volúmenes de metanol para disolver todo material orgánico. Los filtrados se evaporaron y destilaron azeotrópicamente con tolueno. El aceite resultante se añadió a solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> fría (20 ml) y se sometió a sonicación. La suspensión se diluyó con tolueno y se destiló azeotrópicamente. El residuo resultante se trituró con CHCl<sub>3</sub>, y el precipitado se filtró y lavó con CHCl<sub>3</sub>. Los filtrados se concentraron y purificaron por medio de cromatografía flash (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 5% de MeOH/ 0,5% de Et<sub>3</sub>N).

35 C. Para preparar el compuesto del título, una suspensión del intermediario de la Etapa B (133 mg, 0,5 mmol) y 5-ter-butilisoxazol-3-isocianato (83 mg, 0,5 Mmol) en cloruro de metileno se calentó a 90 °C durante dos horas. La suspensión resultante se concentró y purificó por medio de cromatografía flash (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,65 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,65 (t, 1 H), 7,0 (d, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,4 (t, 1H), 6,55 (s, 1H), 1,3 (a, 9H); LC-MS (ESI) 432 (M+H)<sup>+</sup>

40 D. Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 2-aminobenzotiazoles por ciclación con 2-bromo-4'-nitroacetofenona, seguido por la reducción y acoplamiento con isocianato de isoxazol en las condiciones de reacción descritas en las Etapas B y C.

1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-[4-(7-fluoro-benzo[d]imidazol[2,1-b]tiazol-2-il)-fenil]-urea; LC-MS (ESI) 450 (M+H)<sup>+</sup>; [Compuesto A2]

45 1-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-3-[4-(7-metil-benzo[d]imidazol[2,1-b]tiazol-2-il)-fenil]-urea; (ESI) 445 (M+H)<sup>+</sup>; [Compuesto A3]

1-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-3-[4-(7-hidroxi-benzo[d]imidazol[2,1-b]tiazol-2-il)-fenil]-urea; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) 10,0 (s, 1H), 9,6 (s, 1H); 8,9 (s, 1 H); 8,6 (s, 1H); 7,9 (m, 3H); 7,6 (m, 2H); 7,4 (s, 1H); 6,7 (s 1H); 1,4 (s. 9H); y [Compuesto A4]

1-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-3-[4-(7-metoxi-benzo[d]imidazol[2,1-b]tiazol-2-il)-fenil]-urea; <sup>1</sup>H RMN (metanol-d<sub>4</sub>) 8,3 (s, 1H); 7,8 (d, 3H); 7,5 (m, 4H), 7,2 (d, 1H); 6,4 (s, 1H); 3,8 (s, 3H); 1,4 (s, 9H). [Compuesto A5]

Ejemplo 2: preparación de 1-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-3-[4-(7-morfolin-4-il-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol,2-il-fenil]-urea; [Compuesto A5]

- A. Preparación, del intermediario 6-morfolin-4-il-benzotiazol-2-amina: A una solución de 4-N-morfolinmoanilina (1,78 g, 10 mmol) en ácido acético (20 ml) se añadió  $\text{NH}_4\text{SCN}$  (2,28 g, 30 mmol) en cantidades pequeñas varias veces. Después de agitar la mezcla durante 30 minutos, se añadió una solución de bromo en ácido acético (1,6 g en 5 ml) a la mezcla y se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla luego se calentó a 90 °C durante 30 minutos, y luego se enfrió y neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado, y luego se extrajo tres veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas combinadas se secaron en  $\text{MgSO}_4$  y concentraron a sequedad. Al residuo se añadieron 30 ml de HCl al 10% y se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado para proporcionar un sólido marrón (1,541 g, 66%).
- 5 B. Preparación del intermediario 7-morfolin-4-il-2-(4-nitro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol: Una mezcla del intermediario de la Etapa A (0,300 g, 1,27 mmol) y 2-bromo-4'-nitroacetofenona (0,341 g, 1,4 mmol) se combinó en etanol (10 ml) y se calentó a a reflujo durante la noche. La reacción se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró y se purificó por cromatografía flash en  $\text{SiO}_2$  usando 0-100% de acetato de etilo/hexano para proporcionar un sólido marrón (0,211 g, 44%).
- 10 C. Preparación de 4-(7-morfolin-4-il-imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il)fenilamina: Una mezcla del intermediario de la Etapa B (0,200 g, 0,53 mmol) y  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (0,600 g, 2,65 mmol) en etanol (10 ml) se calentó a 95 °C toda la noche. La terminación de la reacción se confirmó por LCMS. La mezcla se vertió en 40 ml de agua y el pH se ajustó a 8 usando  $\text{NaHCO}_3$  saturado, y luego se extrajo tres veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas combinadas se secaron en  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en  $\text{SiO}_2$  usando metanol/acetato de etilo como eluyentes para proporcionar el intermediario reducido (0,112 g, 01%).
- 15 D. Preparación del compuesto del título: A una suspensión del intermediario en la Etapa B (0,110 g, 0,3 mmol) se añadió 5-(ter-butil)-isoxazol-3-isocianato (0,052 g, 0,3 mmol) en THF (10 ml) y se calentó a reflujo durante la noche. La terminación de la reacción se confirmó por LCMS. Después de la eliminación del THF, el residuo se purificó por cromatografía flash en  $\text{SiO}_2$  usando metanol/acetato de etilo como eluyentes para proporcionar el compuesto del título como un sólido (0,042 g, 27%);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,3 (br, 1H), 7,84 (d y s, 3H), 7,60 (d, 2H), 7,50 (d y s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,84 (s, 1H), 3,19 (t, 4H), 3,19 (t, 4H), 1,36 (s, 9H).
- 20 E. 1-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-3-[4-(7-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il)-fenil]-urea se preparó de una manera similar a las Etapas A-D, excepto que en la Etapa A, 6-morfolin-4-ilbenzotiazol-2-ilamina se sustituyó con 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3-benzotiazol-2-amina.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,3 (br, 1H), 7,84 (d y s, 3H), 7,59 (br, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 5,86 (s, 1H), 3,250 (t, 4H), 2,62 (t, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,36 (s, 9H). [Compuesto A7]

Ejemplo 3: Preparación de N-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-N'-4-(7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b]tiazol,2-il-fenil)-urea; [Compuesto B1]

- A. El intermediario 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ol se preparó de acuerdo con un procedimiento ligeramente modificado de la bibliografía por Lau y Gompf: *J. Org. Chem.* 1970, 35, 4103-4108. A una solución agitada de tiourea (7,6 g, 0,10 mol) en una mezcla de 200 ml de etanol y 9 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadió una solución de 1,4-benzoquinona (21,6 g, 0,20 mol) en 400 ml de etanol caliente. La reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente y luego se concentró a sequedad. El residuo se trituroó con acetonitrilo caliente y el sólido resultante se filtró y secó.
- 35 La base libre se obtuvo por la disolución de sal clorhidrato en agua, neutralización con acetato de sodio, y recolección del sólido por filtración. El producto (2-amino-1,3-benzotiazol-6-ol) se obtuvo como un sólido oscuro que se purificaron por LCMS (M+H = 167) y RMN. Rendimiento: 13,0 g (78 %). ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,6 (m, 2H), 6,6 (d, 1H).
- 40 B. Para preparar el intermediario 2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-ol, 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ol, (20,0 g, 0,12 mol) y 2-bromo-4-nitroacetofenona (29,3 g, 0,12 mol) se disolvieron en 600 ml de etanol y se calentó a reflujo durante la noche. La solución luego se enfrió a 0 °C en un Baño de agua-hielo y el producto se recolectó por filtración al vacío. Después de secar bajo vacío con  $\text{P}_2\text{O}_5$ , el intermediario (2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-ol) se aisló como un sólido amarillo. Rendimiento: 17,0 g (46 %) RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,3 (d, 2H), 8,1 (d, 2H), 7,8 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 6,9 (d, 1H).
- 45 C. Para obtener el intermediario 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-nitro-fenil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol: 2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-ol, (3,00 g, 9,6 mmol) se suspendió en 100 ml de DMF seco. A esta mezcla se añadió carbonato de potasio (4,15 g, 30 mmol, 3 eq), clorhidrato de cloroetilmorfolina (4,65 g, 25 mmol, 2,5 eq) y opcionalmente yoduro de tetrabutilamonio (7,39 g, 2 mmol). La suspensión luego se calentó a 90 °C durante 5 horas o hasta completar por LCMS. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en 800 ml de agua, y se dejó decantar durante 1 hora. El precipitado resultante se recolectó por filtración al vacío y se secó al vacío. El intermediario, (7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-nitro-fenil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol) se obtuvo sin purificación adicional. Rendimiento: 3,87 g (96 %) RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,97 (s, 1H), 8,30 (d, 2H), 8,0 (d, 2H), 7,9 (dl, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,2 (d, 1H), 4,1 (t, 2H), 5,6 (m, 4H), 2,7 (t, 2H).
- 50
- 55

D. Para obtener el intermediario 7-(2-morfolin-il-etoxi)-2-(4-nitro-fenil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol: A una suspensión del 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-nitro-fenil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol (3,87 g, 9,1 mmol) en 100 ml de alcohol isopropílico/agua (3:1) se añadió cloruro de amonio (2,00 g, 36,4 mmol) y polvo de hierro (5,04 g, 80,1 mmol). La suspensión se calentó a reflujo toda la noche con agitación vigorosa, la terminación de la reacción se confirmó por LCMS. La mezcla se filtró a través de Celite, y la torta de filtración se lavó con alcohol isopropílico caliente. (150 ml). El filtrado se concentró a aproximadamente 1/3 del volumen original, se vertió en bicarbonato de sodio saturado, y se extrajo 3 veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron en MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para proporcionar el producto como un sólido anaranjado que contiene una pequeña cantidad (4-6 %) del material inicial. (Rendimiento: 2,75 g, 54 %). Se puede usar etanol/agua 80% en el lugar de alcohol isopropílico/agua en tal caso la reacción está prácticamente completa después de 3,5 horas y se observan solo trazas del material inicial en el producto obtenido. RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,4 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,1 (d, 1H), 6,6 (d, 2H), 4,1 (t, 2H), 3,6 (m, 4H), 2,7 (t, 2H).

E. Una suspensión del 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-amino-fenil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol (4,05 g, 10,3 mmol) y 5-ter-butilisoxazol-3-isocianato (1,994 g, 12 mmol) en tolueno se calentó a 120 °C toda la noche. La reacción se inactivó al verter en una mezcla de cloruro de metileno y agua que contiene un poco de metanol y se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno, los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO<sub>4</sub> y se filtraron. El filtrado se concentró a aproximadamente 20 ml de volumen y se añadió éter etílico lo que produjo la formación de un sólido. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con éter etílico, y se secó al vacío para proporcionar la base libre. Rendimiento: 2,342 g (41 %) RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,6 (br, 1H), 8,9 (br, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,18 (dd, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,59 (t, 4H), 3,36 (superposición, 4H), 2,72 (t, 2H), 1,30 (s, 9H). RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,3 (br, 1H), 7,84 (m, 4H), 7,59 (d, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,76 (t, 4H), 2,84 (t, 2H), 2,61 (t, 4H), 1,37 (s, 9H).

F. Para la preparación de la sal clorhidrato, clorhidrato de N-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-N'-(4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil)urea, la base libre se disolvió en una mezcla de 20 ml de cloruro de metileno y 1 ml de metanol. Una solución de HCl 1,0 M en éter etílico (1,1 eq.) se añadió gota a gota, seguido por la adición de éter etílico. El precipitado se recolectó por filtración o centrifugación y se lavó con éter etílico para proporcionar la sal clorhidrato. Rendimiento: 2,44 g (98 %) RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 110 (br, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,53 (d, 2H), 7,26 (dd, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,50 (t, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,81 (t, 2H), 3,6 (superposición, 4H), 3,23 (m, 2H), 1,30 (s, 9H).

G. En forma alternativa, el Compuesto B1 se puede obtener tomando el intermediario del Ejemplo 48 y haciéndolo reaccionar con clorhidrato de cloroetil morfolina en las condiciones descritas en la Etapa C.

H. Clorhidrato de N-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-N'-(4-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil)urea, un compuesto que tiene la fórmula general (I) donde R<sup>1</sup> están sustituido en la posición 5 del anillo tricíclico, se preparó de la manera descrita en las Etapas A-F pero usando el producto de ciclación 2-amino-benzotiazol-4-ol con 2-bromo-4'-nitroacetofenona en la Etapa A. 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,6 (br, 1H), 9,78 (br, 1H), 9,56 (br, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,79 (t, 2H), 3,87 (m, 6H), 3,60 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 1,30 (s, 9H); LC-MS: ESI 561 (M+H): [Compuesto B11]

I. Clorhidrato de N-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-N'-(4-[6-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil)urea (Compuesto B12) también se preparó mediante la preparación en primer lugar del material inicial de benzotiazol, 5 metoxi-benzotiazol-2-il-amina:

Para preparar el material inicial 5-metoxi-benzotiazol-2-ilamina: A una suspensión del (3-metoxi-fenil)-tiourea (1,822 g, 10 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de bromo (1,76 g, 11 mmol) en 10 ml de triclorometano durante un período de treinta minutos. La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente luego se calentó a 3 horas a reflujo durante una hora. El precipitado se filtró y se lavó con diclorometano. El sólido se suspendió en NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El extracto se secó en MgSO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar un sólido blanco (1,716 g, 95%),

Para preparar el 2-amino-benzotiazol-5-ol: Una suspensión del 5-metoxi-benzotiazol-2-ilamina en 10 ml de BrH 48%/H<sub>2</sub>O se calentó a 105 °C en un baño de aceite durante 10 horas. Después de que la reacción se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recolectó por filtración y se lavó con acetona. El filtrado se suspendió en NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El extracto se secó en MgSO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar un sólido blanco (0,986 g, 63%).

Clorhidrato de N-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-N'-(4-[6-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil)urea 2-amino-benzotiazol-5-ol de la etapa previa y siguiendo el método descrito en 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,1 (br, 1H), 9,69 (br, 1H), 9,28 (br, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,79 (d y s, 3H), 7,56 (d, 2H), 7,13 (dd, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,56 (t, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 1,31 (s, 9H); LC-MS: ESI 561 (M+4-1)4. [Compuesto B12]

J. N-(5-ter-butylisoxazol-3-il)-N'-{3-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b]](1,3)benzotiazol-2-ilfenil)urea se preparó de una manera descrita en las Etapas A-E, pero en la 2-bromo-3'-nitroacetofenona se reemplazó con 2-bromo-4-nitroacetofenona en la Etapa B; 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11:1 (br, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,27 (dd, 1H), 6,55 (s, 1 H), 4,51 (t, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,24 (m, 2H), 1,31 (s, 9H); LC-MS ESI: MN+ 561. [Compuesto B13]

K. Éster etílico del ácido 2-{3-[3-(5-ter-butyl-isoxazol-3-il)-ureid]fenil}-imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-carboxílico se preparó de una manera descrita en las Etapas A E, pero en que la Etapa 13 se lleva a cabo de la siguiente manera: Una mezcla de éster etílico del ácido 2-amino-benzotiazol-6-carboxílico (0,889 g, 4 mmol) y 2-bromo-3'-nitroacetofenona (1,220 g, 5 mmol) en DME (16 15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la eliminación de DME, se añadió 2-metoxietanol y se calentó a 140 °C durante 4 horas. Se formó un sólido amarillo, que se filtró, se lavó con etanol y éter dietílico y se secó al vacío (0,964 g, 66%); 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,60 (s, 1H), 0,96 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,14 (s, 3H), 7,52 (dd, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,39 (t, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,36 (q, 21-9, 1,36 (t, 3H), 1,31 (s, 9H); LC-MS ESI MH\* 504. [Compuesto B14]

Ejemplo 4: Preparación de 1-(5-ter-butyl-isoxazol-3-il)-3,-{4-[7-(2-dietilamino-etoxi)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]fenil)urea [Compuesto B2]

A. A una suspensión del intermediario 2-(4-nitrofenil)imidazo-[2,1b][1,3]benzotiazol-7-ol del Ejemplo 3B (2,24 g, 7,2 mmol) en etanol (40 ml) se añadió SnCl<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (7,90 g, 35 mmol) y se calentó a reflujo. Se añadió HCl concentrado a la mezcla de reacción y el precipitado se formó gradualmente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 horas y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La solución se vertió en hielo y se neutralizó con 10% de NaOH y se ajustó aproximadamente a a pH 6. La fase orgánica se extrajo tres veces con acetato de etilo (80 ml x 3). Los extractos se secaron en MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para proporcionar un sólido amarillo. (1,621 g, 80%).

B. A una suspensión del intermediario de la Etapa A (1,00 g, 3,55 mmol) en THF (20 ml) se añadió 5-ter-butylisoxazol-3-isocianato (0,650 g, 3,9 mmol) y se calentó a reflujo durante la noche en un baño de aceite a 90 °C. La terminación de la reacción se verificó por LC-MS. El solvente se eliminó y la mezcla resultante se disolvió en metanol que se eliminó para proporcionar el segundo intermediario como un sólido (1,103 g, 69%)

C. A una solución de 1-(5-ter-butyl-isoxazol-3-il)-3-{4-(7-hidroxi-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il)-fenil}-urea (0,25 g, 0,56 mmol) de la Etapa B, 2-dietilaminoetanol (0,094 g, 0,8 mmol), y trifetilfosfina (0,168, 0,8 mmol) en THF (6 ml) se añadió en gotas una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (0,162 g, 0,8 mmol) en THF (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después de que el solvente se evaporó, el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna C18 que eluye con MeCN/H<sub>2</sub>O que contiene 0,05% de AcOH). Las fracciones apropiadas se combinaron, neutralizaron con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos se secaron en MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para proporcionar el producto como sólido. 1H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,3 (br, 1H), 8,3 (br, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,81 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,0 (dd, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,09 (t, 2H), 2,91 (t, 2H), 2,67 (q, 4H), 1,37 (s, 9H), 1,07 (t, 6H).

D. La base libre de la Etapa C (0,020 g) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 ml) y a la solución se añadió gota a gota HCl 1,0 M/dioxano. Se formó un sólido y el solvente se eliminó para proporcionar la sal clorhidrato (0,020 g). 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,1 (br, 1H), 9,67 (br, 1H), 9,24 (br, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,76 (d y s, 3H), 7,54 (d, 2H), 7,24 (dd, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,44 (t, 2H), 3,24 (m, 6H), 1,29 (s, 9H), 1,24 (t, 6H).

E. Secuencia de reacción alternativa para el Compuesto B2: A una suspensión del intermediario 2-(4-Nitrofenil)imidazo[2,1b][1,3]benzotiazol-7-ol del Ejemplo 3B (1,00 g, 3,2 mmol) en DMF (15 ml) se añadió carbonato de potasio (1,38 g, 10 mmol) y clorhidrato de (2-cloro-etil)dietilamina (0,826 g, 4,8 mmol) se calentó a 80 °C toda la noche. La terminación de la reacción se confirmó por LC-MS. Se añadieron 80 ml de agua a la mezcla, se filtró y se lavó con agua y éter dietílico para proporcionar el primer intermediario como un sólido amarillo. El intermediario sólido amarillo se movió a un matraz, y se añadieron cloruro de amonio (0,513 g, 9,6 mmol) y 80% de etanol (30 ml) y la mezcla se calentó a reflujo a 100 °C, en este momento se añadió polvo de hierro (1,787 g, 32 mmol) y la mezcla continuó en reflujo a 100 °C durante 3 horas. La terminación de la reacción se confirmó por LC-MS. Se añadió etanol (30 ml) a la mezcla y se calentó. El precipitado se filtró y se lavó con etanol caliente. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado a la solución y la fase orgánica se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secó en MgSO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar el segundo intermediario como un sólido (1,089 g). Una suspensión de este segundo intermediario (1,08 g, 2,8 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió 5-ter-butylisoxazol-3-isocianato (0,605 g, 3,64 mmol) y la reacción se calentó a 120 °C toda la noche. La reacción se inactivó con CH<sub>2</sub>C12 y agua con metanol, y se alcalinizó con NaHCO<sub>3</sub> saturado a un pH de aproximadamente 8. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron en MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para proporcionar el producto final [Compuesto B2]. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna C18 que eluye con 35-65% de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O que contienen 0,05% de AcOH). Las fracciones apropiadas se combinaron, se eliminó el acetonitrilo y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos se secaron en MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para proporcionar un sólido blanco (0,894 g).

F. los siguientes compuestos se prepararon de la manera descrita en las Etapas A-D:

Clorhidrato de 1-(5-ter-butyl-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzo[d]imidazo[2,1-b]-tiazol-2-il]fenil}-urea; 1H RMN (CDC13)  $\delta$  9,3 (br, 1H), 8,9 (br, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,82 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,1 (dd, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,15 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,53 (t, 4H), 1,63 (m, 4H), 1,5 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), [Compuesto B3]

5 Clorhidrato de 1-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-3-(4-(7-(2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il)-fenil)-urea: 1H RMN (CDC13)  $\delta$  9,3 (br, 1H), 7,85 (s, 1H); 7,81 (d, 2H). 7,75 (br, 1H), 7,59 (di 2H), 7,48 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,0 (dd, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,16 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,65 (br, 4H), 2,5 (br, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), [Compuesto B4]

Ejemplo 5: Preparación de 2-(4-{3-[5-ter-butyl-isoxazol-3-il]-ureido)-fenil-benzo[d]imidazo[2,1-b]-tiazol-7-il éster del ácido (2R)-2-amino-3-metil-butírico [compuesto B5]

10 A. El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 3, pero en que la urea fenólica (0,125 g, 0,3 mmoles) se disolvió en DMF anhidro (3 ml). A esta solución se añadió carbonato de potasio (0,082 g, 0,6 mmoles) y Boc-L-valina N-hidrosuccinimida (0,6 mmoles). La solución se agitó toda la noche a temperatura ambiente y luego se concentró a sequedad. El sólido resultante se purificó usando HPLC en las fracciones apropiadas recolectadas. Estas se concentraron a sequedad, y el sólido resultante se disolvió en metanol, y la solución se trató con HCl 4 M en dioxano (2 ml). Cuando la escisión del grupo protector Boc se completó de acuerdo con la espectroscopia de masa, la solución se concentró a sequedad. El sólido se disolvió de nuevo en un volumen mínimo de metanol, y el clorhidrato precipitó por la adición del éter etílico. RMN (DMSO- $d_6$ ) 8,2 (s, 1H); 7,8 (s, 1H); 7,7 (d, 1H); 7,6 (d, 2H); 7,5 (s, 2H); 7,4 (s, 1H); 7,2 (d, 2H); 6,6 (s, 1H); 6,3 (s, 1H); 4,2 (s, 1H); 2,2 (m, 1H); 1,3 (s, OH); 1,0 (m, 0 H). LC-MS: ESI 582 (M+H+).

20 B. de una manera similar a la etapa A, 2-(4-{3-5-ter-butyl-isoxazol-3-il)-ureido)-fenil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il éster del ácido (2S)-pirrolidin-2-carboxílico se obtuvo usando Boc-L-prolina Nhidroxisuccinimida; LC-MS: ESI 545 (M+H)+. [Compuesto B6]

Ejemplo 6: preparación de clorhidrato de 1-(5-ter-butyl-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(3-Morfolin-4-il-propoxi)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil}-urea [compuesto B7]

25 A. El compuesto del título se preparó de la manera descrita en el Ejemplo 4A-D, pero en el que el 2-dietilamina-etanol se reemplazó con 3-morfolin-4-il-propan-1-ol en la etapa C. 1H RMN (CDC13)  $\delta$  9,35 (br, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,74 (t, 4H), 2,53 (m, 6H), 2,01 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), LC-MS: ESI 575 (M+H)+.

30 Ejemplo 7: Preparación de 1-(5-ter-butyl-isoxazol-3-il)-3-(4-{7-[3-(4-metansulfonil-piperazin-1-il)-propoxi]-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il)-fenil}-urea. [compuesto B10]

35 A. Para preparar el intermediario 7-(3-cloro-propoxi)-2-(4-nitro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol, el intermediario del Ejemplo 3B (0,500 g, 1,6 mmol) se suspendió en DMF, y a la suspensión se añadió carbonato de potasio (0,221 g, 1,6 mmol) y 1-bromo-4-cloropropano (0,756 g, 4,8 mmol). La suspensión luego se calentó a 80 °C toda la noche. La mezcla se concentró a sequedad y el producto bruto se purificó por cromatografía flash con gel de sílice usando 1:1 etanol/hexano (0,440 g, 85%).

40 B. Para preparar el intermediario 7-13-(4-metansulfonil-piperazin-1-il)-propoxi]-2-(4-nitro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol, el intermediario de la Etapa A (1,37 g, 3,5 mmol) se suspendió en DMF, y a la suspensión se añadió yoduro de tetrabutilamonio (0,150 g) y 1-metansulfonil piperazina (1,20 g, 7,0 mmol). La suspensión luego se calentó a 90 °C durante toda la noche. Después de completar la reacción la mezcla se vertió en agua, y se filtró.

45 C. Para la reducción del intermediario nitro de la Etapa B a la amina: a la suspensión del intermediario de la Etapa B en alcohol isopropílico (45 ml) se añadió HCl al 10% (5 ml) y polvo de hierro (1,62 g). La suspensión se calentó a reflujo durante 2 horas y la terminación de la reacción se verificó por LCMS. La mezcla se filtró y se lavó con metanol y DCM. El filtrado se concentró, se vertió en bicarbonato de sodio saturado y se extrajo tres veces en diclorometano, (Rendimiento; 1,00 g, 2,6 mmol).

50 D. Preparación del compuesto del título: al intermediario de la Etapa C se disolvió en cloroformo, se añadió 5-ter-butylisoxazol-3-isocianato (0,431 g, 2,6 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 3 horas. El producto bruto se purificó por cromatografía flash con gel de sílice usando 5-20% de metanol/DCM con 0,5% de trietilamina. 1H RMN (DMSO- $d_6$ ) 9,8 (s, 1H); 9,5 (s, 1H); 0,8 (s, 1H); 8,8 (d, 1H); 7,7 (m, 3H); 7,6 (d, 2H); 7,2 (d, t H); 6,5 (s, 1H); 4,3 (m, 3H); 3,7 (m, 5H); 3,4 (m, 4H); 3,2 (m, 1H); 3,0 (s, 3H); 2,3 (m, 2H); 1,3 (s, 9H).

E. Los siguientes compuestos se obtuvieron de la manera descrita en las Etapas A - D pero usando la amina secundaria apropiada en la etapa B.

1-(5-ter-butyl-isoxazo1-3-il-3-{4-[7-(3-tiomorfolin-4-il-propoxi)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil}urea; 1H RMN (DMSO- $d_6$ ) 11 (s, 1H); 9,7 (s, 1H); 9,3 (s, 1H); 8,7 (s, 1H); 7,9 (d, 2H); 7,8 (m, 3H); 7,5 (m, 2H); 7,2 (d, 1H); 6,5 (s, 1H); (Compuesto B8) y 1-5-terbutyl-isoxazol-3-il)-3-(4-(7-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-benzo[d]imidazo[2,1-

b]tiazol-2-il)-fenil)-urea; 1H RMN (metanol-d<sub>4</sub>) 8 (s, 1H); 7,7 (d, 2H); 7,6 (d, 1H); 7,5 (d, 2H); 6,9 (m, 1H); 6,4 (s, 1H); 3,9 (m, 1H); 3,3 (s, 3H); 2,5 (m, 8H); 2,3 (s, 3H); 1,0 (m, 2H); 1,3 (s, 5, OH); [Compuesto B9]

Ejemplo 8: Preparación de 2-(2-14-1-(((5-ter-butilisoxazol-3-il)amino)carbonil)amino)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-il]acetato de etilo [compuesto C1]

- 5 A. Para preparar el intermediario ácido (2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)acético, una solución de bromo (2,3 ml) en 10 ml de ácido acético se añadió gota a gota durante 30 min a una solución de ácido (4-aminofenil)acético (7,00 g, 46,3 mmol) y NH<sub>4</sub>SCN (7,00 g, 92 mmol) en 90% de ácido acético (100 ml) a 0 °C. Después de completar la adición, se retiró el baño frío y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua (300 ml) a la mezcla seguido por carbonato de sodio hasta pH 5. El precipitado amarillo resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua y éter, y se secó al vacío con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para proporcionar el producto como sólido amarillo. Rendimiento: 7,89 g (82 %)

1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,51 (s, 1H), 7,40 (br, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 3,50 (s, 2H); LC-MS: ESI 209 (M+H)<sup>+</sup>.

- 15 B. Para preparar el intermediario (2-amino-benzotiazol-6-il)acetato de metilo, 2 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado se añadió gota a gota a una solución de ácido (2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)acético (7,89 g, 37,9 mmol) en 200 ml metanol y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 90 minutos. Después de la evaporación de mayor parte del metanol, se añadió diclorometano (150 ml) y la mezcla se neutralizó con solución de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron en MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron para proporcionar el producto como un sólido amarillo (6,51 g, 77 %). 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,54 (s, 1H), 7,44 (br, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,61 (s, 3H); LC-MS: ESI 223 (M+H)<sup>+</sup>.

- 20 C. Para preparar el intermediario [2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-il]acetato de metilo, una mezcla de (2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)acetato de metilo (6,26 g, 28 mmol) y 2-bromo-4-nitroacetofenona (8,786 g, 36 mmol) en etanol absoluto (80 ml) se calentó a 90 °C durante 12 horas. Se formó un sólido amarillo, se recolectó por filtración, se lavó con etanol, y se secó al vacío para proporcionar el producto como sólido amarillo (5,01 g, 48 %), 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,07 (s, 1H), 8,32 (d, 2H), 8,12 (d, 2H), 7,97 (s, 1H y d, 2H), 7,50 (d, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,65 (s, 3H); LC-MS: ESI 368 (M+M)<sup>+</sup>.

- 30 D. Para obtener el intermediario [2-(4-aminofenil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-il]acetato de metilo: una mezcla de [2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-il]acetato de metilo (5,00 g, 13,6 mmol) y dihidrato de cloruro de estaño (II) (15,795 g, 70 mmol) en etanol (150 ml) se calentó a 95 °C durante 8 horas. Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) adicional y se agitó a 95 °C durante la noche. La reacción se inactivó con agua (200 ml) y diclorometano (500 mL), y el pH se ajustó a aproximadamente 7 con 10% de hidróxido de sodio. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se tomó en diclorometano y éter y se dejó decantar toda la noche para formar un sólido amarillo que se filtró y secó para proporcionar el producto como sólido amarillo (2,55 g, 53 %). 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,4 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 6,60 (d, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,07 (q, 2H), 3,79 (s, 2H), 1,18 (t, 3H); LC-MS: ESI 352 (M+H)<sup>+</sup>.

- 35 E. Para preparar el compuesto del título, una mezcla de (2-(4-aminofenil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-il)acetato de etilo (2,50 g, 7,1 mmol) y 5-ter-butyl-3-isocianatoisoxazol (1,412 g, 8,5 mmol) en tolueno (60 ml) se calentó a 110 °C durante la noche. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con éter, y se secó al vacío para proporcionar el producto como un sólido blanco (3,592 g, 08 %), 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,54 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,20 (t, 3H); LC-MS: ESI 518 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 9: Preparación de ácido 2-{2-[4-(((5-ter-butilisoxazol-il)amino)carbonil)amino)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-il]acético [compuesto C2]

- 45 A. A una suspensión de 2-(2-[4-(((5-ter-butilisoxazol-3-il)amino)carbonil)amino)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-il]acetato de etilo del Ejemplo 8, (2,00 g, 3,86 mmol) en 30 ml. Se añadió TMF e hidróxido de litio monohidrato (0,966 g, 23 mmol) y 15 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la evaporación del THF, la mezcla acuosa se acidificó con solución de 10% de HCl a pH 6. Se formó un sólido blanco, se recolectó por filtración, se lavó con agua y éter, y se secó al vacío con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para proporcionar el producto como un sólido blanco (1,816 g, 96 %). RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,4 (br, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,45 (1H), 6,53 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 1,30 (s, 9H); LC-MS: ESI 490 (M+H)<sup>+</sup>.

- 55 B. Para preparar su sal de sodio, a una solución de ácido 2-(2-[4-(((5-ter-butilisoxazol-3-il)amino)carbonil)amino)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-il]acético (0,13 g, 0,27 mmol) en MeOH (20 ml) y agua (1 ml) se añadió metóxido de sodio (0,017 g, 0,031 mmol). Después de que se evaporó el MeOH, al residuo se añadió EtOH, y luego se evaporó durante tres veces para proporcionar el producto como un sólido blanco (0,112 g). 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,1 (br, 1H), 10,25 (br, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,44 (d, 3H), 7,1 (d, 2H), 6,44 (s, 1H), 3,34 (s, 2H), 1,23 (s, 9H).

Ejemplo 10: Preparación de 3-{2-[4-((5-ter-butilisoxazol-3-il)amino)carbonil]amino}fenil]imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-il]propanoato de etilo [compuesto C3]

5 A. Para preparar el intermediario ácido 3-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)propanoico, una solución de bromo (3 ml) en 10 ml de ácido acético se añadió gota a gota durante 30 min a una solución de ácido 3-(4-aminofenil)propanoico (10,00 g, 60,5 mmol) y NH<sub>4</sub>SCN (9,21 g, 121 mmol) en 120 ml de ácido acético a 0 °C. Después de completar la adición se retiró el baño frío y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua (300 ml) a la mezcla seguido por carbonato de sodio hasta pH 5. El precipitado amarillo resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua y éter, y se secó al vacío con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Rendimiento: 13,425 g (99 %) 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,11 (br, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,37 (br, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 2,82 (t, 2H). 2,5 (t, 2H, superposición con solvente); LC-MS: ESI 223 (M+H)+,

10 B. En la preparación del intermediario 3-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)propanoato de metil, 2 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> se añadieron gota a gota a una solución de ácido 3-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)propanoico de la Etapa A (13,42 g, 60,4 mmol) en metanol (150 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la evaporación de la mayor parte del solvente, se añadió clorometano (200 ml) y la mezcla se neutralizó con solución de NaHCO<sub>3</sub> saturado. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, los extractos orgánicos combinados se secaron MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para proporcionar el producto como un sólido amarillo (9,762 g, 68 %). 1H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37 (s, 1H y d, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,30 (br, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 2,17 (t, 2H); LC-MS: ESI 237 (M+H)+.

20 C. Para preparar el intermediario 3-{2-[4-nitrofenil]imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-il]propanoato de metilo: Una mezcla de 3-(2-amino-1,3-benzotiazol-il)propanoato de etilo (9,76 g, 41,3 mmol) de la Etapa A y 2-bromo-4-nitroacetofenona (13,178 g, 54 mmol) en etanol absoluto (150 ml) se calentó a 90 °C durante 12 horas. Se formó un sólido amarillo, se recolectó por filtración, se lavó con etanol, y se secó al vacío para proporcionar el producto como sólido amarillo (6,015 g, 38 %). 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,05 (s, 1H), 8,30 (d, 2H), 8,11 (d, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,09 (t, 2H), 2,68 (t, 2H); LC-MS: ESI 382 (M+H)+.

25 D. Para preparar el intermediario 3-{2-(4-aminofenil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-il]propanoato de etilo: Una mezcla de 3-(2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-il]propanoato de metilo (6,01 g, 15,8 mmol) de la Etapa B y dehidrato de cloruro de estaño(II) (18,05 g, 80 mmol) en etanol (200 ml) se calentó a 90 °C durante 12 horas. La reacción se inactivó con 400 ml de agua y 400 ml de diclorometano y el pH se ajustó a aproximadamente 7 con carbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO<sub>4</sub> y concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía flash con gel de sílice usando un gradiente de 0-100% de hexano/acetato de etilo para proporcionar el producto como un sólido amarillo (3,824 g, 66 %). 1H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86 (s, 1H), 7,61 (ci, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,75 (d, 2H), 4,14 (q, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 1,23 (t, 3H); LC-MS: ESI 366 (M+H)+.

35 E. Una mezcla de 3-(2-(4-aminofenil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-il]propanoato de etilo (3,00 g, 10,4 mmol) de la Etapa C y 5-ter-butil-3-isocianatoisoxazol (2,00 g, 12,5 mmol) en tolueno (80 ml) se calentó a 110 °C durante la noche. Se formó un precipitado, se recolectó por filtración, se lavó con éter, y se secó a vacío alto para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (5,056 g, 91 %). 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,62 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,06 (q, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 1,30 (s, 9H), 1,15 (t, 3H); LC-MS: ESI 532 (M+H)+.

40 F. Preparación de ácido 3-(2-[4-((5-ter-butilisoxazol-3-il)amino)carbonil]amino}fenil]imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-propanoico: A una suspensión de 3-(2-[4-(4(5-ter-butilisoxazol-3-il)amino)carbonil]amino}fenil]imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-il]propanoato de etilo de la Etapa E (3,00 g, 5,6 mmol) en THF (30 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (1,428 g, 34 mmol) y 20 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después de evaporación del solvente orgánico, la fase acuosa se acidificó con solución de HCl al 10% a pH 6. Se formó un sólido blanco, se recolectó por filtración, se lavó con agua y éter, y se secó al vacío con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para proporcionar el producto como un sólido blanco (2,791 g, 99 %). 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,66 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 2,95 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 1,31 (s, 9H); LC-MS: ESI 503 (M+H)+. [Compuesto C4]

45 G. La correspondiente sal de sodio del producto de la Etapa F se preparó de la manera descrita en el Ejemplo 9B; 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,2 (br, 1H), 11,2 (br, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 6,49 (s, 1H), 2,9 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 1,29 (s, 9H).

Ejemplo 11: preparación de éster etílico del ácido 2-{4-[3(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-carboxílico [Compuesto C26]

55 A, Para preparar el intermediario éster etílico del ácido 2-(4-nitro-fenil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico, éster etílico del ácido 2-amino-benzotiazol-6-carboxílico y 2-bromo-4-nitroacetofenona se combinaron en 2-metoxietanol y se agitó a 40 °C durante 24 horas. La formación del intermediario se confirmó por LCMS. La reacción se calentó adicionalmente a 140 °C durante 10 horas, se filtró, se lavó con etanol y se seco bajo vacío alto para producir un sólido amarillo.

- 5 B. Para preparar el intermediario éster etílico del ácido 2-(4-aminofenil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico, SnCl<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (6,770 g, 30 mmol) se añadió l intermediario de la Etapa A (2,204 g, 6 mmol) en etanol (40 ml), y se calentó a reflujo durante 20 horas. La reacción se inactivó con agua, se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub> con algo de metanol. El extracto se secó en Mg.SO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar un sólido amarillo (1,518 g, 75%).
- 10 C. Para preparar el compuesto del título, una mezcla del intermediario de la Etapa B (1,51 g, 4,48 mmol) y 5-ter-butil-3-isocianatoisoxazol (997 mg, 6 mmol) en tolueno (40 ml) se calentó a 100 °C durante la noche. La formación del producto se confirmó por LC-MS. El precipitado se recolectó por filtración y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secó al alto vacío para producir un sólido gris (2,245 g, 99,5%). 1H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,5 (br, 2H), 8,76 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,1 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 6,53 (t, 1H), 4,37 (q, 2H), 1,36 (t, 3H), 1,30 (s, 9H); LC-MS: ESI 504 (M+H)s.
- D. El intermediario de la Etapa C experimentó una hidrólisis básica como se describe en el Ejemplo 10F para producir el ácido carboxílico.
- 15 E. 2-{4-[3-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)ureido]fenil-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-carboxilato de sodio se preparó de la manera descrita en el Ejemplo 9B, usando el compuesto de la Etapa D; 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,67 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 8,87 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 6,55 (s, 1H), 1,31 (s, 9H); LC-MS: ESI 476 (M+H)+. [Compuesto C27]
- Ejemplo 12: Preparación de N-ter-butil-isoxazol-3-il)-n'-{4-[7-[3-(4-etil-piperazina-1-il)-3-oxo-propil]imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil]urea [compuesto C27]
- 20 A. A una solución de ácido 3-{2-[4-(((5-ter-butilisoxazol-3-il)amino)carbonil)amino]fenil]imidazol[1,2-b][1,3]benzotiazol-7-il)propanoico del Ejemplo 10F (0,310 g, 0,61 mmol) en DMF (8 ml) a temperatura ambiente se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,173 g, 0,9 mmol) e hidrato 1-hidroxibenzotriazol (0,122 g, 0,9 mmol). Después de agitar 1 hora, se añadió 1-etilpiperazina (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con 60 ml de agua, el precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y éter, y se secó al vacío con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para proporcionar el producto como un sólido blanco (0,174 g, 48 %). 1H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,54 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,49 (m, 6H, superposición con solvente), 2,89 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,25 (m, 4H), 1,30 (s, 9H), 0,97 (t, 3H); LC-MS; ESI 600 (M+H)+
- 25 B. Para preparar su sal clorhidrato, el producto en la Etapa A se trató de la manera descrita en el Ejemplo 3F. 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,85 (br, 1H), 9,69 (br, 1H), 9,41 (br, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,88 (d y s, 2H), 7,73 (Cl, 2H), 7,51 ((1, 2H), 7,45 (d, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,35 (m, 3H), 2,69-3,10 (m, 8H), 1,24 (s, 9H), 1,17 (1, 3H).
- C. Los siguientes compuestos se obtuvieron de manera similar a la Etapa A, pero reemplazando 1-etilpiperazina con otras aminas tales como piperidina, morfolina y N,N-dietilamina. La correspondiente sal clorhidrato se preparó de la misma manera que se describió en la Etapa B.
- 35 N-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-N'-{4-[7-(3-oxo-3-piperidin-1-il-propil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil]urea; (0,381 g, 64 %). 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,65 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,41 (m, 4H), 2,03 (t, 2H), 2,00 (t, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,42 (m, 4H), 1,30 (s, OH); LC-MS: ESI 571 (M+H)+; [Compuesto C6]
- 40 N-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-N'-{4-[7-(3-morfolino-4-il-3-oxo-propil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil]urea; 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,56 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,79 (cl, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,52 (m, 4H), 3,50 (m, 4H), 2,94 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 1,30 (s, 9H); LC-MS: ESI 573 (M+H)+; [Compuesto C7]
- 45 3-(2-(4-[3-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N,N-dietil-propionamida; 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,7 (br, 1H), 9,23 (br, 1H), 8,65 (s, 1H) 7,87 (d y s, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,25 (m, 6H), 2,94 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,30 (s, 9H), 1,02 (m, 6H); [Compuesto C8]
- Clorhidrato de 3-(2-(4-[3-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-propionamida; 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,6 (br, 1H), 9,61 (br, 1H), 9,17 (br, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,20 (t, 1H), 7,82 (d y s, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,77 (m, 4H), 2,88-3,07 (m, 6H), 2,45 (m, 2H), 1,23 (s, 9H); (Compuesto C9)
- 50 Clorhidrato de 3-(2-(4-[3-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N-(2-piperidin-1-il-etil)-propionamida; 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,04 (br, 1H), 9,70 (br, 1H), 9,36 (br, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,29 (t, 1H), 7,88 (d y s, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,39 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 1,69 (m, 5H), 1,27 (s y m, 10H); [Compuesto C10]
- 55 Clorhidrato de 3-(2-(4-[3-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-propionamida; 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,4 (br, 1H), 9,71 (br, 1H), 9,34 (br, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,26 (t, 1H), 7,90

(d y s, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,8-3,00 (m, 4H), 2,5 (2H), 1,93 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,30 (s, 9H); [Compuesto C11]; y

5 Clorhidrato de 3-(2-{4-[3-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N-(2-dietilamino-etil)-propionamida; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,95 (br, 1H), 9,84 (br, 1H), 9,25 (br, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,23 (t, 1H), 7,83 (d y s, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,38 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,88-3,07 (m, 8H), 2,5 (2H), 1,24 (s, 9H). 1,10 (t, 6H); [Compuesto C12].

10 Los siguientes compuestos se obtuvieron de manera similar a la Etapa A, pero reemplazando el ácido propanoico con el ácido 3-(2-{4-(((5-ter-butilisoxazol-3-il)amino)carbonil)amino)fenil}imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-il)acético del Ejemplo 9A usando las aminas apropiadamente sustituidas. Las correspondientes sales clorhidrato se prepararon de la manera descrita en el Ejemplo 3F.

Clorhidrato de 2-(2-{4-[3-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,76 (br, 1H), 9,65 (br, 1H), 9,24 (br, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,51 (br, 1H), 7,91 (d y s, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,50 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 3,0 (m, 2H), 3,76 (t, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,40 (m, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 1,27 (s, 9H); [Compuesto C13]

15 Clorhidrato de 2-(2-{4-[3-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N-(2-piperidin-1-il-etil)-acetamida; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,8 (br, 1H), 9,60 (br, 1H), 9,15 (br, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,47 (t, 1H), 7,86 (d y s, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,05 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,24 (s, 9H); [Compuesto C14]

20 Clorhidrato de 2-(2-{4-[3-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,95 (br, 1H), 9,70 (br, 1H), 9,26 (br, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,35 (t, 1H), 7,90 (d y s, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,34 (2H), 2,86 (m, 6H), 1,80 (m, 4H), 1,30 (s, 9H); [Compuesto C15]

25 Clorhidrato de 2-(2-{4-[3-(5-ter-butilisoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N-(2-dietilamino-etil)-acetamida; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,85 (br, 1H), 9,65 (br, 1H), 9,18 (br, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,49 (t, 1H), 7,93 (d y s, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,14 (m, 6H), 1,30 (s, 9H), 1,10 (t, 6H); [Compuesto C16], y

30 Clorhidrato de 1-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-3-(4-{7-(2-(4-etil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il)-fenil)-urea; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,9 (br, 1H), 9,78 (br, 1H), 9,40 (br, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,50 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,3 (d, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,57 (m, 3H), 3,21 (m, 3H), 3,00 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,35 (t, 3H); [Compuesto C17]; y

1-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-3-(4-{7-(2-(morfolin-4-il-2-oxo-etil)-imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il)-fenil)-urea; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,55 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,41 (dd, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,55 (m, 6H), 3,47 (m, 2H), 1,30 (s, 9H) [Compuesto C18].

35 E. Los siguientes compuestos se obtuvieron de manera similar a la Etapa A, pero reemplazando el ácido propanoico con ácido 2-{4-[3-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico del Ejemplo 11D y usando las aminas apropiadamente sustituidas. Las correspondientes sales clorhidrato se prepararon de la manera descrita en el Ejemplo 3F.

40 Clorhidrato de (2-morfolin-4-il-etil)amida del ácido 2-(4-[3-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-carboxílico <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,5 (br, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,02 (t, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,59 (m, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,57 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 1,31 (s, 9H); LC-MS: ESI 500 (M+H)<sup>+</sup>; [Compuesto C19];

45 Clorhidrato de (2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 2-(4-[3-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-carboxílico <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,8 (br, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,03 (t, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 6,53 (s, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 1,80 (m, 5H), 1,4 (m, 1H), 1,30 (s, 9H); LC-MS: ESI 5136 (M+H)<sup>+</sup>; [Compuesto C20];

Clorhidrato de (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 2-(4-[3-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-carboxílico <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,2 (br, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,99 (t, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 6,53 (s, 1H), 3,07 (m, 4H), 3,37 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,00 (m, 4H), 1,31 (s, 9H); ESI 572 (M+H)<sup>+</sup>; [Compuesto C21];

50 Clorhidrato de (2-dietilamino-etil)-amida del ácido 2-(4-[3-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-carboxílico; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,8 (br, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,98 (t, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 6,51 (s, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,22 (m, 6H), 1,28 (s, 9H), 1,22 (t, 6H); LC-MS: ESI 574 (M+H)<sup>+</sup>; (Compuesto C22);

Clorhidrato de 1-(5-ter-butyl-isoxazol-3-il)-3-(4-[7-(4-etil-piperazino-1-carbonil)-imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]-fenil)-urea; 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,7 (br, 1H), 9,73 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 6,60 (s, 1H), 3,54 (m, 4H), 3,16 (m, 6H), 1,37 (s, 9H), 1,33 (t, 3H); LC-MS: ESI 572 (M+H)<sup>+</sup> [Compuesto C23];

- 5 Clorhidrato de 1-(5-ter-butylisoxazol-3-il)-3-(4-[7-(piperazino-1-carbonil)-imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]-fenil)urea, 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,63 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,06 (br, 2H), 8,76 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 6,52 (s, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,21 (ro, 4H), 1,30 (s, 9H); LC-MS: ESI 544 (M+H)<sup>+</sup>, [Compuesto C24]; y

- 10 Clorhidrato de 1-(5-ter-butylisoxazol-3H)-3-(4-[7-(4-metil-piperazin-1-carbonil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]-fenil)-urea, 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,8 (br, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 6,46 (s, 1H), 3,33 (m, 4H), 3,06 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 1,24 (s, 9H); LC-MS: ESI 550 (M+H)<sup>+</sup> [Compuesto C25].

Ejemplo 13: Preparación de clorhidrato de N-(5-ter-butyl-isoxazol-3-il)-N'-(4-[7-[3-(4-etil-piperazin-1-il)propil]imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil)urea [Compuesto D1]

- 15 A una suspensión del N-(5-ter-butyl-isoxazol-3-il)-N'-(4-[7-(3-(4-etil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil)urea del Ejemplo 12A (0,17 g, 0,28 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente se añadió solución 2,0 M de BH<sub>3</sub>/Me<sub>2</sub>S en THF (1 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción se inactivó por la adición gota a gota de solución de HCl al 10% y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se alcalinizó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO<sub>4</sub> y concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía flash con gel de sílice usando un gradiente 3-100% de hexano/acetato de etilo seguido por un gradiente de 0-20% de metanol/acetato de etilo. Las fracciones apropiadas se recolectaron, se combinaron, y se concentraron para proporcionar la base libre, N-(5-ter-butyl-isoxazol-3-il)-N'-(4-[7-(3-(4-etil-piperazin-1-il)propil]imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil)urea. La base libre se disolvió en diclorometano (aproximadamente 1 ml) y metanol (unas pocas gotas). A esta solución se añadió gota a gota una solución 1,0 M de HCl/éter (1,3 equivalentes) y se formó un precipitado. Después de evaporación de los solventes, el residuo se tomó en éter, se filtró y se lavó con éter para proporcionar el producto como un sólido blanco (0,011 g, 6 %). 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,6 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,50 (4H, superposición con solvente), 3,22 (m, 6H), 2,75 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 1,30 (s, 9H), 1,24 (t, 3H); LC-MS: ESI 586 (M+H)<sup>+</sup>.

- 30 Ejemplo 14: preparación de 3-(5-ter-butyl-isoxazol-3-il)-1-metil-1-(4-[7-[3-morfolin-4-il-propil]-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil)urea [compuesto D2] y 1-(5-ter-butyl-isoxazol-3-il)-3-(4-[7-(3-morfolin-4-il-propil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]fenil)-urea [compuesto D3]

- 35 A. A una suspensión del N-(5-ter-butyl-isoxazol-3-il)-N'-(4-[7-(3-morfolino-4-il-3-oxo-propil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil)urea (0,38 g, 0,66 mmol) del Ejemplo 12C en THF (10 ml) a temperatura ambiente se añadió por goteo solución 2,0 M de BH<sub>3</sub>/Me<sub>2</sub>S en THF (1,6 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. A la mezcla se añadió solución de HCl al 10% para destruir el exceso de BH<sub>3</sub>/Me<sub>2</sub>S, se inactivó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se neutralizó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó en MgSO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar a mezcla de dos compuestos; metil-(4-[7-(3-morfolin-4-il-propil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]fenil)-amina y 4-[7-(3-morfolin-4-il-propil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenilamina.

- 40 B. A la mezcla se añadió tolueno y 5-ter-butyl-3-isocianato-isoxazol (150 mg) y se calentó a 110 °C toda la noche. Se inactivó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó en MgSO<sub>4</sub> y se concentró. La mezcla bruta se separó por cromatografía flash con 0,10% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente para proporcionar dos compuestos: 3-(5-ter-butyl-isoxazol-3-il)-1-metil-1-(4-[7-(3-morfolin-4-il-propil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil)urea y 1-(5-ter-butyl-isoxazol-3-il)-3-(4-[7-(3-morfolin-4-il-propil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil)urea.

- 45 C. Las correspondientes sales clorhidratos se prepararon de una manera que descrita en el Ejemplo 3F:

- 50 Clorhidrato de 3-(5-ter-butyl-isoxazol-3-il)-1-metil-1-(4-[7-(3-morfolin-4-il-propil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil)urea; 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,7 (br, 1H), 9,31 (br, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,88 (d, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,38 (d, 2H), 6,50 (s, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,76 (m, 6H), 3,30 (s, 3H), 3,09 (m, 4H), 2,77 (m, 4H), 2,08 (m, 2H), 1,28 (s, 9H.); y Clorhidrato de 3-(5-ter-butyl-isoxazol-3-(4-[7-(3-morfolin-4-il-propil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil)urea; 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,4 (br, 1H), 9,61 (br, 1H), 9,1 (br, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,91 (d y s, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,73 (m, 6H), 3,09 (m, 4H), 2,78 (m, 4H), 2,1 (m, 2H), 1,30 (s, 9H).

Ejemplo 15: preparación de clorhidrato de N-(5-ter-butyl-isoxazol-3-il)-N'-(4-[7-(3-piperidin-il-propil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil)urea [compuesto D4]

- 55 A una suspensión de N-(5-ter-butyl-isoxazol-3-il)-N'-(4-[7-(3-oxo-3-piperidin-1-il-propil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil)urea del Ejemplo 12C (0,36 g, 0,63 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente se añadió solución 1,0 M de BH<sub>3</sub>/THF en THF (10 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche, pero LC-MS mostró que la reacción no estaba completa. En consecuencia, se añadieron 5,0 ml adicionales de solución 1,0 M de BH<sub>3</sub>/THF y se calentó a

reflujo durante 8 horas. La reacción se inactivó mediante la adición gota a gotas de solución HCl al 10% y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla se alcalinizó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO<sub>4</sub> y concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía flash con gel de sílice usando un gradiente de 0-10% metanol/diclorometano. Las fracciones apropiadas se recolectaron, se combinaron, y se concentraron para proporcionar la base libre, N-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-N'-(4-[7-(3-piperidin-1-il-propil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil)urea (0,182 g), 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,54 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 2,75 (m, 8H), 2,05 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,47 (m, 4H), 1,30 (s, 9H); 13C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 180,55, 158,75, 151,65, 146,91, 1413,42, 138,99, 138,38, 130,52, 129,59, 128,77, 127,27, 125,58, 124,70, 119,05, 113,37, 108,58, 92,81, 65,28, 57,98, 32,90, 20,72, 24,93, 22,55, 20,24, 15,53; LC-MS: ES1 557 (M+H)+.

La base libre se disolvió en 2 ml de diclorometano y 0,5 ml de metanol. Una solución 1,0 M de HCl/éter (0,4 ml, 1,2 equivalente) se añadió gota a gota. Después de decantar durante varios minutos, se formó un sólido blanco, se recolectó por filtración, se lavó con éter, y se secó al vacío para proporcionar el producto como un sólido blanco (0,120 g, 32 %). 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,6 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 2,74 (m, 8H), 2,05 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,5 (m, 4H), 1,30 (s, 9H) LC-MS: ES1 557 (M+H)+

Ejemplo 16: Preparación de clorhidrato de 1-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-3-[4-[7-(2-morfolin-4-il-etil)-imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil]urea (compuesto D5)

A. Preparación del intermediario ácido [2-(4-nitro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-il]-acético: A una suspensión del [2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-il]-acetato de metilo del Ejemplo 8C (4,51 g, 12,28 mmol) en THF (60 ml) se añadió LiOH.H<sub>2</sub>O (2,727 g, 65 mmol) y agua (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante de HCl al 10% a pH 8. Un sólido amarillo se recolectó por triturado, y se lavó con agua y se secó bajo alto vacío con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (4,249 g, 98%). 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,02 (s, 1H), 8,27 (d, 2H), 8,09 (d, 2H), 8,08 (s y d, 2H), 7,43 (d, 1H), 3,50 (s, 2H).

B. Preparación del intermediario 1-morfolin-4-il-2-[2-(4-nitro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-il]-etanona: Al intermediario de la Etapa A (083 mg, 2,5 mmol) en DMF (14 ml) a temperatura ambiente se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,767 g, 4 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,540 g, mmol). Después de la agitación durante 30 minutos, se añadió morfolina (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se inactivó con 100 ml de agua, y el precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para proporcionar un sólido amarillo (0,908 g, 86%). 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,05 (s, 1H), 8,31 (d, 2H), 8,12 (d, 2H), 7,94 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,56 (m, 6H), 3,40 (m, 2H).

C. Para preparar el intermediario, 4-[7-(2-morfolin-4-il-etil)-imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]-fenilamina: a una suspensión del 1-morfolin-4-il-2-[2-(4-nitro-fenil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il]-etanona (0,905 g, 2,14 mmol) en THF (30 ml) a temperatura ambiente se añadió por goteo una solución 2,0 M de BH<sub>3</sub>-Me<sub>2</sub>S en THF (5 ml), y luego se calentó a 90 °C durante 4 horas. A la reacción se añadió por goteo con cuidado HCl al 10% (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos se combinaron, se secaron en MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron para proporcionar un sólido amarillo.

El sólido amarillo se suspendió en metanol (30 ml) y a este se añadió níquel Raney (~ 1,0 g húmedo). La mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno (50 psi) durante 6 horas. Se filtró con Celite y se lavó con metanol. La filtración se concentró para proporcionar el producto como un sólido. 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,40 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,82 ((d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 6,61 (d, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,58 (t, 4H), 2,85 (t, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,43 (1, 4H).

D. La reacción de acoplamiento se realizó de la manera descrita en el Ejemplo 3E para formar el producto del título y su sal clorhidrato se preparó de la manera descrita en el Ejemplo 3F: 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,8 (br, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,97 (d y s, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,49 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,77 (t, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,18 (m, 4H), 1,30 (s, 9H); LC-MS: ES1 545 (M+H)+

E. Los siguientes compuestos se obtuvieron de la manera descrita en las Etapas A – D anteriores, usando la amina apropiada en la Etapa B:

Clorhidrato de 1-(5-(ter-butil-isoxazol-3-il)-3-[4-[7-(2-piperidin-1-il-etil)-imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]-fenil]-urea: 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,0 (br, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,95 (d y s, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,49 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 1,77 (m, 5H), 1,45 (m, 1H), 1,30 (s, 9H); LC-MS: ES1 544 (M+H)+. [Compuesto D6]

Clorhidrato de 1-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-3-[4-[7-(2-4-etil-piperazin-1-il-etil)-imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]-fenil]-urea: 1H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,3 (br, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,96 (d y s, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,51 (m, 3H), 6,52 (s, 1H), 3,75 (m, 4H), 3,21 (m, 6H), 2,53 (m, 4H), 1,30 (s, 9H), 1,27 (t, 3H); LC-MS: ES1 573 (M+H)+. [Compuesto D7]

F. Los siguientes compuestos se prepararon de la manera descrita en las Etapas A-D anteriores, excepto que en la etapa C, se llevó a cabo una reducción de dos etapas en las que la reducción del grupo nitro se produjo primero

usando SnCl<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O en etanol calentado a reflujo durante hasta varias horas. Esta reacción fue seguida por una segunda reducción de la amida a la amina terciaria con BH<sub>3</sub>-Me<sub>2</sub>S en THF.

5 Clorhidrato de 1-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-3-[4-[7-morfolin-4-il-metil]-imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]-fenil)-urea; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,7 (br, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,40 (d, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 1,24 (s, 9H); LC-MS: ESI 531 (M+H)<sup>+</sup>. [Compuesto D8]

10 Clorhidrato de 1-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-3-[4-[7-(4-etil-piperazin-1-il-metil)-imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]-fenil)-urea; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,5 (br, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,56 (d, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,38 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 1,30 (s, 9H), 1,22 (t, 3H); LC-MS: ES, 559 (M+H)<sup>+</sup>. [Compuesto D9]

Clorhidrato de 1-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-3-[4-[7-piperidin-1-il-metil)-imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]-fenil)-urea: <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,5 (br, 1H), 9,79 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,87 (d y s, 3H), 7,62 (d, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 1,84 (m, 5H), 1,45 (m, 1H), 1,37 (s, 9H); LC-MS: ESI 529 (M+H)<sup>+</sup>. [Compuesto D10]

15 Ejemplo 17: Preparación de ácido morfolino-4-carboxílico de {4-[7-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]fenil)amida [compuesto E1]

20 A. A una suspensión de ácido 3-(2-[4-(((5-ter-butilisoxazol-3-il)amino)carbonil)amino)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-propanoico (0,504 g, 1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadió solución 1,0 M de cloruro de oxalilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml), y seguido por varias gotas de DMF, Después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se evaporó el solvente. Al residuo se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y morfolina (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se alcalinizó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos se combinaron, se secaron en MgSO<sub>4</sub>, y concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía flash con 0-10% de MeOH/EtOAc como eluyente para proporcionar el producto como un sólido blanco (0,126 g). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,61 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,50 (m, 4H), 3,44 (m, 8H), 2,94 (m, 2H), 2,70 (m, 2H).

Ejemplo 18: Preparación de 2-benzo[d]isoxazol-3-il-N-4-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil)-acetamida:

30 A. Ácido benzo[d]isoxazol-3-il-acético (0,260 g, 1,47 mmol) se disolvió en 10 ml de DMF seco. A esta solución se añadió HOBt (hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, 0,230 g, 1,76 mmol) y EDCI (clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, 0,338 g, 1,76 mmol). Después de 20 minutos se añadió trietilamina (0,394 g, 0,487 ml, 3,5 mmol) seguido por la adición del intermediario amina del Ejemplo 3D (0,394 g, 1,50 mmol), la reacción se dejó agitar toda la noche a temperatura ambiente. La solución luego se vertió en salmuera, y se extrajo con acetato de etilo y luego CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos combinados se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron a un sólido. Esto se purificó usando cromatografía de gel de sílice con un gradiente de 0-10% de metanol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> que contienen 0,1% de trietilamina. Las fracciones apropiadas se recolectaron y concentraron. El sólido se recristalizó en etanol, CH<sub>2</sub>Cl, acetato de etilo. El sólido resultante se recolectó por filtración, y se disolvió en metanol-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

40 D. A esta solución de la Etapa A se añadió 3 ml de HCl 4 M/dioxano, y la solución resultante se concentró a un sólido. Este sólido se disolvió en 3 ml, de metanol y se añadió éter etílico hasta que se formó un precipitado. Este sólido se recolectó por filtración, se secó al alto vacío, para proporcionar 72 mg de la sal clorhidrato; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,8 (m, 3H); 7,6 (m, 2H); 4,2 (m, 4H); 3,8 (m, 2H); 3,2 (s, 3H); 3,0 (s, 3H); 3,9 (111, 1H); 2,7 (m, 2H). [Compuesto E2]

C. Los siguientes compuestos se prepararon de la manera descrita en la Etapa A usando el ácido carboxílico apropiadamente sustituido en lugar del ácido acético:

45 (4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil)amida del ácido 2-metil-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) 7,8 (m, 3H); 7,6 (m, 2H); 7,4 (d, 1H); 6,9 (d, 1H); 4,3 (m, 2H); 3,8 (m, 2H); 3,1 (m, 2H); 2,9 (m, 2H); y [Compuesto E3]

(4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil)-amida del ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) 7,8 (m, 2H); 7,9 (s, 1H); 7,8 (d, 1H); 7,7 (d, 1H); 7,7-7,74 (m, 6H); 7,4 (d, 1H); 7,0 (m, 1H); 4,3 (m, 2H); 3,8 (m, 5H); 3,0 (m, 3H); 2,7 (m, 5H). [Compuesto E4]

50 Ejemplo 19: Preparación de 1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-3-[4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil)-urea; [Compuesto F1]

A. El compuesto del título y los compuestos listados en esta Sección A se obtuvieron usando procedimientos análogos y reactivos que se describen en el Ejemplo 3E usando 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-aminofenil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol y el isocianato apropiadamente sustituido:

Compuesto del título; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,7 (s, 1H); 8,0 (d, 1H); 7,0 (m, 3H); 7,5 (d, 2H); 7,3 (d, 1H); 7,1 (s, 1H); 6,8 (s, 2H); 4,4 (s, 2H); 4,3 (m, 4H); 4,0 (m, 2H); 3,7 (m, 4H); 3,3 (m, 2H); [Compuesto F1]

5 1-(4-ter-butil-fenil)-3-(4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil)-urea; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) 11,3 (s, 1H); 9,4 (s, 1H); 9,2 (s, 1H); 8,8 (s, 1H); 8,2 (d, 1H); 7,9 (s, 1H); 7,0 (d, 2H); 7,6 (d, 2H); 7,4 (d, 2H); 7,3 (d, 2H); 4,5 (s, 2H); 3,2 (m, 2H); 1,3 (s, 9H); [Compuesto F2]

1-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-(4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil)urea; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,5 (m, 3H); 7,8-7,6 (m, 3H); 7,5 (m, 2H); 7,2 (m, 2H); 6,9 (m, 2H); 5,9 (s, 2H); 4,3 (m, 2H); 3,5 (m, 5H); 2,7 (m, 5H); [Compuesto F3]

10 1-(2-metil-benzotiazol-5-il)-3-(4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil)urea; <sup>1</sup>H RMN (metanol-d<sub>6</sub>) 8,4 (s, 1H); 8,2 (s, 1H); 7,8 (m, 4H); 7,4 (m, 4H); 7,1 (m, 1H); 4,2 (1, 2H); 3,7 (m, 5H); 2,9 (m, 2H); 2,8 (m, 4H); 1,2 (m, 2H). [Compuesto F8]

### Mediciones de la constante de unión (K<sub>D</sub>) para las interacciones de molécula pequeña-quinasa

15 Los métodos para medir afinidades de unión para las interacciones entre las moléculas pequeñas y quinasas que incluyen FLT3, KIT, p38, VEGFR (también KDR) y EGFR se describen en Fabian et al (2005) Nature Biotechnology 23 (3): 329-336, que se incorpora por referencia en la presente. Mediante el análisis de una gran clase de las proteínas quinasas, también se determina la especificidad de los inhibidores de la quinasa proporcionadas en la presente. Los componentes de los ensayos incluyen diversas quinasas humanas expresadas como fusiones con las partículas de bacteriófago T7 y ligandos inmovilizados que se unen al sitio de ATP de las quinasas. Para el ensayo, las quinasas desplegadas en el fago y los ligandos inmovilizados del sitio de ATP se combinan con el compuesto para analizar. Si el compuesto de ensayo se une a la quinasa, compite con el ligando inmovilizado y evita la unión al soporte sólido. Si el compuesto de ensayo no se une a la quinasa, las proteínas desplegadas en el fago están libres para unirse al soporte sólido a través de la interacción entre la quinasa y el ligando inmovilizado. Los resultados se leen mediante la cuantificación de la cantidad de proteína de fusión unida al soporte sólido, que se lleva a cabo por cualquiera de las pruebas tradicionales de placa de fagos o por PCR cuantitativa (qPCR) usando el genoma del fago como molde. Para determinar la afinidad de las interacciones entre una molécula de ensayo y una quinasa, la cantidad de quinasa desplegada en el fago unido al soporte sólido se cuantifica en función de la concentración del compuesto de ensayo. La concentración de molécula de ensayo que reduce la cantidad de fago unido al soporte sólido en un 50% es igual a la K<sub>D</sub> para la interacción entre la quinasa y la molécula de ensayo. Normalmente, los datos se recolectan para doce concentraciones del compuesto de ensayo y la curva de unión resultante es se ajusta a una isoterma de unión no cooperativo para calcular la K<sub>D</sub>.

20 Los valores de la afinidad de unión se muestran en la Tabla 1 a continuación y se presentan de la siguiente manera: "+" representa el valor de la constante de disociación de la unión (K<sub>d</sub>) de 1,000 nM o más altas; "++" representa un valor de la constante de disociación de unión (K<sub>d</sub>) de 100 nM a 1000 nM; "+ + +" representa el valor de la constante de disociación de la unión (K<sub>d</sub>) de 10 nM a 100 nM, y "+ + + +" representa el valor de la constante de disociación de la unión (K<sub>d</sub>) menor de 10 nM.

### Estudio *in vivo*

25 Los compuestos representativos se analizaron en modelos de xenoinjertos de ratón con el fin de evaluar la actividad *in vivo* a 1, 3 y 10 mg/kg contra tumores MV4-11 subcutáneos bien establecidos en ratones hembra desnudos atómicos. Los xenoinjertos se iniciaron a partir de células de leucemia humana MV4-11 cultivadas en medio de Dulbecco modificado por Iscove suplementado con 10% de suero fetal bovino inactivado por calor, 100 unidades/ml de penicilina G, 100 µg/ml de sulfato de estreptomycin, 0,25 µg/ml de anfotericina B, glutamina 2 mM, 0,075% de bicarbonato de sodio, y 25 µg/ml de gentamicina. Las células tumorales se mantuvieron en atmósfera humidificada de 95% de aire y 5% de CO<sub>2</sub> a 37 °C. Las células se recolectaron durante la fase de crecimiento logarítmico y se resuspendieron a una concentración de 5 x 10<sup>7</sup> células. en 50% de matriz Matrigel (BD Biosciences) y 50% de PBS. Las células MV4-11 (1 x 10<sup>7</sup>) se implantaron por vía subcutánea en el flanco derecho de cada ratón de ensayo y se controló el crecimiento de los tumores. Doce días más tarde, en el día 1 del estudio, los ratones se colocaron en ocho grupos, cada uno de diez ratones con tamaños tumorales individuales de 126 a 221 mm<sup>3</sup> y el grupo de tamaño tumoral promedio de 174 mm<sup>3</sup>, el volumen del tumor se calculó como un producto de ancho x ancho x largo en mm de un tumor MV4-11. Los compuestos de ensayo se formularon para la dosificación a razón de 10 ml/kg y se administraron por cebadura oral (p.o) una vez al día durante veintiocho día (qd x 28). Cada dosis de fármaco se administró en un volumen de 0,2 ml por 20 g de peso corporal (10 ml/kg) y se ajustó por peso corporal del animal. Cada animal fue sacrificado cuando su tumor alcanzó el tamaño de punto final predeterminado de 1000 mm<sup>3</sup> o en el último día del estudio (Día 59), lo que ocurra primero. El tiempo hasta el punto final (TTE) para cada ratón se calculó a partir de la siguiente ecuación: TTE (días) = [log<sub>10</sub> (volumen de punto final en mm<sup>3</sup>)-b]/m donde b es la intersección y m es la pendiente de la recta obtenida mediante regresión lineal de un conjunto de datos de crecimiento del tumor transformados por log. El resultado del tratamiento se determinó a partir del retraso del crecimiento tumoral (TGD), definido como el incremento en la mediana del tiempo hasta el punto final (TTE) en un grupo de tratamiento en comparación con el grupo de control expresado en días, o como un porcentaje de la mediana del TTE del grupo de control. La Figura 1 muestra las curvas de crecimiento tumoral medio generados a

partir del experimento in vivo que demuestra que un compuesto representativo proporcionado en la presente produce actividad antitumoral dependiente de la dosis.

Ensayo de proliferación celular

5 La viabilidad y la proliferación de las células cancerosas se pueden evaluar usando un ensayo basado en células de reducción de la sal tetrazolio. En las células viables, este ensayo colorimétrico puede medir la reducción mitocondrial de un componente tetrazolio, (MTS) en un producto de formazán insoluble.

10 MV4-11 es una línea celular humana dependiente de Flt3 bien caracterizada que contiene duplicaciones en tándem internas (DTI) que se encuentra en los pacientes con leucemia mieloide aguda y que expresa receptores Flt3 constitutivamente activos (Yee et al. Blood (2002) 100(8); 2941-2949). Esta línea celular se utilizó para determinar la capacidad de los compuestos provistos en la presente para inhibir Flt3 en las células intactas. La línea celular RS4-11, que expresa el receptor de tipo salvaje (WT), también se utiliza como un control para verificar la capacidad del compuesto de ensayo para inhibir el receptor FLT3 que contiene la mutación de ITD. La proliferación de células MV4-11 se midió después de 72 horas de incubación con los compuestos provistos en la presente, y RS4-11 después de 48 horas de incubación con los compuestos provistos en la presente, en ambos casos usando un protocolo estándar MTS (Promega Cat # 5430 'Celt Titer 96 no—radioactive Cell Proliferation Assay").

15 Las células MV4-11 se cultivaron en placas a razón de 10.000 células por pocillo en medio DMEM con 0,5% de suero. Las células RS4-11 se sembraron a razón de 20.000 células por pocillo en RPMI con 0,5% de suero. La placa del compuesto se estableció mediante el alicotado en la columna 1 de una placa de polipropileno de 96 pocillos de 300 µl, el control negativo (DMSO), alicotado en la columna 12 del control positivo (un compuesto interno que se demostró previamente que tiene una IC<sub>50</sub> de 64 nM en el ensayo MV4-11) y la titulación del compuesto de ensayo en diluciones en serie en las columnas 2-11. Una alícuota de cada pocillo de la placa de compuesto se transfirió a las células sembradas y después se incubaron a 37 ° C en 5% de CO<sub>2</sub> (durante 3 días para las células MV4-11, 2 días para las células R<sup>18</sup>4-11).

25 El compuesto tetrazolio MTS (reactivo de Owen) se descongeló en un baño de H<sub>2</sub>O. Se añadieron 20 µl de tetrazolio MTS a cada pocillo de placa óptica y las células se incubaron a 37 °C en 5% de CO<sub>2</sub> durante 2 horas. La absorbancia medida a 490 nm usando el lector de microplacas de absorbancia Spectramax Plus 384 de Molecular Devices.

30 Los valores de proliferación celular se miden en términos de concentración del compuesto de ensayo que logra una inhibición del 50% de la proliferación celular en comparación con el control (IC<sub>50</sub>) y se informan en las Tablas 1 y 2 a continuación de la siguiente manera: “+” representa los valores de IC<sub>50</sub> menores de 10 nM, “+ +” representa los valores IC<sub>50</sub> entre 10 nM y 100 nM y “+++” representa los valores de IC<sub>50</sub> mayores de 100 nm.

Tabla 1

Compuesto N°	Ensayo de unión FLT 3 K <sub>d</sub> (nM)	Ensayo celular de proliferación MV IC <sub>50</sub> (nM)	Ensayo de unión KIT K <sub>d</sub> (nM)	Ensayo de unión CSF1R K <sub>d</sub> (nM)
A1	++++	+		
A2	+++	+		
A3	++++	+		
A4	++++	+		
A5	++++	+		
A6	++++	+		
A7	++++	+		
B1	++++	+	++++	+++
B2	++++	+	++++	
B3	++++	+	++++	
B4	++++	+	++++	
B5	++++	+	+++	+++
B6	++++	+	+++	
B7	++++	+	+++	+++

ES 2 422 890 T3

Compuesto N°	Ensayo de unión FLT3 K <sub>d</sub> (nM)	Ensayo celular de proliferación MV IC <sub>50</sub> (nM)	Ensayo de unión KIT K <sub>d</sub> (nM)	Ensayo de unión CSF1R K <sub>d</sub> (nM)
B8	++++	++	+++	
B9	++++	+	+++	
B10	++++	+	+++	+++
B11	++++	+	+++	++
B12	++++	+	+++	++
B13	++	+++	+	+
B14	+	+++	+	+
C1	++++	+	++++	
C2	++++	+	++++	
C3	++++	+	+++	+
C4	++++	+	++++	+++
C5	++++	+	++++	+++
C7	++++	+	++++	+++
C8	++++	+	++++	+++
C9	++++	+	++++	++++
C10	++++	+	++++	+++
C11	++++	+	++++	++++
C12	++++	+	++++	+++
C13	++++	+	++++	+++
C14	++++	+	++++	+++
C15	++++	+	++++	+++

Tabla 2

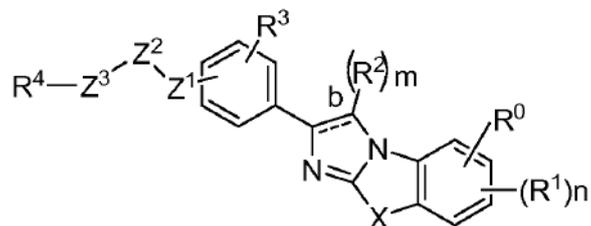
Compuesto N°	Ensayo de unión FLT3 K <sub>d</sub> (nM)	Ensayo celular de proliferación My IC <sub>50</sub> (nM)	Ensayo de unión KIT K <sub>d</sub> (nM)	Ensayo de unión CSF1R K <sub>d</sub> (nM)
C16	++++	+	++++	+++
C17	++++	+	++++	+++
C18	++++	+	++++	+++
C19	++++	+	++++	+++
C20	++++	+	++++	+++
C21	++++	+	++++	+++
C22	++++	+	++++	+++
C23	++++	+	++++	+++
C24	++++	+	++++	+++
C25	++++	+	++++	+++
C26	++++	+	+++	++
C27	++++	+	++++	+++
D1	++++	+	++++	

ES 2 422 890 T3

Compuesto N°	Ensayo de unión FLT3 K <sub>d</sub> (nM)	Ensayo celular de proliferación My IC <sub>50</sub> (nM)	Ensayo de unión KIT K <sub>d</sub> (nM)	Ensayo de unión CSF1R K <sub>d</sub> (nM)
D2	+++	++	++++	+++
D3	++++	+	++++	+++
D4	++++	+	+++	+++
D5	++++	+	++++	++++
D6	++++	+	++++	++++
D7	++++	+	++++	++++
D8	++++	+	++++	+++
D9	++++	+	++++	+++
D10	++++	+	++++	+++
E1	++	+++	+	+
E2	++++	+	+++	+
E3	+	+++	+	+
E4	+++	++	++	++
F1	++++	+	++++	++
F2	++++	+	++++	+++
F3	++++	+	++++	+
F8	++++	+	+++	++

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



donde

5 el enlace b es un enlace simple o enlace doble

X es -S-, -N-( $R^5$ ) u -O-

$Z^1$  y  $Z^2$  son, de modo independiente, -N( $R^5$ )-, -( $CH_2$ ) $_q$ -, -O-, -S- o un enlace directo.

$Z^2$  es -C(O)- o -C(S)-;

n es un número entero de 1 a 2;

10 n es número entero de 1 a 3;

cada q es, de modo independiente, un número entero de 1 a 4;

$R^0$  es hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, o alcoxi opcionalmente sustituido;

cada  $R^1$  está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, alquenoil opcionalmente sustituido, alquinoil opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquenoil opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, heteroaralquenoil opcionalmente sustituido, - $R^6OR^7$ , - $R^6SR^7$ , - $R^6S(O)_tR^8$ , - $R^6N(R^7)_2$ , - $R^6-R^9OR^7$ , - $R^6CN$ , - $R^6C(O)R^7$ , - $R^6C(S)R^7$ , - $R^6C(NR^7)R^7$ , - $R^6C(O)OR^7$ , - $R^6C(S)OR^7$ , - $R^6C(NR^7)OR^7$ , - $R^6C(O)N(R^7)_2$ , - $R^6C(S)N(R^7)_2$ , - $R^6C(NR^7)N(R^7)_2$ , - $R^6C(O)N(R^7)R^9N(R^7)_2$ , - $R^6C(O)SR^8$ , - $R^6C(S)SR^8$ , - $R^6C(NR^7)SR^8$ , - $R^6S(O)_tOR^7$ , - $R^6S(O)_tN(R^7)_2$ , - $R^6S(O)_tN(R^7)N(R^7)_2$ , - $R^6S(O)_tN(R^7)N=C(R^7)_2$ , - $R^6S(O)_tN(R^7)C(O)R^8$ , - $R^6S(O)_tN(R^7)C(O)N(R^7)_2$ , - $R^6S(O)_tN(R^7)C(NR^7)N(R^7)_2$ , - $R^6N(R^7)C(O)R^8$ , - $R^6N(R^7)C(O)OR^8$ , - $R^6N(R^7)C(O)SR^8$ , - $R^6N(R^7)C(NR^7)SR^8$ , - $R^6N(R^7)C(S)SR^8$ , - $R^6N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ , - $R^6N(R^7)C(NR^7)N(R^7)_2$ , - $R^6N(R^7)C(S)N(R^7)_2$ , - $R^6N(R^7)S(O)_tR^8$ , - $R^6OC(O)R^8$ , - $R^6OC(NR^7)R^8$ , - $R^6OC(S)R^8$ , - $R^6OC(O)OR^8$ , - $R^6OC(NR^7)OR^8$ , - $R^6OC(O)SR^8$ , - $R^6OC(O)N(R^7)_2$ , - $R^6OC(NR^7)N(R^7)_2$ , - $R^6OC(S)N(R^7)_2$ , - $R^6OR^9N(R^7)_2$ , - $R^6SR^9N(R^7)_2$ , - $R^6N(R^7)R^9N(R^7)_2$ , - $R^6C(O)R^9C(O)R^7$ , - $R^6C(O)R^9C(S)R^7$ , - $R^6C(O)R^9C(NR^7)R^7$ , - $R^6C(O)R^9C(O)OR^7$ , - $R^6C(O)R^9C(S)OR^7$ , - $R^6C(O)R^9C(NR^7)OR^7$ , - $R^6C(O)R^9C(O)N(R^7)_2$ , - $R^6C(O)R^9C(S)N(R^7)_2$ , - $R^6C(O)R^9C(NR^7)N(R^7)_2$ , - $R^6C(O)R^9C(O)SR^8$ , - $R^6C(O)R^9C(S)SR^8$ , - $R^6C(O)R^9C(NR^7)SR^8$ , - $R^6OR^9OR^7$ , - $R^6C(O)R^9N(R^7)R^9N(R^7)_2$ , - $R^6C(O)R^9N(R^7)R^9OR^7$  y - $R^6C(O)N(R^7)R^9OR^7$ ,

t es 1 ó 2.

cada  $R^2$  está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, halo, nitro, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, - $OR^{12}$ , - $SR^{12}$ , - $N(R^{12})_2$ , - $S(O)_tR^{13}$ , - $C(O)R^{12}$ , - $C(O)OR^{12}$ , - $C(O)N(R^{12})_2$ , - $C(O)SR^{12}$  y - $N(R^{12})S(O)_tR^{13}$ ;

30  $R^3$  es hidrógeno, halo, nitro, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, - $OR^{12}$ , - $SR^{12}$ , - $N(R^{12})_2$ , - $S(O)_tR^{13}$ , - $C(O)R^{12}$ , - $C(O)OR^{12}$ , - $C(O)N(R^{12})_2$ , - $C(O)SR^{12}$  o - $N(R^{12})S(O)_tR^{13}$ ;

$R^4$  está seleccionado del grupo que consiste en heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y arilo opcionalmente sustituido;

cada  $R^5$  es, de modo independiente, hidrógeno, o alquilo opcionalmente sustituido;

35 cada  $R^6$  es, de modo independiente, un enlace directo, una cadena alquenoil lineal o ramificada opcionalmente sustituida o una cadena alquenoil lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

cada  $R^7$  está seleccionado, de modo independiente, de (I) o (II) a continuación

40 (I)  $R^7$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenoil opcionalmente sustituido, alquinoil opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

(ii) los grupos  $R^7$  junto con el átomo al que se unen forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido:

$R^8$  está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroalquilo opcionalmente sustituido;

cada  $R^9$  es, de modo independiente, una cadena alquilenos lineal o ramificada opcionalmente sustituida o una cadena alquilenos lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

10 cada  $R^{12}$  está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroalquilo opcionalmente sustituido; y

15  $R^{13}$  está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroalquilo opcionalmente sustituido;

20 donde

“alquilo opcionalmente sustituido”, “alquenilo opcionalmente sustituido” y “alquinilo opcionalmente sustituido” se refieren a radicales alquilo, radicales alquenilo y radicales alquinilo, respectivamente, el alquinilo sustituido que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en nitro, halo, azido, ciano, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo,  $-OR^x$ ,  $-N(R^y)(R^z)$ ,  $-SR^x$ ,  $-C(J)R^x$ ,  $-C(J)OR^x$ ,  $-C(J)N(R^y)(R^z)$ ,  $-C(J)SR^x$ ,  $-S(O)_tR^w$  (donde  $t$  es 1 ó 2),  $-OC(J)R^x$ ,  $-OC(J)OR^x$ ,  $-OC(J)N(R^y)(R^z)$ ,  $-OC(J)SR^x$ ,  $-N(R^x)C(J)kx$ ,  $-N(R^x)C(J)OR^x$ ,  $-N(R^x)C(J)N(R^y)(R^z)$ ,  $-N(R^x)C(J)SR^x$ ,  $-Si(R^w)_3$ ,  $-N(R^x)S(O)_2R^w$ ,  $-N(R^x)S(O)_2N(R^y)(R^z)$ ,  $-S(O)_2N(R^y)(R^z)$ ,  $-P(O)(R^y)_2$ ,  $-OP(O)(R^y)_2$ ,  $-C(J)N(R^x)S(O)_2R^w$ ,  $-C(J)N(R^x)N(R^x)S(O)_2R^w$ ,  $-C(R^x)=N(OR^x)$  y  $-C(R^x)=NN(R^y)(R^z)$ , donde:

30  $R^x$  es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroalquilo;

$R^y$  y  $R^z$  son, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroalquilo; o

$R^y$  y  $R^z$  juntos con el átomo de nitrógeno a que están unidos forman un heterociclilo o heteroarilo;

35  $R^w$  es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroalquilo;

$R^v$  es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroalquilo, hidroxilo,  $-OR^x$  o  $-N(R^y)(R^z)$ ; y

J es O,  $NR^x$  o S.

40 “arilo opcionalmente sustituido”, “cicloalquilo opcionalmente sustituido”, “cicloalquilo opcionalmente sustituido”, “heteroarilo opcionalmente sustituido” y “heterociclilo opcionalmente sustituido” se refieren a radicales arilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo, respectivamente que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en nitro, halo, haloalquilo, haloalquenilo, azido, ciano, oxo, tioxo, imino, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroalquilo,  $-R^uOR^x$ ,  $-R^uOR^x$ ,  $-R^u(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uSR^x$ ,  $-R^uC(J)R^x$ ,  $-R^uC(J)OR^x$ ,  $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uC(J)SR^x$ ,  $-R^uS(O)_tR^w$  (donde  $t$  es 1 ó 2),  $-R^uOC(J)R^x$ ,  $-R^uOC(J)OR^x$ ,  $-R^uOC(J)N(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uOC(J)SR^x$ ,  $-R^uN(R^x)C(J)R^x$ ,  $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$ ,  $-R^uN(R^x)C(J)N(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uN(R^x)C(J)SR^x$ ,  $-R^uSi(R^w)_3$ ,  $-R^u(R^x)S(O)_2R^w$ ,  $-R^uN(R^x)S(O)_2N(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_2N(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uP(O)(R^y)_2$ ,  $-R^uOP(O)(R^y)_2$ ,  $-R^uC(J)N(R^x)S(O)_2R^w$ ,  $-R^uC(J)N(R^x)N(R^x)S(O)_2R^w$ ,  $-R^uC(R^x)=N(OR^x)$  y  $-R^uC(R^x)=NN(R^y)(R^z)$ , donde:

cada  $R^u$  es, de modo independiente, alquilenos o un enlace directo;

50 cada  $R^v$  es, de modo independiente, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,

cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroalquilo, heterociclilalquilo,  $-OR^x$  o  $-N(R^y)(R^z)$ ;

R<sup>w</sup> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroalquilo,

cada R<sup>x</sup> es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo;

- 5 R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> son, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo;

R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup>, juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo o heteroarilo, y

J es O, NR<sup>x</sup> o S,

- 10 "alcoxi opcionalmente sustituido" se refiere al radical que tiene la fórmula -OR donde R es un alquilo opcionalmente sustituido;

"aralquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de la fórmula -RaRb donde Ra es un alquilo opcionalmente sustituido y Rb es un arilo opcionalmente sustituido;

"heteroalquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de la fórmula -RaRf donde Ra es un alquilo opcionalmente sustituido y Rf es un heteroarilo opcionalmente sustituido;

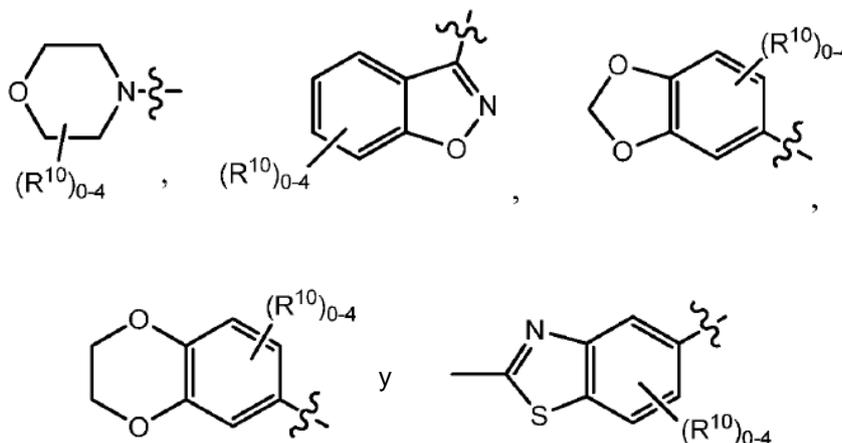
- 15 "cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de la fórmula -RaRd donde Ra es un alquilo opcionalmente sustituido y Rd es un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

"heterociclilalquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de la fórmula RaRc donde Ra es un alquilo opcionalmente sustituido y Rc es un heterociclilo opcionalmente sustituido

- 20 o un estereoisómero simple, una mezcla de estereoisómeros, una mezcla racémica de estereoisómeros, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde R<sup>4</sup> es heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o

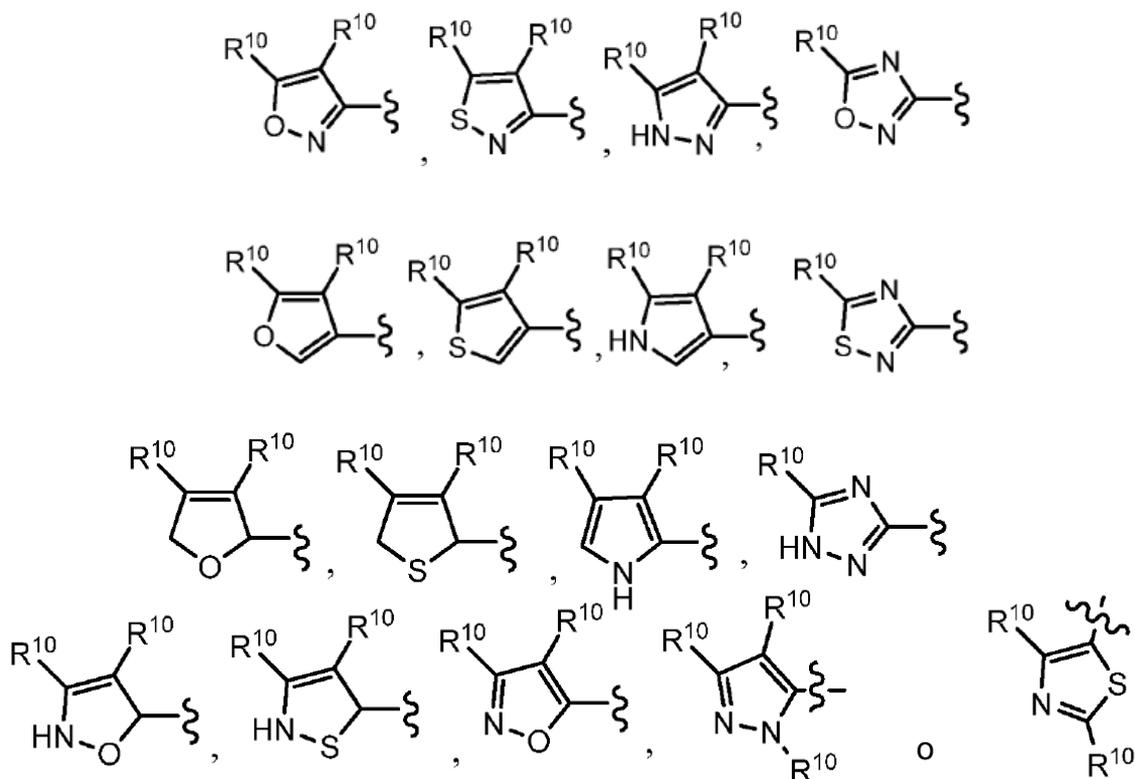
donde R<sup>4</sup> está seleccionado de



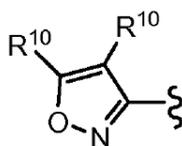
- 25 donde cada R<sup>10</sup> está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, halo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido, o

- 30 donde cada R<sup>10</sup> está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, halo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido

donde R<sup>4</sup> es

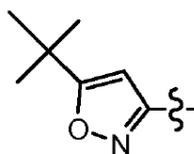


donde R<sup>4</sup> es:



- 5 donde R<sup>10</sup> es hidrógeno, alquilo, haloalquilo o haloarilo o donde R<sup>10</sup> es hidrógeno, metilo, ter-butilo, trifluorometilo o p-clorofenilo; o

donde R<sup>4</sup> es



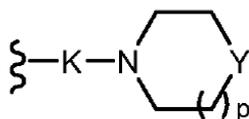
- 10 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde -Z<sup>1</sup>Z<sup>2</sup>Z<sup>3</sup>- es -N(R<sup>5</sup>)C(O)N(R<sup>5</sup>)-, -N(R<sup>5</sup>)C(O)-, -C(O)N(R<sup>5</sup>)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NR<sup>5</sup>C(S)N(R<sup>5</sup>)-, -C(S)N(R<sup>5</sup>)-, -N(R<sup>5</sup>)C(S)-, -C(S)O- u -OC(S)- y cada R<sup>5</sup> es, de modo independiente, hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; o

donde R<sup>4</sup>Z<sup>3</sup>Z<sup>2</sup>Z<sup>1</sup>- es R<sup>4</sup>N(R<sup>5</sup>)C(O)- o R<sup>4</sup>N(R<sup>5</sup>)C(S)-, y R<sup>5</sup> es hidrógeno, o alquilo opcionalmente sustituido.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, donde el enlace b es un enlace doble y X es -S-,

- 15 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, donde R<sup>4</sup> es heteroarilo de cinco o seis miembros seleccionado del grupo que consiste en de piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isomizolil e isotiazolilo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, donde R<sup>1</sup> es



donde K es  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-(\text{CH}_2)_q-$ ,  $-(\text{CH}_2)_q\text{O}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_q\text{O}(\text{CH}_2)_q-$ ,  $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_q-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_q\text{NH}(\text{CH}_2)_q-$ ,  $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_q-$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_q-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_q-$  o un enlace directo;

Y es  $-\text{O}-$ ;

5 P es un número entero 1 ; y

cada q es, de modo independiente, 2 ó 3.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, donde el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en

2-Benzo[d]isoxazol-3-il-N-(4[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil)-acetamida;

10 (4-[7-(2-morfolin-4-iletoxi)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil)-amida del 2-metil-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico;

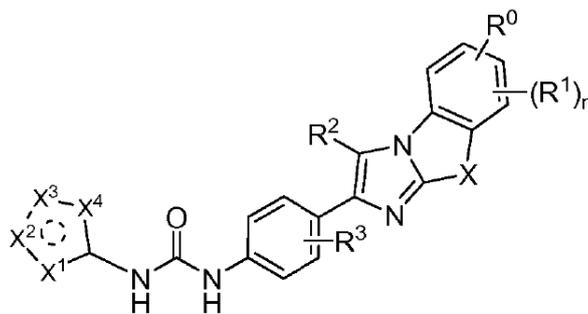
(4-[7-(2-morfolin-4-iletoxi)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]fenil)-amida del ácido 2-(4-Cloro-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico; y

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

15 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde el compuesto es (4-[7-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]fenil)-amida del ácido del ácido morfolin-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde  $\text{R}^4\text{Z}^3\text{Z}^2\text{Z}^1-$  es  $\text{R}^4\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})-$  o  $\text{R}^4\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{S})-$ , y  $\text{R}^5$  es hidrógeno, o alquilo opcionalmente sustituido.

20 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 correspondiente a la fórmula (II):



(II)

donde

X es  $-\text{S}-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)-$  u  $-\text{O}-$ ,

25  $\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$ ,  $\text{X}_3$ ,  $\text{X}_4$  se seleccionan de modo independiente de  $-\text{C}(\text{R}^{10})-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^{10})_2-$ ,  $-\text{N}-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{16})-$ ,  $-\text{O}-$  y  $-\text{S}-$ , con la condición de que no más de dos de  $\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$ ,  $\text{X}_3$  y  $\text{X}_4$  sean heteroátomos y donde no más de dos  $\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$ ,  $\text{X}_3$  y  $\text{X}_4$  adyacentes sean  $-\text{O}-$  o  $-\text{S}-$ ,

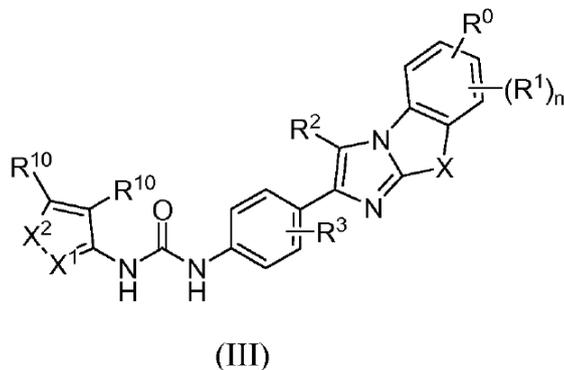
cada  $\text{R}^{10}$  está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, halo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

30 cada  $\text{R}^{16}$  está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

n,  $\text{R}^0$ ,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ , se definen como en la reivindicación 1;

o un estereoisómero simple, una mezcla de estereoisómeros, una mezcla racémica de estereoisómeros, un solvato, un hidrato, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

11. El compuesto de la reivindicación 10 correspondiente a la fórmula (III):



5 donde:

X es -S-, -N(R<sup>5</sup>)- u -O-;

X1 es -C(R<sup>10</sup>)- o -N-,

X2 es -O- o -S-;

10 donde cada R<sup>10</sup> está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, halo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido,

n, R<sup>0</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y X son como se definieron en la reivindicación 1;

o como un estereoisómero simple, una mezcla de estereoisómeros, mezcla de racémicas de estereoisómeros, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente.

15 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, donde R<sup>1</sup> está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, heteroalqueno opcionalmente sustituido, -R<sup>6</sup>OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>SR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(S)R<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(NR<sup>7</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>OC(O)R<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(NR<sup>7</sup>)OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>SR<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>-OR<sup>9</sup>OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>-OR<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>C(O)R<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>C(O)R<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>OR<sup>7</sup> y -R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>OR<sup>7</sup>,

20 donde:

t es 1 ó 2,

25 cada R<sup>6</sup> es, de modo independiente, un enlace directo, una cadena alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida, o una cadena alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

cada R<sup>7</sup> selecciona de modo independiente de los siguientes (i) o (ii)

30 (1) R<sup>7</sup> está seleccionado del grupo consistiendo de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroalquilo opcionalmente sustituido, o

(ii) dos (R<sup>7</sup>) junto con el átomo al que se unen forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

35 R<sup>8</sup> está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroalquilo opcionalmente sustituido; y

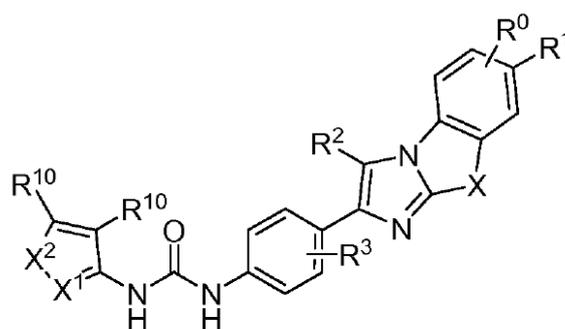
cada R<sup>9</sup> es, de modo independiente, una cadena alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida o una cadena alquenileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, donde R<sup>1</sup> es -R<sup>6</sup>OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>SR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(S)R<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(NR<sup>7</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>OC(O)R<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(NR<sup>7</sup>)OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>SR<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>C(O)R<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>OR<sup>7</sup> o -R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>OR<sup>7</sup>;

cada R<sup>6</sup> es, de modo independiente, un enlace directo, una cadena alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida, o una cadena alquenileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

- R<sup>7</sup>, cuando se un de modo individual a un átomo está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroaralquilo opcionalmente sustituido, y cuando se une de modo doble al mismo átomo, juntos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

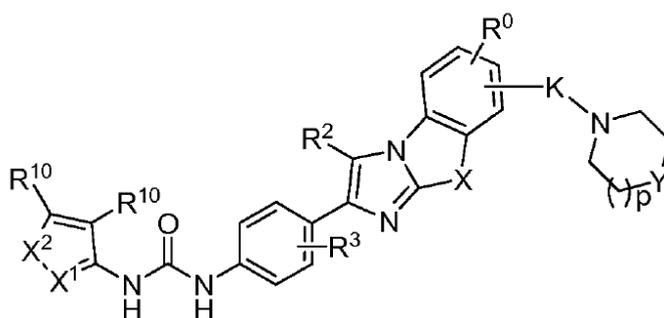
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 correspondiente a la fórmula (IIIa):



(IIIa)

un estereoisómero simple, una mezcla de estereoisómeros, mezcla de racémicas de estereoisómeros, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 correspondiente a la fórmula (IV):



(IV)

donde:

K es -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -OC(O)-, -OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- o un enlace directo;

- X es -S-, -N(R<sup>5</sup>)- u -O-;

X1 es -C(R<sup>10</sup>)- o -N-;

X2 es -O- o -S-;

Y es -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>14</sup>)-, -C(H)R<sup>15</sup>- o -C(O)-;

q es un número entero de 1 a 4.

p es un número entero de 0 a 2;

5 R<sup>10</sup> está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, halo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

R<sup>14</sup> es de modo independiente, hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, S(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup> (donde t es 1 ó 2), -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, o -C(O)SR<sup>12</sup>;

10 R<sup>15</sup> es de modo independiente, hidrógeno, halo, nitro, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)SR<sup>12</sup>, o -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup>;

t es 1 ó 2, y

R<sup>0</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y X son como se definieron en la reivindicación 1;

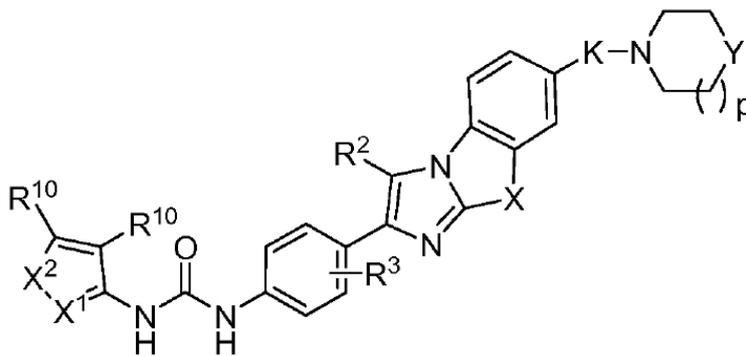
15 o un estereoisómero simple, una mezcla de estereoisómeros o como una mezcla racémica de estereoisómeros, un solvato, un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, donde X1 es -N- y X2 es -O-.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, donde Y es -N(R<sup>14</sup>); R<sup>14</sup> es alquilo o -S(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup>; t es 1 ó 2, y R<sup>13</sup> es alquilo.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, donde R<sup>14</sup> es metilo, etilo o -S(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup>; t es 2, y R<sup>13</sup> es metilo.

20 19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, donde el compuesto es de la fórmula (V):



(V)

donde

K es -O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -C(O)-, -C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>,

p es un número entero de 0 a 2;

25 cada q es, de modo independiente, un número entero de 1 a 4;

X1 es -N-;

X2 es -O-,

Y es -O-, -S-, -N(R<sup>14</sup>)- o -C(H)R<sup>15</sup>-,

m es 0, 1 ó 2;

30 R<sup>14</sup> es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, -C(O)NR<sup>12</sup> o -S(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup>;

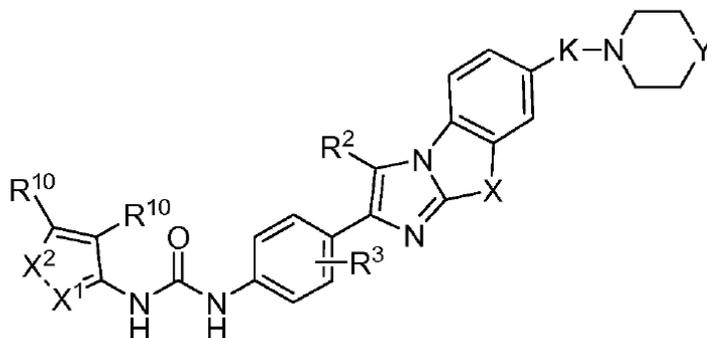
R<sup>15</sup> es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido,

R<sup>13</sup> es alquilo opcionalmente sustituido y

t es 1 ó 2,

o un estereoisómero simple, una mezcla de estereoisómeros o como una mezcla racémica de estereoisómeros, un solvato, un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 5 20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, donde el compuesto es de la fórmula (Va):



donde K es -O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>;

cada uno es, de modo independiente, 1 a 4;

Y es -O-, -S- o -N(R<sup>14</sup>)-;

- 10 R<sup>14</sup> es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, o -S(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup>;

R<sup>13</sup> es alquilo inferior, y

t es 1 ó 2.

o un estereoisómero simple, una mezcla de estereoisómeros o como una mezcla racémica de estereoisómeros, un solvato, un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 15 21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, donde R<sup>1</sup> es halo, alquilo, -R<sup>6</sup>OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>C(O)R<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>OR<sup>7</sup> o -R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>OR<sup>7</sup>; y

R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenoil opcionalmente sustituido, alquinoil opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterocicilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroalquilo opcionalmente sustituido.

- 20 22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, donde R<sup>1</sup> es fluoro, metilo, etilo, hidroxilo, metoxi, dietilamino o carboxi.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

3-(2-{4-[3-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N-(2-morfolin-4-iletíl)-propionamida;

- 25 3-(2-{4-[3-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N-(2-piperidin-1-iletíl)-propionamida;

3-(2-{4-[3-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-2-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)-propionamida;

1-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil}-urea;

- 30 1-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-3-(4-{7-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil}-urea;

1-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil}-urea;

1-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil}-urea;

1-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-3-(4-{7-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil}-urea;

- 1-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-3-(4-{7-[3-(4-metanesulfonil-piperazin-1-il)-propoxi]-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il}-fenil)-urea;
- N-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-N'-(4-{7-[3-(4-etil-piperazin-1-il)propil]imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il}fenil)urea;
- 1-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil}-urea;
- 5 3-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-1-metil-1-{4-[7-(3-morfolin-4-il-propil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil}-urea;
- 1-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(3-morfolin-4-il-propil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil}-urea;
- N-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-N'-(4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil)urea;
- 1-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-3-{4-(7-morfolin-4-il-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il)-fenil}-urea;
- N-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-N'-(4-[7-(3-piperidin-1-il-propil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil)urea;
- 10 N-(5-ter-butyl-isoxazol-3-il)-N-(4-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil)urea;
- 2-(2-{4-[3-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N-(2-morfolin-4-iletil)-acetamida;
- 2-(2-{4-[3-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N-(2-piperidin-1-iletil)-acetamida;
- 2-(2-{4-[3-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-acetamida;
- 1-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-3-(4-{7-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il}-fenil)-urea;
- 15 1-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-3-{4-(7-morfolin-4-ilmetil-imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il)-fenil}-urea;
- 1-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil}-urea;
- 1-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-3-{4-(7-piperidin-1-ilmetil-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il)-fenil}-urea;
- 1-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil}-urea;
- 1-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etil)-imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]-fenil}-urea;
- 20 1-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(2-piperidin-1-il-etil)-imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]-fenil}-urea;
- 1-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-3-(4-{7-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-etil]-imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il}-fenil)-urea;
- N-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-N'-(4-[6-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil)urea;
- (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 2-{4-[3-(5-ter-butyl-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico;
- 25 (2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 2-{4-[3-(5-ter-butyl-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico;
- (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 2-{4-[3-(5-ter-butyl-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico;
- (2-dietilamino-etil)-amida del ácido 2-{4-[3-(5-ter-butyl-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico;
- 30 1-(5-ter-butyl-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil}-urea;
- 1-(5-ter-butyl-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(piperazin-1-carbonil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil}-urea;
- 1-(5-ter-butyl-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil}-urea; y una de sus sales farmacéuticamente aceptables; o
- 35 seleccionado del grupo que consiste en:
- 1-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-3-{4-(7-hidroxi-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il)-fenil}-urea;
- 1-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-3-{4-(7-metoxi-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il)-fenil}-urea;
- 1-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(2-dietilamino-etoxi)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil}-urea;
- {2-[4-(((5-ter-Butylisoxazol-3-il)amino)carbonil)amino]fenil}imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-il}acetato de etilo;

- ácido 3-{2-[4-(((5-ter-Butilisoxazol-3-il)amino)carbonil)amino)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-il}acético;
- éster 2-{4-[3-(5-ter-butyl-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-ílico de ácido pirrolidin-2-carboxílico;
- 3-{2-[4-(((5-ter-Butilisoxazol-3-il)amino)carbonil)amino)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-il}propanoato de etilo;
- 5 ácido 3-{2-[4-(((5-ter-Butilisoxazol-3-il)amino)carbonil)amino)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-il}propanoico,
- 3-(2-{4-[3-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N,N-dietil-propionamida;
- 2-(2-{4-[3-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N-(2-dietilaminoetil)-acetamida;
- 3-(2-{4-[3-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N-(2-dietilaminoetil)-propionamida;
- 10 éster 2-{4-[3-(5-ter-butyl-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-ílico del ácido 2-amino-3-metil-butírico;
- éster etílico del ácido 2-{4-[3-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico;
- ácido 2-{4-[3-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico; y
- una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
- o seleccionado del grupo que consiste en:
- 15 1-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-3-[4-(7-fluoro-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il)-fenil]-urea;
- 1-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-3-[4-(7-metil-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il)-fenil]-urea;
- y una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
- o seleccionado del grupo que consiste en:
- 1-(4-ter-Butil-fenil)-3-[4-(7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il)-fenil]-urea;
- 20 y una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es N-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-N'-(4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil)urea o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para usar en el tratamiento de una enfermedad proliferativa, donde la enfermedad proliferativa opcionalmente es leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, cáncer de tiroides, cáncer de estómago, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, mieloma o linfoma, o donde la enfermedad proliferativa es opcionalmente leucemia linfobástica aguda, síndrome de mielodisplásico, leucemia mielodisplásica, leucemia, cáncer de pulmón de células pequeñas, glioblastoma, melanoma, carcinoma de células renales, cáncer de endometrio, síndrome hipereosinofílico idiopático,
- 30 síndrome eosinofílico crónico, mastocitosis sistémica, histiocitosis de células de Langerhans, sarcoma de Kaposi, o neoplasia endocrina múltiple, o
- para usar en el tratamiento de una enfermedad autoinmune, donde la enfermedad autoinmune opcionalmente es artritis reumatoidea, lupus, esclerosis múltiple, tiroiditis, diabetes de tipo I, sarcoidosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn o lupus sistémico; o
- 35 para usar en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, donde la enfermedad inflamatoria opcionalmente es colitis ulcerosa, rinitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
26. Una composición que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable; la composición opcionalmente comprende además un segundo agente terapéutico seleccionado de un agente antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador o un agente inmunosupresor.
- 40

Figura 1

