

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 764**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2011 E 11713510 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 2556065**

54 Título: **Inhibidores de pirazol p38 MAP quinasa**

30 Prioridad:

01.04.2010 GB 201005589

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

31.03.2015

73 Titular/es:

**RESPIVERT LIMITED (100.0%)
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG, GB**

72 Inventor/es:

**KING-UNDERWOOD, JOHN;
HARDY, GEORGE;
MURRAY, PETER JOHN;
WILLIAMS, JONATHAN GARETH y
ONIONS, STUART THOMAS**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 532 764 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de Pirazol p38 MAP quinasa

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de enzimas proteína quinasa activadas por mitógeno p38 (denominados en el presente documento inhibidores de MAP quinasa p38), por ejemplo los subtipos alfa y gamma quinasa de las mismas, y su uso en terapia, incluyendo combinaciones farmacéuticas, especialmente en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, incluyendo enfermedades inflamatorias del pulmón, tales como EPOC.

Antecedentes de la invención

15 Se han identificado cuatro isoformas de MAPK p38 (alfa, beta, gamma y delta, respectivamente), que presentan cada una un patrón de expresión específico de tejido. Las isoformas alfa y beta de MAPK p38 se expresan de forma ubicua en todo el cuerpo y se encuentran en muchos tipos celulares diferentes. Las isoformas alfa y beta de MAPK p38 se inhiben por ciertas moléculas pequeñas conocidas inhibidoras de MAPK p38. Generaciones anteriores de compuestos eran altamente tóxicas debido al patrón de expresión ubicuo de estas isoformas y efectos fuera de la diana de los compuestos. Los inhibidores más recientes se han mejorado para ser altamente selectivos para isoformas alfa y beta de MAPK p38 y tienen un margen de seguridad más amplio.

25 Se sabe menos acerca de las isoformas gamma y delta de MAPK p38. Estas isoformas se expresan en tejidos/células específicos (a diferencia de las isoformas p38 alfa y p38 beta). La isoforma delta de MAPK p38 se expresa más en el páncreas, testículo, pulmón, intestino delgado y riñón. También es abundante en macrófagos y detectable en neutrófilos, linfocitos T CD4+ y células endoteliales (Shmueli, O. et al., *Comptes Rendus Biologies* 326(10-11):1067-1072, (2003)/Genecard; Smith, S. J. Br. J. Pharmacol., 2006, 149:393-404; Hale, K. K., J. Immunol., 1999, 162(7):4246-52; Wang, X. S. et al., J. Biol. Chem., 1997, 272(38):23668-23674). Se sabe muy poco acerca de la expresión de MAPK p38 gamma aunque se expresa en mayor medida en cerebro, músculo esquelético y corazón, así como en linfocitos y macrófagos (Shmueli, O. et al., *Comptes Rendus Biologies*, 2003, 326(10-11):1067-1072, (2003)/Genecard; Hale, K. K., J. Immunol., 1999, 162(7):4246-52; Court, N. W. et al., J. Mol. Cell. Cardiol., 2002, 34(4):413-26; Mertens, S. et al., *FEBS Lett.*, 1996, 383(3):273-6).

35 No están disponibles en la actualidad moléculas pequeñas selectivas inhibidoras de MAPK p38-gamma y MAPK p38-delta, aunque se sabe que un compuesto existente, BIRB 796, tiene actividad inhibidora panisoforma. La inhibición de isoforma gamma y delta de MAPK p38 se observa a mayores concentraciones del compuesto que las requeridas para inhibir MAPK p38 alfa y p38 beta (Kuma, Y. J. Biol. Chem., 2005, 280:19472-19479). BIRB 796 también alteró la fosforilación de MAPK p38 o JNK por la quinasa MKK6 o MKK4 corriente arriba. Kuma analizó la posibilidad de que el cambio conformacional provocado por la unión del inhibidor con la proteína MAPK pudiera afectar a la estructura tanto de su sitio de fosforilación como del sitio de acoplamiento para el activador corriente arriba, alterando de esta manera la fosforilación de MAPK p38 o JNK.

45 Se cree que la MAP quinasa p38 desempeña un papel clave en muchas de las rutas de señalización que están implicadas en el inicio y mantenimiento de inflamación crónica persistente en la enfermedad humana, por ejemplo, en asma grave y EPOC. Hay ahora abundante bibliografía que demuestra que la MAP quinasa p38 se activa por una serie de citoquinas proinflamatorias y que su activación da como resultado el reclutamiento y la liberación de más citoquinas proinflamatorias. De hecho, los datos de algunos estudios clínicos demuestran cambios beneficiosos en la actividad de enfermedad en pacientes durante el tratamiento con inhibidores de MAP quinasa p38. Por ejemplo, Smith, S. J. Br. J. Pharmacol., 2006, 149:393-404 describe el efecto inhibidor de inhibidores de MAP quinasa p38 en liberación de TNF α (pero no IL-8) de PBMC humanas. Se propone el uso de inhibidores de MAP quinasa p38 en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Las moléculas pequeñas inhibidoras dirigidas a MAPK p38 α/β han demostrado ser eficaces en la reducción de diversos parámetros de inflamación de células y tejidos obtenidos de pacientes con EPOC, que son en general insensibles a corticosteroides (Smith, S. J. Br. J. Pharmacol., 2006, 149:393-404) y modelos animales *in vivo* (Underwood, D. C. et al. *Am. J. Physiol.*, 2000, 279:L895-902; Nath, P. et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 2006, 544:160-167). Irusen y colaboradores también sugirieron la posibilidad de la implicación de MAPK p38 α/β en insensibilidad a corticosteroides mediante la reducción de la afinidad de unión del receptor de glucocorticoides (RG) en núcleos (Irusen, E. et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2002, 109:649-657). Se ha descrito experiencia clínica con una serie de inhibidores de MAP quinasa p 38, incluyendo AMG548, BIRB 796, VX702, SCIO469 y SCIO323 (Lee M. R. y Dominguez, C. *Current Med. Chem.*, 2005, 12:2979-2994). Los documentos WO 2006/105844 y WO 2007/017083 describen compuestos derivados de pirazol que son inhibidores de tirosina quinasa y pueden usarse para aplicaciones incluyendo el tratamiento de tumores. El documento WO 2007/064872 describe compuestos de urea de pirazol, composiciones farmacéuticas que los contienen y métodos para tratar el cáncer usándolos.

65 La EPOC es una afección en la que se ha indicado que la inflamación subyacente es sustancialmente resistente a los efectos antiinflamatorios de corticosteroides inhalados. En consecuencia, una estrategia superior para tratar la EPOC sería desarrollar una intervención que tenga tanto efectos antiinflamatorios inherentes como la capacidad para

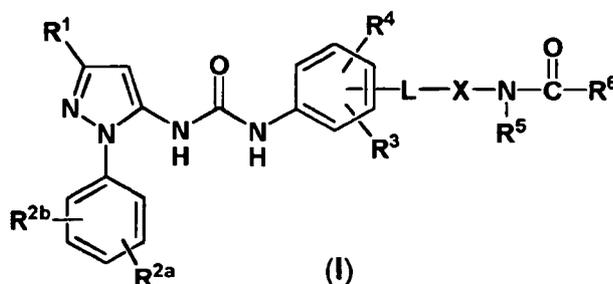
aumentar la sensibilidad de los tejidos pulmonares de pacientes con EPOC a corticosteroides inhalados. La reciente publicación de Mercado et al. (2007; American Thoracic Society Resumen A56) demuestra que el silenciamiento de p38 gamma tiene el potencial de restaurar la sensibilidad a corticosteroides. Por lo tanto puede haber un beneficio doble para el uso de un inhibidor de MAP quinasa p38 para el tratamiento de EPOC y asma grave.

Sin embargo, el principal obstáculo que obstaculiza la utilidad de inhibidores de MAP quinasa p38 en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas humanas ha sido la toxicidad observada en pacientes. Esta ha sido suficientemente grave para dar como resultado la retirada del desarrollo clínico de muchos de los compuestos progresados, incluyendo todos los mencionados específicamente anteriormente.

Sigue existiendo la necesidad de identificar y desarrollar nuevos compuestos terapéuticamente útiles como inhibidores de MAP quinasa p38 que tengan potencial terapéutico mejorado, en particular que sean más eficaces, de acción más larga y/o menos tóxicos a la dosis terapéutica relevante. Un objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que inhiben MAP quinasa p38, por ejemplo con cierta especificidad de subtipo, que muestren un buen potencial antiinflamatorio, en particular adecuado para su uso en terapia.

Sumario de la invención

De acuerdo con la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



en la que:

- R^1 es H, fenilo, o una cadena acíclica o alicíclica de alquileo C_{1-10} , lineal o ramificada, saturada o insaturada, en la que uno o más átomos de carbono en la cadena (por ejemplo de 1 a 3, tal como 1, 2 o 3 carbonos) están opcionalmente reemplazados por uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y $S(O)_n$ y la cadena está opcionalmente sustituida con: un grupo oxo y/o uno o más átomos de halógeno (por ejemplo de 1 a 6);
- R^{2a} es H, halo, una cadena de alquileo C_{1-8} , saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, en la que uno o más átomos de carbono (por ejemplo de 1 a 3, tal como 1, 2 o 3 carbonos) están opcionalmente reemplazados por uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y/o $S(O)_m$ y la cadena está opcionalmente sustituida con uno o más átomos de halógeno (por ejemplo de 1 a 6);
- R^{2b} es H, halo, alcoxi C_{1-6} o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con OH;
- R^3 es halo, haloalquilo, $S(O)_p$ alquilo C_{1-6} o ciano;
- R^4 es H, halo, haloalquilo, o ciano; o
- R^3 y R^4 tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos: un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros saturado o parcialmente insaturado, o un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros, saturado o parcialmente insaturado que contiene 1 o más (tal como 1 o 2) heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y/o S;
- L es una cadena de alquileo C_{1-6} , saturada o insaturada, ramificada o no ramificada (tal como un alquileo C_{1-3}), en la que uno o más átomos de carbono (por ejemplo de 1 a 3, tal como 1, 2 o 3 carbonos) están opcionalmente reemplazados por un heteroátomo seleccionado entre -O- y/o S, y la cadena está opcionalmente sustituida con uno o dos grupos oxo (por ejemplo 1 o 2);
- X es piridina o pirimidina opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} ;
- R^5 es H o alquilo C_{1-4} ;
- R^6 se selecciona entre:
- a) una cadena de alquilo C_{1-10} , saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, en la que opcionalmente al menos un carbono (por ejemplo 1, 2 o 3 carbonos, adecuadamente 1 o 2, en particular 1 carbono) está reemplazado por un heteroátomo seleccionado independientemente entre O, N, $S(O)_p$, en el que dicha cadena está opcionalmente sustituida con uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3 grupos) seleccionados independientemente entre oxo, halógeno, un grupo arilo

- 5 C₆₋₁₀, un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros, un grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros o un grupo cicloalquilo C₃₋₈, portando cada arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo de 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino, mono C₁₋₄ o di C₂₋₈ alquil amino, mono C₁₋₄ o di C₂₋₈ acil amino, S(O)_qalquilo C₁₋₆, alquil C₀₋₆C(O)alquilo C₁₋₆ o alquil C₀₋₆C(O)Nalquil C₀₋₆-alquilo C₀₋₆, alquil C₀₋₆-C(O)heteroalquilo C₁₋₆, con la condición de que el átomo unido directamente al carbonilo en -NR⁵C(O)- no sea un átomo de oxígeno ni un átomo de azufre; y
- 10 b) un alquil C₀₋₈-heterociclo en el que el grupo heterociclilo tiene 5 o 6 miembros y comprende al menos un heteroátomo (por ejemplo 1, 2 o 3, adecuadamente 1 o 2, en particular 1 heteroátomo) seleccionado entre O, N, y S, y dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino, mono C₁₋₄ y di C₂₋₈ alquil amino, mono C₁₋₄ o di C₂₋₈ acil amino, S(O)_qalquilo C₁₋₆, alquil C₀₋₆C(O)alquilo C₁₋₆, alquil C₀₋₆C(O)Nalquil C₀₋₆-alquilo C₀₋₆ o alquil C₀₋₆-C(O)heteroalquilo C₀₋₆;
- 15 n es 0, 1 o 2; m es 0, 1 o 2; p es 0, 1 o 2; q es 0, 1 o 2; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo todos los estereoisómeros, tautómeros y derivados isotópicos de los mismos.

- 20 Las posiciones relativas de los sustituyentes R³, R⁴ y L en el núcleo aromático de compuestos de fórmula (I) no son fijas. Por ejemplo, el sustituyente R³ puede estar en cualquiera de las posiciones dentro del anillo, concretamente la posición 2, 3, 4, 5 o 6. Si está presente, R⁴ puede estar en cualquier posición distinta de aquellas ocupadas por el "nitrógeno de anilina" y por el sustituyente R³. Finalmente, el grupo L puede estar acoplado al sistema aromático en cualquier posición que permanezca sin ocupar por el "nitrógeno de anilino" y, si están presente, los sustituyentes R³ y R⁴.
- 25

Breve descripción de las figuras

- 30 La Figura 1 muestra el efecto de la administración intranasal del compuesto del Ejemplo 9 en la acumulación de neutrófilos en BALF en ratones previamente expuestos a humo de cigarrillos.
La Figura 2 muestra el efecto de la administración intranasal del compuesto del Ejemplo 9 en la acumulación de macrófagos activados en BALF en ratones previamente expuestos a humo de cigarrillos.

Descripción detallada de la invención

- 35 Alquilo, como se usa en el presente documento, se refiere a un alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada, tales como, sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, *iso*-propilo, butilo, n-butilo y *terc*-butilo. En una realización, alquilo se refiere a un alquilo de cadena lineal. Alquileno debe interpretarse de una manera similar a alquilo.
- 40 Una cadena acíclica se refiere a una cadena sin átomos de anillo. Una cadena alicíclica se refiere a una cadena alifática con átomos de anillo.
- 45 Alcoxi como se usa en el presente documento se refiere a un alcoxi de cadena lineal o de cadena ramificada, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi. Alcoxi, como se emplea en el presente documento, también se extiende a realizaciones en las que el átomo de oxígeno está localizado dentro de la cadena de alquilo, por ejemplo, -alquil C₁₋₃-O-alquilo C₁₋₃, tal como -CH₂CH₂OCH₃ o -CH₂OCH₃. Por tanto, en una realización, el alcoxi está unido a través de carbono al resto de la molécula. En una realización, el alcoxi está unido a través de oxígeno al resto de la molécula, por ejemplo, -Oalquilo C₁₋₆. En una realización, la divulgación se refiere a un alcoxi de cadena lineal.
- 50 Heteroalquilo, como se emplea en el presente documento, pretende referirse a un alquilo de cadena ramificada o lineal en la que uno o más, tal como 1, 2 o 3 carbonos están reemplazados por un heteroátomo, seleccionado entre N, O o S(O)_r, en el que r representa 0, 1 o 2. El heteroátomo puede reemplazar a un carbono primario, secundario o terciario, es decir, por ejemplo, SH, OH o NH₂ para CH₃, o NH o O o SO₂ para -CH₂- o N para un -CH- o un carbono terciario ramificado, según sea técnicamente apropiado.
- 55 Haloalquilo como se emplea en el presente documento se refiere a grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de halógeno, por ejemplo, de 1 a 5 halógenos, incluyendo perhaloalquilo, en particular, percloroalquilo o perfluoroalquilo, más es específicamente -CCl₃, -CF₂CF₃ o CF₃.
- 60 Se pretende que mono C₁₋₄ y di C₂₋₈ acil amino hagan referencia a -NHC(O)alquilo C₁₋₄ y a -N(C=Oalquilo C₁₋₄) (C=Oalquilo C₁₋₄) respectivamente.
- Se pretende que mono C₁₋₄ y di C₂₋₈ alquil amino hagan referencia a -NHalquilo C₁₋₄ y a -N(alquilo C₁₋₄) (alquilo C₁₋₄) respectivamente.
- 65

Arilo, como se usa en el presente documento, se refiere a, por ejemplo, sistemas mono o policíclicos C₆₋₁₄ que tienen de 1 a 3 anillos, en los que al menos un anillo es aromático, incluyendo fenilo, naftilo, antraceno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y similares, tal como fenilo y naftilo.

5 Heteroarilo es un sistema de anillo bicíclico o un anillo monocíclico de 6 a 10 miembros en el que al menos un anillo es un núcleo aromático que comprende uno o más, por ejemplo 1,2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S. Los ejemplos de heteroarilos incluyen: pirrol, oxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, benzotiofeno, benzofurano, o 1,2,3 y 1,2,4 triazol.

10 Heterociclilo, como se emplea en el presente documento, se refiere a un anillo no aromático, saturado o parcialmente insaturado de 5 a 6 miembros que comprende uno o más, por ejemplo 1,2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, opcionalmente uno o dos carbonos en el anillo pueden portar un sustituyente oxo. La definición de heterociclo C₅₋₆, según se emplea en el presente documento, se refiere a un anillo carbocíclico no aromático, saturado o parcialmente insaturado de 5 a 6 miembros que comprende uno o más, por ejemplo 1,2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, en el que cada heteroátomo reemplaza a un átomo de carbono y opcionalmente uno o dos carbonos pueden portar un sustituyente oxo. Claramente, cualquiera de las valencias de un heteroátomo no empleadas en la formación o conservación de la estructura de anillo pueden estar ocupadas con hidrógeno o un sustituyente, según sea adecuado. Los sustituyentes en heterociclos pueden estar en un carbono o en un heteroátomo, tal como nitrógeno, según sea adecuado. Los ejemplos de heterociclos y heterociclos C₅₋₆ incluyen pirrolina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, pirazolina, imidazolina, pirazolidina, imidazolidina, oxoimidazolidina, dioxolano, tiazolidina, isoxazolidina, pirano, dihidropirano, piperidina, piperazina, morfolina, dioxano, tiomorfolina y oxatiano.

Halógeno incluye flúor, cloro, bromo o yodo, en particular flúor, cloro o bromo, especialmente flúor o cloro.

25 Oxo, como se usa en el presente documento, se refiere a C=O y se representará normalmente como C(O).

S(O)_qalquilo C₁₋₆ puede, por ejemplo, incluir -SO₂Me.

30 Cicloalquilo C₃₋₈, según se emplea en el presente documento pretende referirse a un anillo no aromático, saturado o parcialmente insaturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, cuando el anillo contiene menos de 8 carbonos, el anillo puede portar opcionalmente uno o más grupos alquilo, de manera que el número de átomos de carbono en el anillo más el número de átomos de carbono en los sustituyentes alquilo no sea mayor a ocho en total, o a 10 en el caso de cicloalquilos C₃₋₁₀.

35 Alquilo C₁₋₁₀ incluye C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈ o C₉, así como C₁ y C₁₀.

Alquilo C₀₋₈ incluye C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, o C₇, así como C₀ y C₈.

40 En relación a una cadena de alquilo C₁₋₁₀ saturada o insaturada, ramificada o no ramificada (o un lenguaje similar usado en el presente documento), en la que al menos un carbono (por ejemplo 1, 2 o 3 carbonos, adecuadamente 1 o 2, en particular 1) está reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre O, N, S(O)_p, en la que dicha cadena está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente entre oxo, halógeno, un grupo arilo, un grupo heteroarilo o un grupo heterociclilo, será evidente para los expertos en la materia que el heteroátomo puede reemplazar a un carbono primario, secundario o terciario, es decir CH₃, -CH₂- o un -CH-, un grupo de carbono terciario o -CH=, según sea técnicamente adecuado.

50 Se pretende que cadena alicíclica de alquilo C₁₋₁₀, saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, se refiera a cicloalquilo C₃₋₁₀.

En una realización, R¹ es -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con OH, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-OC(O)CH₃.

55 En una realización de la divulgación se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la que R¹ es metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, butilo o *terc*-butilo, en particular *terc*-butilo.

En una realización, R¹ es -C(CH₃)₂CH₂OH.

60 En una realización, R¹ es ciclopropilo, o 1-metilciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o 1-metilciclohexilo, o adamantilo.

En una realización, R¹ es tetrahidropirano o 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilo.

En una realización, R¹ es -CF₃, -CF₂CF₃ o -CCl₃.

65 En una realización, R¹ es fenilo.

ES 2 532 764 T3

- En una realización, R^{2a} está en la posición 2, 3 o 4 (es decir, posición *orto*, *meta* o *para*), en particular la posición *para* (4).
- 5 En una realización, R^{2a} es metilo, etilo, n-propilo, *iso*-propilo, n-butilo o *terc*-butilo, en particular metilo, por ejemplo en la posición 3 o 4.
- En una realización, R^{2a} es -OH, por ejemplo en la posición 3 o 4.
- 10 En una realización, R^{2a} es halo, tal como cloro, por ejemplo en la posición 3 o 4.
- En una realización, R^{2a} es -alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo hidroxilo, tal como -CH₂OH, por ejemplo en la posición 3 o 4.
- 15 En una realización, R^{2a} es -alcoxi C_{1-6} , tal como -OCH₃, por ejemplo en la posición 3 o 4.
- En una realización, R^{2a} es -Salquilo C_{1-6} , tal como -SCH₃, por ejemplo en la posición 3 o 4.
- En una realización, R^{2a} es -SO₂alquilo C_{1-6} , tal como -SO₂CH₃, por ejemplo en la posición 3 o 4.
- 20 En una realización, R^{2a} es -OCF₃, por ejemplo localizado en la posición 3 o 4.
- En una realización, R^{2a} es -NR'R'', en el que R' es H, -alquilo C_{1-3} o -SO₂alquilo C_{1-3} , y R'' es H o -alquilo C_{1-3} , por ejemplo localizado en la posición 3 o 4. En una realización, R^{2a} es -NH₂, por ejemplo en la posición 3 o 4.
- 25 En una realización, R^{2a} es -NHSO₂CH₃, por ejemplo en la posición 3 o 4.
- En una realización, R^{2b} es H.
- En una realización, R^{2b} es halo, tal como cloro, por ejemplo en la posición 3.
- 30 En una realización, R^{2a} es cloro y R^{2b} es cloro, por ejemplo 3,4-dicloro.
- En una realización, R^{2a} es cloro y R^{2b} es -OCH₃, por ejemplo en las posiciones 3, 4, respectivamente.
- 35 En una realización, R^{2a} es -OCH₃ y R^{2b} es -OCH₃, por ejemplo en la posición 3,4.
- En una realización, R^{2a} es cloro y R^{2b} es -OH, por ejemplo en la posición 3, 4, respectivamente.
- En una realización, R^3 está en la posición 2, en relación al átomo de nitrógeno de anilino.
- 40 En una realización, R^4 está en la posición 3 o en la posición 5, en particular la posición 3.
- En una realización, L está en la posición 4.
- 45 En una realización, R^3 es flúor, cloro, -SO₂CH₃, o -CF₃.
- En una, R^4 es H, cloro o ciano.
- En una realización, R^3 y R^4 representan respectivamente cloro y ciano, o ambos representan cloro, por ejemplo en las
- 50 posiciones 2 y 3, respectivamente.
- En una realización, R^3 y R^4 , junto con el fenilo al que están acoplados, representan indazolilo o 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo.
- 55 La definición combinada de R^3 y R^4 para compuestos de fórmula (I) no se extiende a grupos carbocíclicos aromáticos, tales como naftileno.
- En una realización, L representa O, CH₂, C=O o S(O)_t cuando t es 0, 1 o 2, en particular 0 o 2.
- 60 En una realización, L representa -OCH₂- o -OCH₂CH₂-.
- En una realización, cuando L representa -OCH₂- o -OCH₂CH₂-, R^3 y R^4 , tomados junto con los átomos de carbono a los que están acoplados, no representan quinolina.
- 65 En una realización, X es piridina.

En una realización, R^5 es H.

En una realización, 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono están reemplazados en la cadena de alquilo de R^6 por heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N, $S(O)_p$.

5 En una realización, el uno o más heteroátomos que reemplazan a uno o más átomos de carbono en el fragmento de cadena de alquilo de R^6 se seleccionan entre N y O.

10 En una realización, el fragmento R^6 es una cadena de alquilo C_{1-10} , saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, en la que al menos un átomo de carbono (por ejemplo 1, 2, 3 o 4 carbonos, en particular 1 o 2 carbonos) está reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre O, N, $S(O)_p$, en la que dicha cadena está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados entre oxo, halógeno, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo heterociclilo, o un cicloalquilo C_{3-8} , siendo cada grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo como se ha definido anteriormente para compuestos de fórmula (I).

15 En una realización, R^6 es una cadena de alquilo C_{1-8} o una cadena de alquilo C_{1-6} saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, en la que al menos un carbono está reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre -O, -N, $S(O)_p$. Como alternativa, en esta realización la cadena de alquilo puede ser un grupo alquilo C_{2-8} o alquilo C_{3-6} , tal como un grupo alquilo C_4 o alquilo C_5 .

20 En una realización, un átomo de nitrógeno en la cadena de alquilo está enlazado directamente al carbonilo del fragmento $-NR^5C(O)$ y puede ser adicionalmente, por ejemplo, un grupo amino terminal. Por tanto, en una realización R^6 representa $N(\text{alquil } C_{1-4})\text{alquilo } C_{1-4}$, $N\text{Halquilo } C_{1-9}$, tal como $N\text{Halquilo } C_{1-5}$ o NH_2 , en particular $-NH_2$.

25 En una realización, R^6 representa $-N\text{Halquilo } C_{1-6}$, tal como $-NHCH_3$ o $-NHCH_2CH_3$ o $-NHCH(CH_3)_2$.

En una realización, la cadena de alquilo C_{1-10} de R^6 está sustituida con al menos o únicamente un grupo oxo, por ejemplo, la sustitución en la cadena consiste en un solo grupo oxo.

30 En una realización, la cadena de alquilo C_{1-10} de R^6 está sustituida con al menos o únicamente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de halógeno.

En una realización, R^6 es alquil $C_{1-4}-V-R^7$, tal como alquil $C_{1-3}-V-R^7$, en el que:

35 V es un heteroátomo seleccionado entre NR^V , O o $S(O)_p$;
 R^V representa H o alquilo C_{1-3} ;
 R^7 es H o -alquilo C_{1-3} , y p es como se ha definido anteriormente,
 con la condición de que la longitud total de la cadena de alquilo no sea superior a 10 átomos de carbono, incluyendo el reemplazo de heteroátomos, y de que el radical R^6 resultante sea un grupo estable, por ejemplo
 40 $-CH_2SCH_3$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2-C(CH_3)_2NHCH_3$, $-CH(CH_3)N(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3CH_2NHCH_3$,
 $-(CH_2)_3N(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, o $-(CH_2)_2OCH_3$.

En una realización, R^6 es alquil $C_{1-3}-V-(\text{alquil } C_{2-3}-Z-R^8)_k$, en el que:

45 V es un heteroátomo seleccionado entre N, NH, O o $S(O)_p$, tal como N o NH
 (V es N en caso de que $k = 2$, o se seleccionará entre NH, O o $S(O)_p$, en caso de que k sea 1, en particular NH); Z
 se selecciona independientemente entre NH, O o $S(O)_p$;
 R^8 es H o -alquilo C_{1-3} ; k es un número entero 1 o 2 (tal como 1); y p es como se ha definido anteriormente,

50 con la condición de que la longitud total de la cadena de alquilo no sea superior a 10 átomos de carbono, incluyendo el reemplazo de heteroátomos, y de que el radical R^6 resultante sea un grupo estable. Adecuadamente, R^6 es alquil $C_{1-3}-V-\text{alquil } C_{2-3}-OCH_3$, tal como alquil $C_{1-3}-V-(CH_2)_2OCH_3$, en particular $-CH_2O(CH_2)_2OCH_3$ y $CH_2S(CH_2)_2OCH_3$, o $-CH_2NH(CH_2)_2OCH_3$, alquil $C_{1-3}-V-(\text{alquil } C_{2-3}-OCH_3)_k$, en el que k representa 2, tal como $-CH_2N[(CH_2)_2OCH_3]_2$.

55 En una realización, R^6 es alquil $C_{1-3}-V-\text{alquil } C_{2-3}-Z-\text{alquil } C_{2-3}-Y-R^9$, en el que V, Z e Y son independientemente un heteroátomo seleccionado entre NH, O o $S(O)_p$,
 R^9 es H o metilo, y p es como se ha definido anteriormente,
 con la condición de que la longitud total de la cadena de alquilo no sea superior a 10 átomos de carbono, incluyendo el reemplazo de heteroátomos, y de que el radical Q resultante sea un grupo estable. Adecuadamente, Q es un radical,
 60 tal como $-CH_2V(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$, por ejemplo, $-CH_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$, o $-CH_2NH(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$, o $-CH_2S(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$.

En una realización, R^6 representa $-NR^{10}R^{11}$, y por tanto, $-NR^5C(O)R^6$ comprende una urea, en la que R^{10} y R^{11}
 65 representan independientemente un hidrógeno o una cadena de alquilo C_{1-9} , saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, en la que uno o más carbonos, tal como 1, 2 o 3, están opcionalmente reemplazados por un heteroátomo seleccionado entre O, N o $S(O)_p$. Dicha cadena está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados

independientemente entre oxo, halógeno, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un heterociclilo o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (tal como oxo, halógeno, un grupo arilo, un grupo heteroarilo o un grupo heterociclilo), portando cada grupos arilo, heteroarilo o heterociclilo de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre los sustituyentes relevantes enumerados anteriormente para los compuestos de fórmula (I), por ejemplo halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino, mono C₁₋₄ o di C₂₋₈-alquil amino y mono C₁₋₄ o di C₂₋₈-acil amino, con la condición de que la longitud total de la cadena de alquilo no sea superior a 10 átomos de carbono, incluyendo el reemplazo de heteroátomos, y de que el radical R⁶ resultante sea un grupo estable.

En esta realización de urea, en una subrealización, R¹⁰ representa hidrógeno.

Los ejemplos de ureas incluyen aquellas en las que R¹⁰ y R¹¹ son ambos hidrógeno y por tanto R⁶ es -NH₂, o en las que R⁶ es -NHCH₃ o -N(CH₃)₂, proporcionando de este modo, por ejemplo, un fragmento -NR⁵C(O)NH₂ o -NR³C(O)NHCH₃ o -NR³C(O)N(CH₃)₂.

Los ejemplos de ureas que contienen un heteroátomo en la cadena de alquilo incluyen aquellas en las que R⁶ es -NH(CH₂)₂OCH₃ o -N[(CH₂)₂OCH₃]₂. En una realización, R⁶ representa -NHalquil C₂₋₆-O-alquilo C₁₋₃, tal como -NHCH₂CH₂OCH₃.

Los ejemplos de ureas que contienen un sustituyente oxo incluyen aquellas en las que R⁶ es -NHCH₂C(O)NH-alquil C₂₋₃-X¹-alquilo C₁₋₃, en el que X¹ es un heteroátomo seleccionado entre N, O o S(O)_p y p es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de la última incluyen aquellas en las que R⁶ es -NHCH₂C(O)NHCH₂CH₂OCH₃. Por tanto, en una realización de la divulgación R⁶ representa el radical -NHalquil C₁₋₄-C(O)NHalquil C₂-OCH₃, tal como -NHCH₂C(O)NHCH₂CH₂OCH₃.

En una realización, R⁶ representa -NHalquil C₁₋₄-C(O)R¹² en el que R¹² se selecciona entre OH o -NR¹³R¹⁴, en el que R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃ y R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃, por ejemplo -NHalquil C₁₋₄-C(O)R¹² es -NHCH₂C(O)OH, -NHCH₂C(O)NH₂ o -NHCH₂C(O)NHCH₃.

En una realización, R⁶ representa -NHalquil C₁₋₄C(O)Oalquilo C₁₋₃, tales como, por ejemplo, -NHCH₂C(O)OCH₂CH₃.

En una subrealización adicional de derivado de ureído R⁶ representa -N(R¹⁵)alquil C₂₋₃-V-(alquil C₂₋₃-Z-R¹⁶)_k, en el que:

V representa N, NH, O, S(O)_p;
 Z representa NH, O, S(O)_p;
 k es un número entero 1 o 2;
 p es un número entero 0, 1 o 2
 R¹⁵ representa H o alquilo C₁₋₃; y
 R¹⁶ es H o alquilo C₁₋₃, tal como alquilo C₁₋₃;

con la condición de que la longitud total de la cadena de alquilo no sea superior a 10 átomos de carbono, incluyendo el reemplazo de heteroátomos, y de que el radical R⁶ resultante sea un grupo estable.

En una realización, R⁶ es una cadena de alquilo C₁₋₁₀ saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, en la que al menos un carbono está reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre O, N, y S(O)_p, en la que dicha cadena está sustituida con un grupo arilo que porta de 0 a 3 sustituyentes, por ejemplo 1,2 o 3, tal como 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre los sustituyentes relevantes enumerados anteriormente para los compuestos de fórmula (I), por ejemplo entre halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino y mono C₁₋₄ o di C₂₋₈ alquil amino y mono C₁₋₄ o di C₂₋₈ acil amino, tal como una cadena de alquilo C₁₋₁₀, saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, en la que al menos un carbono está reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre O, N, y S(O)_p, en la que dicha cadena está sustituida con un grupo arilo que porta de 0 a 3 sustituyentes, por ejemplo 1, 2 o 3, tal como 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino y mono C₁₋₄ o di-alquil amino. En una realización, dicho grupo arilo es fenilo, por ejemplo, fenilo sustituido o sin sustituir.

En una realización, R⁶ representa -NHalquilfenilo C₀₋₆, tal como -NHfenilo o -NHbencilo.

Los ejemplos del fragmento -NR⁵C(O)R⁶ en el que R⁶ comprende bencilo sustituido incluyen: -NR⁵C(O)CH₂NHCH₂C₆H₄(OCH₃), tal como -NHC(O)CH₂NHCH₂C₆H₄(OCH₃), por ejemplo, cuando el sustituyente metoxi está en la posición *orto*, *meta* o *para*, tal como la posición *para*.

En una realización, R⁶ es una cadena de alquilo C₁₋₁₀ saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, en la que al menos un carbono está reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre O, N, y S(O)_p, en la que dicha cadena está sustituida con un grupo heteroarilo que porta de 0 a 3 sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3, tal como 1 o 2 sustituyentes), seleccionados independientemente entre los sustituyentes relevantes enumerados anteriormente para los compuestos de fórmula (I), por ejemplo halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-amino, mono C₁₋₄ o di C₂₋₈ alquil amino y mono C₁₋₄ o di C₂₋₈ acil amino, tal como una cadena de alquilo C₁₋₁₀, saturada o insaturada, ramificada o

no ramificada, en la que al menos un carbono está reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre O, N, y S(O)_p, en la que dicha cadena está sustituida con un grupo heteroarilo que porta de 0 a 3 sustituyentes, por ejemplo 1, 2 o 3, tal como 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-amino, mono C₁₋₄ o di-alquil amino. En una realización, dicho grupo heteroarilo se selecciona entre, tiofeno, oxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, oxadiazol, 1,2,3 o 1,2,4 triazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina y, en particular, piridina y pirimidina, especialmente piridina.

En una realización, R⁶ representa -NHalquilheteroarilo C₁₋₆, por ejemplo, -NH(CH₂)₃imidazolilo o -NHCH₂isoxazol, en el que el isoxazol está opcionalmente sustituido, tal como -NHCH₂isoxazol(CH₃).

En una realización, R⁶ representa -NHalquil C₁₋₄-C(O)NHalquilheteroarilo C₁₋₃, por ejemplo, un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno o un heteroarilo que contiene nitrógeno y oxígeno, más específicamente -NHCH₂C(O)NHCH₂CH₂piridinilo, en particular cuando el piridinilo está unido a través de carbono, por ejemplo, piridin-4-ilo o -NHCH₂C(O)NHCH₂CH₂CH₂imidazolilo, en particular cuando el imidazolilo está unido a través de nitrógeno.

En una realización, R⁶ es una cadena de alquilo C₁₋₁₀ saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, en la que al menos un carbono está reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre O, N y S(O)_p, en la que dicha cadena está sustituida con un grupo heterociclilo que porta de 0 a 3 sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3, tal como 1 o 2 sustituyentes), seleccionados independientemente entre los sustituyentes relevantes enumerados anteriormente para los compuestos de fórmula (I), por ejemplo halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquil C₁₋₆-amino, mono C₁₋₄ o di C₂₋₈ alquil amino y mono C₁₋₄ o di C₂₋₈ acil amino, tal como una cadena de alquilo C₁₋₁₀, saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, en la que al menos un carbono está reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre O, N y S(O)_p, en la que dicha cadena está sustituida con un grupo heterociclilo que porta de 0 a 3 sustituyentes, por ejemplo 1,2 o 3, tal como 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquil C₁₋₆-amino, mono C₁₋₄ o di C₂₋₈ alquil amino.

En una realización, un heterociclilo de R⁶ se selecciona entre un sistema de anillos saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros que comprende uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3, en particular 1 o 2) heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, por ejemplo pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina, morfolina, 1,4-dioxano, pirrolidina y oxoimidazolidina, tal como pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina, morfolina, y 1,4-dioxano, en particular piperidina, piperazina, y morfolina.

En una realización, un grupo heterocíclico puede estar unido a la cadena de alquilo de R⁶ o al carbonilo de -NR⁵C(O)- a través de carbono o nitrógeno, en particular un átomo de nitrógeno.

En una realización, R⁶ es -alquilheterociclo C₀₋₃ (por ejemplo -alquilheterociclo C₀₋₁), comprendiendo dicho grupo heterociclilo al menos un heteroátomo (por ejemplo 1, 2 o 3, en particular 1 o 2, heteroátomos) seleccionados entre O, N y S, y está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre los sustituyentes relevantes enumerados anteriormente para compuestos de fórmula (I), por ejemplo halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino, mono C₁₋₄ y di-alquil amino y mono C₁₋₄ o di C₂₋₈-acil amino.

En una realización, R⁶ es -alquilheterociclo C₀, por ejemplo un tetrahidropiranilo o un pirrolidinilo o un morfolinilo o un piperazinilo o un grupo oxoimidazolinilo, tal como un grupo 2-oxoimidazolidinilo.

En una realización, en la que R⁶ es -alquilheterociclo C₀, el heterociclo está unido a través de carbono, y es, por ejemplo, un tetrahidropirano unido a C o una piperidina unida a C o una morfolina unida a C o una piperazina unida a C.

En una realización, en la que R⁶ es -alquilheterociclo C₀, el grupo heterocíclico que contiene uno o más átomos de N está unido a través de N. Esta realización proporciona ureas en las que uno de los nitrógenos de la urea está incrustado dentro de un anillo heterocíclico. Los ejemplos de esta realización incluyen, pero sin limitación, una morfolina unida a N o una piperidina unida a N o una piperazina unida a N, portando opcionalmente dicho grupo piperazinilo unido a N, un sustituyente C o N adicional (tal como un grupo *N*-metilo o un grupo *N*-CH₂CH₂OCH₃). En una realización, R⁶ es un heterociclilo unido a través de nitrógeno, tal como piperidinilo, en particular 4-hidroxi piperidinilo o piperazinilo, tal como 4-metil piperazinilo. Por tanto, en una realización R⁶ representa un grupo heterociclilo, por ejemplo un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno, en particular unido a través de N, tal como morfolinilo o piperazinilo opcionalmente sustituido con metilo, especialmente 4-metilo, o piperidinilo.

En una realización, R⁶ representa tetrahidrofuranilo, morfolinilo, piperidinilo, tal como piperidinilo que porta un sustituyente hidroxilo, piperazinilo, tal como piperazinilo que porta un sustituyente metilo o pirrolidinilo, tal como un pirrolidinilo que porta un sustituyente di-metilamino. El anillo puede estar unido a través del heteroátomo, tal como nitrógeno. Como alternativa, el anillo puede estar unido a través de carbono. El sustituyente puede, por ejemplo, ser *para* en relación al átomo a través del cual el anillo está unido al resto de la molécula.

En una realización, R⁶ es un -alquilheterociclo C₁, por ejemplo, tetrahidropiranilmetilo o un piperazinilmetilo unido a C o N que porta opcionalmente un sustituyente (por ejemplo un sustituyente alquilo C₁₋₆, tal como metilo, o un sustituyente

alcoxi C₁₋₆, tal como -CH₂CH₂OCH₃). Los ejemplos adicionales incluyen un pirrolidinilmetilo unido a C o N, o un oxoimidazolinil metilo unido a C o N (tal como 2-oxoimidazolidinilmetilo), portando dicho heterociclo opcionalmente un sustituyente (tal como *N*-metilo o *N*-SO₂CH₃).

5 En una realización, R⁶ representa -NHheterociclilo (en el que el heterociclilo porta de 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre la lista de sustituyentes relevantes enumerados anteriormente para compuestos de fórmula (I), por ejemplo halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino, mono C₁₋₄ o di-alquil amino, -S(O)_qalquilo C₁₋₆, mono C₁₋₄ o di C₂₋₈ acil amino, alquil C₀₋₆-C(O)alquilo C₁₋₆ o alquil C₀₋₆C(O)heteroalquilo C₁₋₆, tal como cuando el anillo está unido a través de carbono, por ejemplo 2-piperidinilo o 3-piperidinilo o 4-piperidinilo, en particular 1-acetilpiperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilo o 1-(2-(2-metoxietoxi)acetil) piperidin-4-ilo.

En una realización, R⁶ representa -NHalquilheterociclilo C₁₋₆ por ejemplo un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno, en particular uno unido a través de nitrógeno, tal como -NHCH₂CH₂morfolina, -NH(CH₂)₃morfolina o -NH(CH₂)₄morfolina.

15 En una realización, R⁶ representa -NHalquil C₁₋₆C(O)heterociclilo (en el que el heterociclilo porta de 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre la lista de sustituyentes relevantes enumerados anteriormente para compuestos de fórmula (I), por ejemplo halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino, mono C₁₋₄ o di-alquil amino, mono C₁₋₄ o di C₂₋₈ acil amino, alquil C₀₋₆C(O)alquilo C₁₋₆ o alquil C₀₋₆C(O)heteroalquilo C₁₋₆) por ejemplo un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno, en particular uno unido a través de nitrógeno, tal como -NHCH₂C(O)-1-pirrolidinilo, -NHCH₂C(O)-1-piperidinilo, -NHCH₂C(O)-4-morfolinilo o -NHCH₂C(O)piperazinilo, tal como -NHCH₂C(O)-4-metil-1-piperazinilo.

20 En una realización, R⁶ representa -NHalquil C₁₋₄C(O)NHalquilheterociclilo C₁₋₃, por ejemplo un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno o un grupo que contiene nitrógeno y/u oxígeno, tal como -NHCH₂C(O)NHCH₂CH₂morfolinilo, en particular cuando el morfolinilo está unido a través de nitrógeno.

25 En una realización, R⁶ representa -N(alquil C₁₋₃)alquilheterociclilo C₁₋₆, por ejemplo un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno, en particular unido a través de nitrógeno, tal como -N(CH₃)CH₂CH₂morfolina, -N(CH₃)(CH₂)₃morfolina o -N(CH₃)(CH₂)₄morfolina.

30 En una realización, R⁶ es -alquil C₁₋₃-G-alquilheterociclo C₁₋₃, en el que G es un heteroátomo seleccionado entre NH, O o S(O)_p, comprendiendo dicho grupo heterociclilo al menos un heteroátomo (por ejemplo 1, 2 o 3, en particular 1 o 2, heteroátomos) seleccionados entre O, N, y S, y está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre los sustituyentes relevantes enumerados anteriormente para compuestos de fórmula (I), por ejemplo halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino, mono C₁₋₄ y di-alquil amino y mono C₁₋₄ o di-acil amino, tal como uno o dos o tres grupos halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino, mono C₁₋₄ y di-alquil amino. Adecuadamente, R⁶ es -CH₂G(CH₂)₂heterociclo, por ejemplo -CH₂G(CH₂)₂tetrahidropirranilo; o -CH₂G(CH₂)₂morfolinilo, en el que el heterociclilo está unido a través de nitrógeno o carbono; o CH₂G(CH₂)₂piperazinilo, en el que el heterociclilo está unido a través de nitrógeno o carbono y que porta opcionalmente un sustituyente de C o N adicional (por ejemplo un sustituyente de alquilo C₁₋₆, tal como metilo, o un sustituyente de alcoxi C₁₋₆, tal como -CH₂CH₂OCH₃); o -CH₂G(CH₂)₂pirrolidinilo, en el que el heterociclilo está unido a través de nitrógeno o carbono, por ejemplo unido a través de nitrógeno; o -CH₂G(CH₂)₂oxoimidazolinilo (tal como 2-oxoimidazolidinilo) por ejemplo unido a través de N y que porta opcionalmente un sustituyente de C o N adicional (tal como *N*-metilo o *N*-SO₂CH₃), y en el que G es O o NH.

En una realización, G es O.

50 En una realización, G es NH.

En una realización, R⁶ es una cadena de alquilo C₁₋₁₀ saturada o insaturada, en la que al menos un carbono (por ejemplo 1, 2 o 3 carbonos) está reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre O, N, S(O)_p, en el que dicha cadena está sustituida con un grupo carbociclilo C₃₋₈ y dicha cadena de alquilo está opcionalmente sustituida con uno o más (por ejemplo 1 o 2) grupos seleccionados de grupos oxo y halógeno. En una realización, dicho grupo carbociclilo C₃₋₈ porta uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3 grupos) seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino, mono C₁₋₄ o di-alquil amino, mono C₁₋₄ o di-acil amino, S(O)_qalquilo C₁₋₆, alquil C₀₋₆-C(O)alquilo C₁₋₆ o alquil C₀₋₆C(O)heteroalquilo C₁₋₆.

60 En una realización, R⁶ representa -NHcicloalquilo C₃₋₆, tal como -NHciclopropilo, -NHciclopentilo o -NHciclohexilo.

En una realización, el grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo porta al menos un sustituyente -S(O)_qalquilo C₁₋₆ y porta opcionalmente uno o dos sustituyentes relevantes adicionales seleccionados independientemente entre la lista de sustituyentes definidos anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

- En una realización, el heterociclo C₅₋₆ porta al menos un sustituyente -S(O)_qalquilo C₁₋₆ y porta opcionalmente uno o dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente entre la lista de sustituyentes definidos anteriormente para los compuestos de fórmula (I).
- 5 En una realización, el grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo porta al menos un sustituyente hidroxilo y porta opcionalmente uno o dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente entre la lista de sustituyentes relevantes definidos anteriormente para compuestos de fórmula (I).
- 10 En una realización, el heterociclo C₅₋₆ porta al menos un sustituyente hidroxilo y porta opcionalmente uno o dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente entre la lista de sustituyentes relevantes definidos anteriormente para compuestos de fórmula (I).
- 15 En una realización, el grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo que porta al menos un sustituyente mono C₁₋₄ y/o di-acil amino y porta opcionalmente uno o dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente entre la lista relevante definida anteriormente para compuestos de fórmula (I).
- 20 En una realización, el heterociclo C₅₋₆ porta al menos un sustituyente mono C₁₋₄ y/o di-acil amino y porta opcionalmente uno o dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente entre la lista relevante definida anteriormente para compuestos de fórmula (I).
- 25 En una realización, el heterociclo C₅₋₆ porta al menos un sustituyente alquil C₀₋₆C(O)heteroalquilo C₁₋₆ y porta opcionalmente uno o dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente entre la lista relevante definida anteriormente para compuestos de fórmula (I).
- 30 En una realización, el grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo porta al menos un sustituyente alquil C₀₋₆C(O)alquilo C₁₋₆ y porta opcionalmente uno o dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente entre la lista relevante definida anteriormente para compuestos de fórmula (I).
- 35 En una realización, el heterociclo C₅₋₆ porta al menos un sustituyente alquil C₀₋₆C(O)alquilo C₁₋₆ y porta opcionalmente uno o dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente entre los sustituyentes relevantes definidos anteriormente para compuestos de fórmula (I).
- En una realización, el fragmento de cadena de alquilo R⁶ no porta ninguno de los sustituyentes opcionales.
- 40 En una realización, la cadena de alquilo de R⁶ es saturada.
- En una realización, la cadena de alquilo de R⁶ es no ramificada.
- 45 En una realización, el fragmento de cadena de alquilo de R⁶ porta 1, 2, o 3, por ejemplo 1 o 2, en particular 1 sustituyente opcional.
- 50 Será evidente para las personas expertas en la materia que el heteroátomo puede reemplazar a un carbono primario, secundario o terciario, es decir, un grupo CH₃, -CH₂- o -CH-, según sea técnicamente apropiado.
- En una realización, p es 0 o 2.
- 50 En una realización, p es 1.
- En una realización, los compuestos de la divulgación incluyen aquellos en los que el fragmento R⁶ es:
- 55 -CH₂OH;
-CH₂Oalquilo C₁₋₆, en particular -CH₂OCH₃;
-CH₂CH₂OCH₃;
-CH₂O(CH₂)₂OCH₃;
-CH(CH₃)OCH₃;
- 60 -CH₂NHCH₃ o -CH₂N(CH₃)₂;
-CH₂NHCH₂CH₂OCH₃ o -CH₂NHC(O)CH₂OCH₃;
-CH₂SCH₃, -CH₂S(O)₂CH₃ o -CH₂NHC(O)CH₂S(O)₂CH₃; o
-CH₂NHC(O)CH₂.
- 65 En una realización, los compuestos de la invención incluyen aquellos en los que R⁶ en la fórmula (I) está representado por:

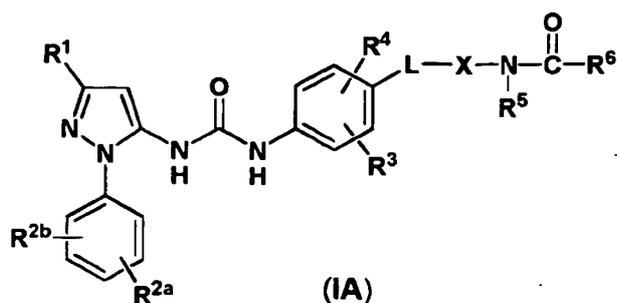
- CH₂OH, en particular -CH₂OH;
- CH₂Oalquilo C₁₋₆, en particular -CH₂OCH₃, especialmente -CH₂OCH₃;
- CH₂O(CH₂)₂OCH₃, en particular -CH₂O(CH₂)₂OCH₃;
- CH(CH₃)OCH₃ en particular -CH(CH₃)OCH₃;
- CH(CH₃)Nalquilo C₁₋₃ en particular -CH(CH₃)NHCH₃;
- CH(CH₃)N(alquilo C₁₋₃)₂ en particular -CH(CH₃)N(CH₃)₂;
- C(CH₃)₂NHCH₃ en particular -C(CH₃)₂NHCH₃;
- (CH₂)₂Oalquilo C₁₋₆, tal como -(CH₂)₂OCH₃, en particular -(CH₂)₂OCH₃;
- (CH₂)₃Nalquilo C₁₋₃ en particular -(CH₂)₃NHCH₃;
- (CH₂)₃N(alquilo C₁₋₃)₂ en particular -(CH₂)₃N(CH₃)₂;
- CH₂Nalquilo C₁₋₃ en particular -CH₂NHCH₃;
- CH₂NH(CH₂)₂OCH₃;
- CH₂SCH₃;
- CH₂S(CH₂)₂OCH₃;
- CH₂S(CH₂)₂O(CH₂)₂OCH₃;
- CH₂SOCH₃;
- CH₂S(O)₂CH₃;
- CH₂N[(CH₂)₂OCH₃]₂;
- NH₂;
- Nalquilo C₁₋₉, tal como -Nalquilo C₁₋₇, en particular -NHCH₃ -N(alquil C₁₋₄)alquilo C₁₋₅ en particular -N(CH₃)₂; o
- NHCH₂CONH(CH₂)₂OCH₃.

En una realización, los compuestos de la divulgación incluyen compuestos de fórmula (I) en la que el alquilheterociclilo C₀₋₈ de R⁶ está representado por:

- tetrahidropiraniilo, tal como -tetrahidro-2H-piran-4-ilo;
- morfolinilo, tal como -4-morfolinilo o -NHC(O)(3-morfolinilo);
- pirrolidinilo, tal como -pirrolidin-1-ilo;
- piperazinilo, tal como -piperazin-1-ilo;
- metilpiperazinilo, tal como -4-metilpiperazin-1-ilo;
- [(metoxietil)piperazinilo], tal como -[4-(2-metoxietil)piperazin-1-ilo];
- oxoimidazolidinilo, tal como -2-oxoimidazolidinilo, en particular -2-oxoimidazolidin-1-ilo;
- CH₂-tetrahidropiraniilo, tal como -CH₂-tetrahidro-2H-piran-4-ilo;
- CH₂-morfolinilo, tal como -CH₂-4-morfolinilo;
- CH₂-pirrolidinilo, tal como -CH₂-pirrolidin-1-ilo;
- CH₂-piperazinilo, tal como -CH₂-piperazin-1-ilo;
- CH₂-(metilpiperazinilo), tal como -CH₂-(4-metilpiperazin-1-ilo);
- CH₂-[(metoxietil)piperazinilo], tal como -CH₂-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-ilo];
- CH₂SCH₂CH₂-morfolinilo, tales como, por ejemplo, -CH₂SCH₂CH₂-4-morfolinilo, o -CH₂SCH₂CH₂-3-morfolinilo; y
- CH₂SO₂CH₂CH₂-morfolinilo, tal como, por ejemplo, -CH₂SO₂CH₂CH₂-4-morfolinilo, o -CH₂SO₂CH₂CH₂-3-morfolinilo.

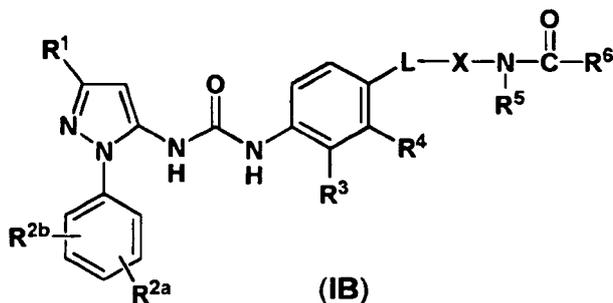
En una realización del fragmento R⁶, la cadena de alquilo C₁₋₁₀, saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, en la que al menos un carbono está reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre -O-, -N-, S(O)_p, es un grupo enlazador seleccionado entre: -CH₂OCH₂-, -CH₂NHCH₂-, -CH₂NH- y -CH₂OCH₂CH₂-. Estos fragmentos pueden terminar opcionalmente en un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo heterociclilo o un grupo cicloalquilo C₃₋₈, tal como un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo heterociclilo como se ha definido para el fragmento R⁶ anterior.

En una realización, la divulgación se refiere a compuestos de fórmula (IA):



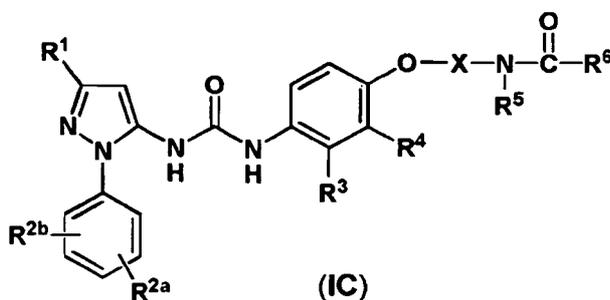
en la que R¹, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, L, X, y R⁶ son como se han definido anteriormente para compuestos de fórmula (I).

En una realización, la divulgación se refiere a compuestos de fórmula (IB):



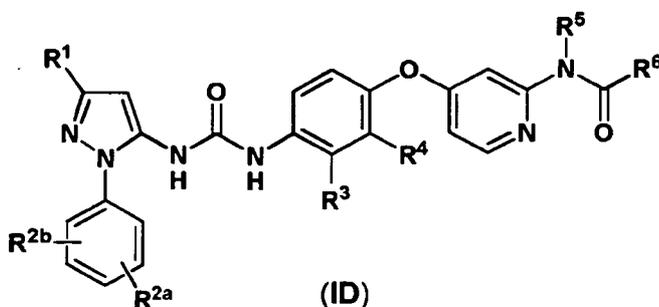
5 en la que R¹, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, L, X, y R⁶ son como se han definido anteriormente para compuestos de fórmula (I).

En una realización, la divulgación se refiere a compuestos de fórmula (IC):



10 en la que R¹, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, X, y R⁶ son como se han definido anteriormente para compuestos de fórmula (I).

En una realización, la divulgación se refiere a compuestos de fórmula (ID):



15 en la que R¹, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente para compuestos de fórmula (I).

En una realización, el compuesto es:

20 *N*-(4-(4-(3-(3-*tert*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-3-fluorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*tert*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-3-(metilsulfonil)fenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*tert*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
 25 *N*-(4-(4-(3-(3-*tert*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-3-cloro-2-cianofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*tert*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(5-(3-(3-*tert*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)quinolin-8-iloxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(7-(3-(3-*tert*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-1H-indazol-4-iloxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-Metil-*N'*-4-(4-(3-(3-*tert*-Butil-1-p-anisil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofen-1-iloxi)piridin-2-il)urea;
 30 *N*-(4-(4-(3-(3-*tert*-Butil-1-(4-(metiltio)fenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida;
 (R)-*N*-(4-(4-(3-(3-*tert*-Butil-1(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamida;
N-(4-(4-(3-(3-*tert*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
 35 *N*-(4-(4-(3-(3-*tert*-Butil-1(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;

- N*-(4-((5-(3-(3-*terc*-Butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)quinolin-8-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-((5-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)quinolin-8-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
 1-((3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-((2-(3-metilureido)piridin-4-il)metoxi)fenil)urea);
 5 *N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(*p*-tolil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)metil)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida;
N-(4-((4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)metil)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida;
 1-((3-*terc*-Butil-1-(*p*-tolil)-1H-pirazol-5-il)-3-(8-((2-(3-metilureido)piridin-4-il)metoxi)quinolin-5-il)urea);
 10 3-((4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-1,1-dimetilurea;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxi-acetamida;
 1-((3-*terc*-Butil-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-((2-(3-metilureido)piridin-4-il)oxi)fenil)urea);
 15 (R)-*N*-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamida;
 (S)-*N*-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida;
 20 *N*-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida;
 (R)-*N*-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida;
 25 *N*-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)isoindolin-2-carboxamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(*p*-tolil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2-clorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
 3-((4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(*p*-tolil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-1,1-dimetilurea;
 30 *N*-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(*p*-tolil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(*p*-tolil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2-(metilsulfonil)fenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
 1-((3-*terc*-Butil-1-(*p*-tolil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-((2-(3-metilureido)piridin-4-il)oxi)fenil)urea);
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(*p*-tolil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida;
 35 *N*-(4-(6-(3-(3-*terc*-Butil-1-(*p*-tolil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-difluorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(*p*-tolil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-3-cloro-2-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(*p*-tolil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-5-cloro-2-fluorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(*p*-tolil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-3-cloro-2-fluorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
 40 *N*-(4-(3-Bromo-4-(3-(3-*terc*-butil-1-(*p*-tolil)-1H-pirazol-5-il)ureido)fenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(*p*-tolil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-3-clorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-((8-(3-(3-*terc*-Butil-1-(*p*-tolil)-1H-pirazol-5-il)ureido)quinolin-5-il)oxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(*p*-tolil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(*p*-tolil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,5-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
 45 *N*-(4-(2,3-Dicloro-4-(3-(3-(1-metilciclohexil)-1-(*p*-tolil)-1H-pirazol-5-il)ureido)fenoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida;
 1-((2,3-Dicloro-4-((2-(3-metilureido)piridin-4-il)oxi)fenil)-3-(3-(1-metilciclohexil)-1-(*p*-tolil)-1H-pirazol-5-il)urea

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo todos los estereoisómeros, tautómeros y derivados isotópicos de los mismos.

En una realización, el compuesto es:

- N*-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-3-fluorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-3-(metilsulfonil)fenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-3-cloro-2-cianofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
 60 *N*-(4-(5-(3-(3-*terc*-Butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)quinolin-8-iloxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(7-(3-(3-*terc*-Butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-1H-indazol-4-iloxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-(hidroximetil)fenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2-(metilamino)acetamida;
N-Metil-*N*'-4-(4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-anisil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofen-1-iloxi)piridin-2-il)urea;
 65 *N*-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-(metilto)fenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida;

- (R)-N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamida;
 1-((4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-etilurea;
 1-((3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-(2-(dimetilamino)-etil)ureido)piridin-4-il)oxi)fenil)urea);
 5 N-(4-((4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)metil)-piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
 N-(4-((4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
 N-(4-((5-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)quinolin-8-iloxi)metil)-piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
 10 N-(4-((5-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)quinolin-8-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
 1-((3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-metilureido)piridin-4-il)metoxi)fenil)urea;
 N-(4-((4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)metil)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida;
 15 N-(4-((4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)metil)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida;
 1-((3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(8-(2-(3-metilureido)piridin-4-il)metoxi)quinolin-5-il)urea;
 N-(6-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetil)fenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)pirimidin-4-il)-4-(dimetilamino)butanamida;
 20 N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)pirimidin-2-il)-2-metoxiacetamida;
 1-((3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(6-(3-(2-(dimetilamino)etil)ureido)pirimidin-4-iloxi)fenil)urea);
 1-((4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-(hidroximetil)fenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)pirimidin-2-il)-3-metilurea;
 25 N-(4-((4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofeniltio)metil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
 N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-3-clorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
 N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2-cianofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
 N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2-clorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
 30 N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2-trifluorometilfenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
 N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2-metilsulfonilfenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
 N-(4-(3-bromo-4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)fenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
 N-(4-(2-bromo-4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)fenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
 N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-difluorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
 35 N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-3-cloro-2-fluorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
 N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
 N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-3-cloro-2-trifluorometilfenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
 N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-5-cloro-2-fluorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
 40 N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,5-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
 N-(4-(8-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)quinolin-5-iloxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
 N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxi-acetamida;
 N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2-(metil-amino)acetamida;
 45 N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2-(dimetilamino)acetamida;
 N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
 N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2-morfolinoacetamida;
 50 N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2-(dimetilamino)acetamida;
 N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-4-(dimetilamino)butanamida;
 N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2-morfolinoacetamida;
 55 N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
 1-((3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-metilureido)piridin-4-iloxi)fenil)urea);
 1-((3-*terc*-Butil-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-metilureido)piridin-4-iloxi)fenil)urea);
 60 1-((3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-metilureido)piridin-4-iloxi)fenil)urea);
 1-((3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetil-3-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-metilureido)piridin-4-iloxi)fenil)urea);
 1-((3-*terc*-Butil-1-(3-cloro-4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-metilureido)piridin-4-iloxi)fenil)urea);
 65 1-((4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-ciclopropilurea);

- 1-((3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(5-(2-(3-metilureido)piridin-4-iloxi)quinolin-8-il)urea;
1-((3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(5-(2-(3-metilureido)piridin-4-iloxi)quinolin-8-il)urea;
1-((3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(8-(2-(3-metilureido)piridin-4-iloxi)quinolin-5-il)urea;
5 4-(3-*terc*-Butil-5-(3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-metilureido)piridin-4-iloxi)fenil)ureido)-1H-pirazol-1-il)benzoato de metilo;
Ácido 4-((3-*terc*-butil-5-(3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-metilureido)piridin-4-iloxi)fenil)ureido)-1H-pirazol-1-il)benzoico;
1-((4-(8-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)quinolin-5-iloxi)piridin-2-il)-3-metil-urea;
1-((4-(5-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)quinolin-8-iloxi)piridin-2-il)-3-metil-urea;
3-((4-(4-(3-(3-*terc*-Butil)-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-1,1-dimetilurea;
3-((4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-1,1-dimetilurea;
10 1-((4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-ciclo-propilurea;
1-((4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-(2-hidroxi)etil)urea;
1-((4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-(2-metoxi)etil)urea;
1-((4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-(2-morfolino)etil)urea;
15 1-((3-(1H-Imidazol-1-il)propil)-3-(4-(4-(3-(3-*terc*-butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)urea;
1-((3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-(2-(dimetilamino)etil)ureido)piridin-4-iloxi)fenil)urea;
1-((4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-(2-morfolino)etil)urea;
20 N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida;
1-((3-(1-Metilciclohexil)-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-metilureido)piridin-4-iloxi)fenil)urea;
N-(4-(2,3-Dicloro-4-(3-(3-(1-metilciclohexil)-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)fenoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida;
25 N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida;
30 1-((3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-cloro-3-ciano-4-(2-(3-ciclopropil)ureido)piridin-4-iloxi)fenil)urea;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-3-cloro-2-ciano)fenoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida;
35 (S)-N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamida;
(R)-N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamida;
(S)-N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamida;
40 (S)-N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamida;
(S)-N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetil-3-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamida;
45 N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-hidroxi)pirrolidin-1-carboxamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2,2-dimetil)pirrolidin-1-carboxamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-4-(dimetilamino)piperidin-1-carboxamida;
50 N-(4-(6-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-difluorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(6-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)pirimidin-4-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)pirimidin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(6-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)pirimidin-4-il)-2-metoxiacetamida;
55 N-(6-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(3-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)pirimidin-4-il)-2-metoxiacetamida;
N-(6-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)pirimidin-4-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)pirimidin-2-il)-2-metoxiacetamida;
60 1-((3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(6-(3-metilureido)pirimidin-4-iloxi)fenil)urea;
1-((3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-metilureido)pirimidin-4-iloxi)fenil)urea;
1-((3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(6-(3-metilureido)pirimidin-4-iloxi)fenil)urea;
65 1-((3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-metilureido)pirimidin-4-iloxi)fenil)urea;
1-((3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(6-(3-metilureido)pirimidin-4-iloxi)fenil)urea;

1-((3-*terc*-Butil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(6-(3-(2-(dimetilamino)etil)ureido)pirimidin-4-iloxi)fenil)urea;

1-((3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(6-(3-(2-(dimetilamino)etil)ureido)pirimidin-4-iloxi)fenil)urea;

5 1-(((4-((4-(3-(3-*terc*-Butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)metil)piridin-2-il)-3-metilurea

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo todos los estereoisómeros, tautómeros y derivados isotópicos de los mismos.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables como se han mencionado anteriormente en el presente documento pretenden incluir formas de sal de adición ácidos no tóxicas, terapéuticamente aceptables que los compuestos de fórmula (I) sea/sean capaces de formar. Estas sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente tratando la forma de base con dicho ácido adecuado. Los ácidos adecuados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos, tales como ácidos hidrohálicos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y los ácidos similares; o ácidos orgánicos, tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y los ácidos similares.

20 Los ejemplos de sales del compuesto (I) incluyen todas las sales farmacéuticamente aceptables, tales como, sin limitación, sales de adición de ácidos de ácidos minerales, tales como sales de HCl y HBr, y sales de adición de ácidos orgánicos, tales como una sal del ácido metanosulfónico.

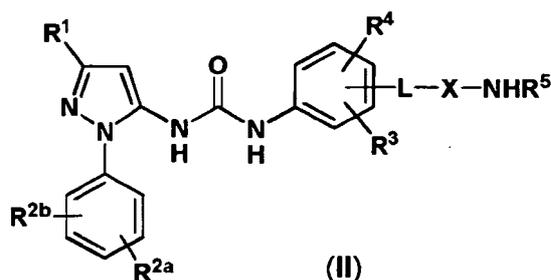
25 La divulgación en el presente documento se extiende a solvatos de compuestos de fórmula (I). Los ejemplos de solvatos incluyen hidratos.

Los compuestos de la divulgación incluyen aquellos en los que el átomo especificado es un isótopo de origen natural o no de origen natural. En una realización, el isótopo es un isótopo estable. Por tanto, los compuestos de la divulgación incluyen, por ejemplo, compuestos que contienen deuterio y similares.

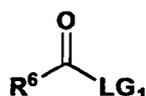
30 Los compuestos descritos en el presente documento pueden incluir uno o más centros estereogénicos, y la divulgación se extiende hasta incluir racematos, y tanto a enantiómeros (por ejemplo cada uno sustancialmente libre del otro enantiómero) como a todos los estereoisómeros, tales como diaestereómeros resultantes de los mismos. En una realización, una forma enantiomérica está presente en una forma purificada que está sustancialmente libre de la forma enantiomérica correspondiente.

La divulgación también se extiende a todas las formas polimórficas de los compuestos definidos en el presente documento.

40 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



en la que L, X, R¹, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴ y R⁵ son como se han definido anteriormente para compuestos de fórmula (I) con un compuesto de fórmula (IIIa):



(IIIa)

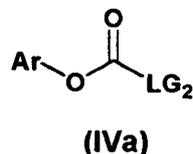
45 en la que R⁶ es como se ha definido anteriormente para compuestos de fórmula (I) y LG₁ es un grupo saliente, por ejemplo, halógeno, tal como cloro.

50 Cuando NR⁵C(O)R⁶ es NR⁵C(O)NHR*, en el que R* es el resto del fragmento R⁶, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (IIIb):

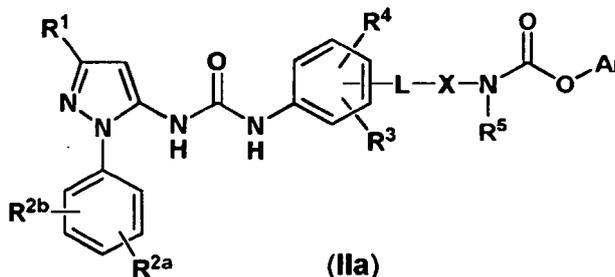


La reacción se realiza adecuadamente en presencia de una base orgánica, tal como DIPEA o trietilamina, y en un disolvente aprótico o mezcla de disolventes, tal como una mezcla de DCM y DMF.

5 Como alternativa, compuestos de fórmula (I), en la que $NR^5C(O)R^6$ es $NR^5C(O)NHR^*$, pueden prepararse mediante procedimientos en los que un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (IVa):

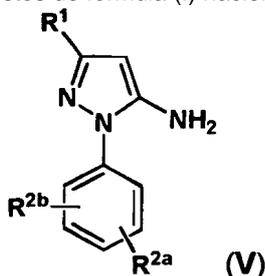


10 en la que LG_2 es un grupo saliente, tal como cloro y ArO es un grupo saliente, tal como fenóxido, para proporcionar un compuesto de fórmula (IIa)

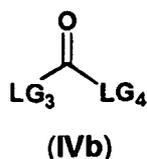


seguido de reacción con una amina R^*NH_2 , para proporcionar el compuesto de fórmula (I)

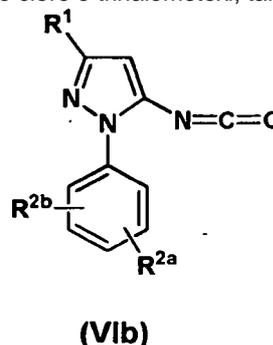
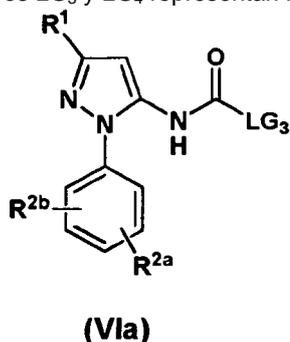
Como alternativa, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V):



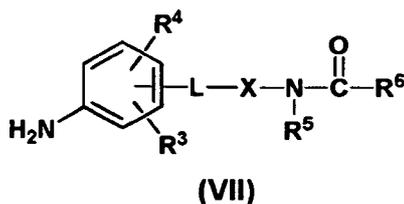
15 en la que R^1 , R^{2a} y R^{2b} son como se han definido anteriormente para compuestos de fórmula (I), con un compuesto de fórmula (IVb):



20 en la que LG_3 y LG_4 representan cada uno independientemente grupos salientes, para generar un compuesto de fórmula (VIa), por ejemplo, cuando LG_3 y LG_4 representan ambos imidazolilo; o un compuesto de fórmula (VIb), por ejemplo cuando los grupos LG_3 y LG_4 representan halógeno, como cloro o trihalometoxi, tal como triclorometoxi)



seguido de reacción con un compuesto de fórmula (VII):

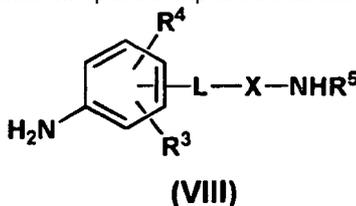


en la que R^3 , R^4 , L, X, R^5 y R^6 son como se han definido anteriormente para compuestos de fórmula (I).

- 5 La reacción se realiza adecuadamente en un disolvente aprótico, tal como diclorometano en presencia de una base impedida estéricamente, por ejemplo DIPEA.

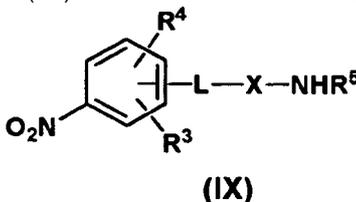
Los expertos en la materia entenderán que los compuestos representados por las fórmulas (VIa) y (VIb) son generalmente intermedios reactivos, y pueden formarse *in situ* y hacerse reaccionar directamente, sin aislamiento, con un compuesto de fórmula (VII) para proporcionar un compuesto de fórmula (I). Además, los expertos en la materia entenderán que puede requerirse el uso de grupos protectores adecuados durante los procedimientos descritos anteriormente, para cualquiera de los grupos R^1 , R^{2a} , R^{2b} y R^6 que comprenden grupos funcionales químicamente sensibles, por ejemplo que contienen un grupo OH o una función NH_2

- 15 Pueden prepararse compuestos de fórmula (II) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) en la que R^3 , R^4 , R^5 , L y X son como se han definido anteriormente para compuestos de fórmula (I)



- 20 con un compuesto de fórmula (VIa) o un compuesto de fórmula (VIb), generado como se ha descrito anteriormente, a partir de un compuesto de fórmula (V), en un disolvente aprótico, tal como diclorometano y una base adecuada, por ejemplo DIPEA y, empleando grupos protectores adecuados para la funcionalidad químicamente sensible.

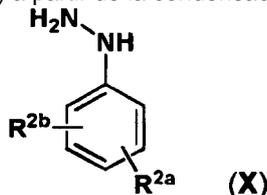
Pueden prepararse compuestos de fórmula (VII) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX):



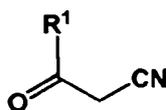
- 25 en la que R^3 , R^4 , R^5 , L y X son como se han definido anteriormente para compuestos de fórmula (I), con un compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb). La reacción se realiza adecuadamente en presencia de una base orgánica, tal como DIPEA o trietilamina, en un disolvente aprótico o mezcla de disolventes, tales como DCM y DMF. Como alternativa, los compuestos de fórmula (IX) pueden hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (IVa), seguido de reacción con una amina de fórmula R^*NH_2 .

A partir de los intermedios así formados, después los compuestos de fórmula (VII) se revelan mediante reducción del nitro areno en la amina correspondiente, por ejemplo por hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbono. En determinados casos, puede ser ventajoso realizar la etapa de reducción químicamente, por ejemplo en condiciones de metal de disolución, tal como hierro en ácido acético glacial.

- 35 Pueden obtenerse compuestos de fórmula (V) a partir de la condensación de una fenilhidrazina de fórmula (X):



- 40 en la que R^{2a} , y R^{2b} son como se han definido anteriormente para compuestos de fórmula (I), con un compuesto de fórmula (XI):



(XI)

en la que R¹ es como se ha definido anteriormente para compuestos de fórmula (I).

5 La reacción puede realizarse en un disolvente alcohólico, tal como etanol y en presencia de un ácido mineral, tal como HCl, seguido de tratamiento con una base, tal como hidróxido de litio, en un disolvente tal como THF, para liberar el producto en forma de una base libre.

10 Los compuestos de fórmula (I) en la que cualquiera de los sustituyentes R¹, o R^{2a} o R^{2b} contiene un grupo funcional sensible pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (V), mediante los procedimientos descritos anteriormente, en los que dicha funcionalidad está adecuadamente protegida durante las transformaciones sintéticas, seguido de una etapa de desprotección adecuada. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (V) en la que R¹, o R^{2a} o R^{2b} comprende un hidroxialquilo, puede convertirse en un compuesto de fórmula (I) mediante los métodos descritos anteriormente, protegiendo la funcionalidad hidroxilo, por ejemplo como un silil éter. El grupo hidroxilo puede revelarse al final de la secuencia sintética mediante escisión del grupo protector: por ejemplo un grupo protector de sililo puede retirarse con fluoruro de tetrabutilamonio.

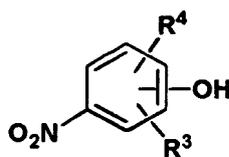
20 Los compuestos de fórmula (V) en la que cualquiera de los sustituyentes R¹, o R^{2a} o R^{2b} consisten en hidroxialquilo, tales como, por ejemplo, -(CH₂)_nCH₂OH pueden prepararse mediante la reducción de compuestos de fórmula (V) en la que uno o más de los sustituyentes R¹, o R^{2a} o R^{2b} comprenden el ácido correspondiente, tal como, por ejemplo -(CH₂)_xCO₂H, en el que x es según sea adecuado para compuestos de fórmula (I), empleando un reactivo, tal como borano en un disolvente adecuado, por ejemplo THF. Después, el hidroxilo puede protegerse opcionalmente, por ejemplo como un silil éter, y este intermedio convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que R¹, o R^{2a} o R^{2b} es un grupo hidroxialquilo protegido, por uno de los métodos descritos anteriormente.

25 Los compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse mediante la reducción de un compuesto de fórmula (IX) en la amina correspondiente, por ejemplo usando hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbono.

30 Determinados compuestos de fórmula (IX) en la que el grupo L comprenden un fragmento representado por -O(CH₂)₁₋₅- pueden obtenerse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XIIa), en la que X y R⁵ son como se han definido para compuestos de fórmula (I)



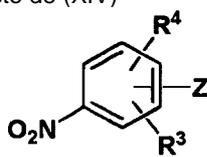
35 y un compuesto de fórmula (XIII):



(XIII)

40 en la que R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente para compuestos de fórmula (I), por ejemplo en condiciones de acoplamiento de Mitsunobu, típicamente, en presencia de una triarilfosfina, tal como trifenilfosfina y un azodicarboxilato de dialquilo, tal como azodicarboxilato de diisopropilo. La reacción se realiza adecuadamente en un disolvente aprótico polar, tal como THF.

45 Como alternativa, determinados compuestos de fórmula (IX), en la que el grupo L comprende un fragmento representado por -O(CH₂)₁₋₅- pueden obtenerse mediante una reacción de sustitución nucleófila aromática (S_NAr) de un compuesto de fórmula (XIIa) con un compuesto de (XIV)



(XIV)

en la que R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente para compuestos de fórmula (I) y Z es un átomo de halógeno, lo más preferentemente flúor. La reacción se realiza convenientemente en presencia de una base fuerte, tal como hidruro sódico y en un disolvente aprótico, tal como THF.

- 5 Determinados compuestos de fórmula (IX) en la que el grupo L es O, es decir, un grupo enlazador oxa, pueden obtenerse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XIb), en la que X y R^5 son como se han definido para compuestos de fórmula (I)



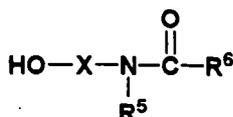
- 10 y un compuesto de fórmula (XIV). La reacción puede realizarse en presencia de una base orgánica como DBU, en un disolvente aprótico polar, tal como acetonitrilo.

- 15 Determinados compuestos de fórmula (IX) en la que el grupo L es O, es decir, un grupo enlazador oxa, pueden obtenerse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XIc), en la que X y R^5 son como se han definido para compuestos de fórmula (I) e Y es un átomo de halógeno, preferentemente cloro



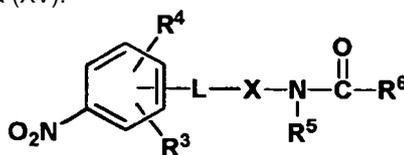
- 20 y un compuesto de fórmula (XIII). La reacción puede realizarse en un disolvente prótico polar, tal como NMP, en presencia de un ácido mineral fuerte, tal como ácido clorhídrico conc. y a una temperatura elevada, por ejemplo a 170 °C o 190 °C.

- 25 Determinados compuestos de fórmula (VII), en la que el grupo L es O, es decir, un grupo enlazador oxa, pueden obtenerse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XIId),



(XIId)

en la que X, R^5 y R^6 son como se han definido para compuestos de fórmula (I) con un compuesto de fórmula (XIV), proporcionando compuestos de fórmula (XV).



(XV)

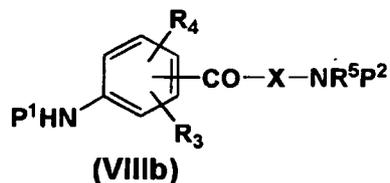
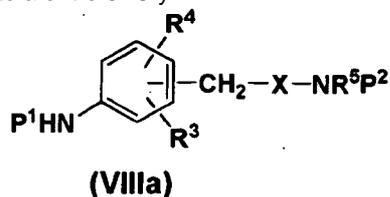
- 30 En aquellos casos en los que un compuesto de fórmula (XIV) es un electrófilo altamente activado (R^3 y/o R^4 son sustituyentes de retirada de electrones), la reacción puede realizarse convenientemente en un disolvente aprótico polar, tal como acetonitrilo y en presencia de una base orgánica, por ejemplo DBU y a TA. En aquellos casos en los que el compuesto de fórmula (XIV) es un electrófilo menos reactivo (R^3 y/o R^4 son sustituyentes donadores de electrones), la reacción puede realizarse en un disolvente aprótico polar, tal como DMSO, empleando una base, tal como K_2CO_3 y a temperaturas elevadas, como de 90 °C a 100 °C

- Los compuestos de fórmula (VII) se revelan a partir de los compuestos de fórmula (XV) mediante la reducción del nitroareno en la amina correspondiente. Esta transformación puede realizarse mediante hidrogenación catalítica en una mezcla de disolventes adecuados, tal como una mezcla de DCM, MeOH y ácido acético, sobre un catalizador metálico adecuado, por ejemplo platino soportado sobre grafito, a TA. Como alternativa, puede ser ventajoso realizar la etapa de reducción por medios químicos, por ejemplo usando un metal, tal como polvo de hierro, en un ácido, tal como ácido acético glacial a una temperatura elevada, tal como 60 °C

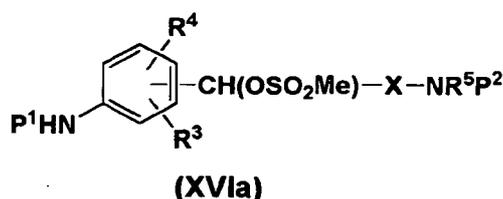
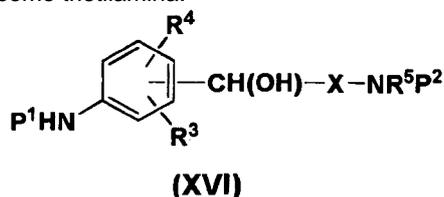
- 40 Determinados compuestos de fórmula (II), en la que X, R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente para compuestos de fórmula (I) y el grupo L es CH_2 , es decir, un grupo enlazador de metileno; o es C(O) , es decir, un grupo ceto; o es S, es decir un grupo enlazador de tio éter; pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula (VIII), en la que R^3 , R^4 , R^5 y X son como se han definido anteriormente y L es CH_2 , o es C(O) o es S; mediante reacción con un compuesto de fórmula (VIa) o un compuesto de fórmula (VIb) como se ha descrito anteriormente.

- 50 Un compuesto de fórmula (VIII), en la que R^3 , R^4 , R^5 y X son como se han definido anteriormente y L es CH_2 , o es C(O) puede obtenerse mediante la desprotección de los derivados protegidos correspondientes (VIIIa) o (VIIIb),

respectivamente, en la que P^1 y P^2 representan grupos protectores de amina adecuados. Por ejemplo, en la que P^1 y P^2 representan ambos grupos protectores Boc, los compuestos deseados de fórmula (VIII) se revelan a partir de compuestos (VIIIa) o (VIIIb) mediante tratamiento con un ácido, tal como TFA, en un disolvente inerte, tal como DCM, convenientemente a entre 0 °C y TA.



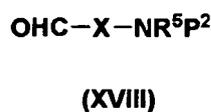
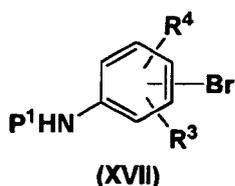
Un compuesto de fórmula (VIIIa) puede obtenerse a partir de un compuesto de carbinol de fórmula (XVI) mediante un proceso reductor para la retirada del grupo hidroxilo. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (XVI) puede convertirse en un éster de sulfonato mediante tratamiento con un cloruro de sulfonilo, por ejemplo en el mesilato (XVIa) mediante tratamiento con cloruro de metanosulfonilo, en un disolvente aprótico, tal como DCM a entre 0 °C y TA, en presencia de a base, tal como trietilamina.



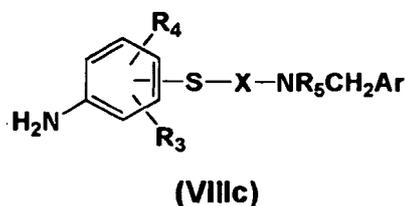
Después, el compuesto de fórmula (XVIa) puede transformarse en el compuesto de fórmula (VIIIa) mediante reacción con un agente de reducción, tal como borohidruro sódico, en un disolvente prótico polar, tal como metanol, típicamente entre 0 °C y TA.

Un compuesto de fórmula (VIIIb) también puede obtenerse a partir de un compuesto de carbinol de fórmula (XVI) mediante un proceso oxidativo para convertir el alcohol secundario en un grupo ceto. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (XVI) puede convertirse en el compuesto de fórmula (VIIIb) mediante tratamiento con un agente de oxidación, tal como dióxido de manganeso, en un disolvente adecuado, tal como DCM, a una temperatura adecuada, tal como de 0 °C a TA.

Los compuestos de fórmula (XVI) puede prepararse mediante el tratamiento de un bromuro aromático de fórmula (XVII), en la que R^3 , R^4 , y P^1 son como se han definido anteriormente, con un alquil litio, por ejemplo n-butil litio, en un disolvente aprótico inerte, tal como THF, a una temperatura adecuada, por ejemplo a -78 °C, si fuera necesario, con ajuste de la temperatura a, por ejemplo, 0, seguido de reacción con un carboxaldehído de fórmula (XVIII), en la que X, R^5 , y P^2 son como se han definido anteriormente:

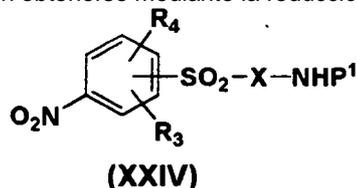


Los compuestos de fórmula (VIII), en la que R^3 , R^4 , R^5 y X son como se han definido anteriormente y L es S, es decir, L es un grupo enlazador de tioéter, puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (VIIIc), en la que el grupo Ar es un núcleo aromático rico en electrones, haciendo de esa manera al radical $-CH_2Ar$ susceptible a escisión por acidólisis. Un grupo aromático adecuado para este propósito es, por ejemplo, 2,4-dimetoxibenceno o similares. El compuesto deseado de fórmula (VIII), como se ha definido anteriormente, puede obtenerse a partir del compuesto de fórmula (VIIIc) mediante escisión mediada por ácido, por ejemplo con ácido clorhídrico en un disolvente alcohólico, tal como metanol, a una temperatura elevada, tal como a reflujo:



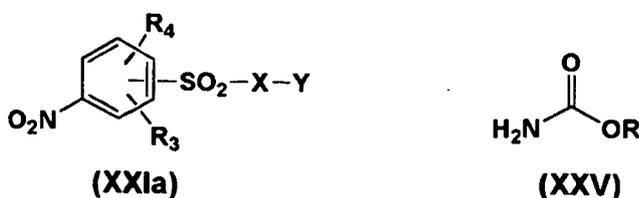
Después, los compuestos deseados de fórmula (IIc) se revelan a partir de los productos así obtenidos mediante una etapa de desprotección. Por ejemplo, cuando P^1 representa un grupo Boc, los compuestos de fórmula (IIc) se obtienen siguiendo la retirada del grupo protector con un ácido, tal como TFA, en un disolvente inerte, tal como DCM, convenientemente a entre 0 °C y TA.

5 Los compuestos de fórmula (XXIII) pueden obtenerse mediante la reducción de compuestos de fórmula (XXIV).



10 La reducción puede realizarse, por ejemplo, mediante hidrogenación en un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbono, en un sistema de disolventes adecuado, tal como una mezcla de EtOAc, MeOH y AcOH, y si fuera necesario, con calentamiento, por ejemplo a 30 °C.

Los compuestos de fórmula (XXIV) son accesibles a partir de compuestos de fórmula (XXIa)



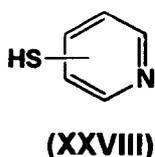
15 en la que, R^3 , R^4 y X son como se han definido previamente e Y es un átomo de halógeno, preferentemente cloro, mediante una reacción de amidación, empleando un compuesto de fórmula (XXV). Un compuesto adecuado de fórmula (XXV) para esta transformación es aquel en el que R representa *tert*-butilo, de manera que dicho compuesto (XXV) sea H_2NBoc . Las condiciones adecuadas para esta conversión son, por ejemplo, la reacción de un compuesto de fórmula (XXIa) con un compuesto de fórmula (XXV) en presencia de un sistema catalítico, tal como el generado a partir de $Pd_2(dba)_3$ en presencia del ligando de fosfina, tal como XantPhos. La reacción se realiza convenientemente en un disolvente aprótico polar, tal como THF y en presencia de una base, por ejemplo, una base inorgánica, tal como carbonato de cesio.

25 Los compuestos de fórmula (XXIa), en la que R^3 y R^4 son como se han definido previamente y X es piridina pueden obtenerse a partir de un compuesto de fórmula (XXVI), en la que R^3 y R^4 se han definido anteriormente para compuestos de fórmula (I):



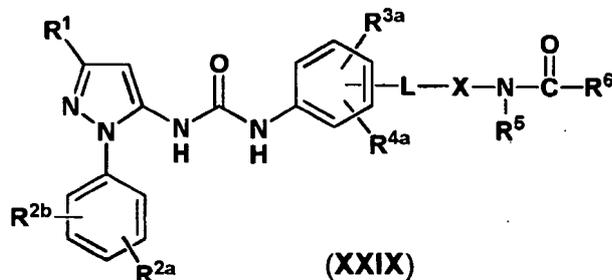
30 mediante oxidación a un compuesto de fórmula (XXVII), seguido de tratamiento con un agente de cloración. Un reactivo de cloración adecuado para la conversión de un compuesto de fórmula (XXVI) en un compuesto de fórmula (XXVII) es, por ejemplo, *m*-CPBA. La reacción puede efectuarse en un disolvente halogenado, tal como DCM y típicamente por debajo de TA, por ejemplo a 0 °C. La etapa de cloración posterior puede realizarse usando un reactivo, tal como un oxiclورو de fósforo a una temperatura elevada, por ejemplo a 100 °C.

40 Los compuestos de fórmula (XXVI) pueden obtenerse a partir de la reacción de un compuesto de fórmula (XIV) como se ha definido previamente, con un compuesto de fórmula (XXVIII):



La reacción se realiza convenientemente en un disolvente aprótico polar, tal como DMF y en típicamente presencia de una base, por ejemplo una base orgánica, tal como carbonato potásico, y si fuera necesario, con refrigeración, por ejemplo, a 0 °C.

- 5 Determinados compuestos de fórmula (I), en la que R³ y R⁴, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 5 a 6 miembros, o un anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 5 a 6 miembros, pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XXIX)



- 10 en la que R¹, R^{2a}, R^{2b}, L, X, R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente para compuestos de fórmula (I) y R^{3a} y R^{4a}, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo aromático de 5 a 6 miembros, o un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros, mediante un procedimiento que implica la saturación parcial del anillo mencionado. La reducción puede efectuarse mediante hidrogenación catalítica en condiciones forzadas, por ejemplo en una mezcla de MeOH y ácido acético, en un catalizador, por ejemplo paladio sobre carbón y a una temperatura elevada, tal como 80 °C.

- 15 Los compuestos de las fórmulas (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (V), (X), (XI), (XIIa), (XIIb), (XIIc), (XIII), (XIV), (XVII), (XVIII), (XX), (XXII), (XXV), (XXVIII) y otros determinados compuestos ilustrados en los esquemas, están disponibles en el mercado, o se obtuvieron usando los procedimientos citados, o pueden prepararse fácilmente por métodos convencionales por los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, Regan, J. et al.; J. Med. Chem., 2003, 46:4676-4686, los documentos WO 00/043384, WO 2007/087448 y WO 2007/089512.

- 20 Pueden requerirse grupos protectores para proteger grupos químicamente sensibles durante una o más de las reacciones descritas anteriormente, para asegurar que el proceso es eficiente. Por tanto, si fuera necesario, pueden protegerse compuestos intermedios mediante el uso de grupos protectores convencionales. Grupos protectores y medios para su retirada se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis", por Theodora W. Greene y Peter G.M. Wuts, publicado por John Wiley & Sons Inc; 4ª Rev Ed., 2006, ISBN-10: 0471697540.

- 25 Se reivindican nuevos intermedios como un aspecto de la invención.

En un aspecto los compuestos son útiles en el tratamiento, por ejemplo, de EPOC y/o asma.

- 30 Los compuestos inhibidores de MAPK p38 desarrollados hasta la fecha se han pretendido típicamente para administración oral. Este método de dosificación implica la optimización para conseguir una duración de acción adecuada seleccionando compuestos que tengan un perfil farmacocinético apropiado. Esa estrategia asegura que se establezca una concentración farmacológica terapéuticamente eficaz y que se mantenga después y entre las dosis para proporcionar el beneficio clínico deseado. La consecuencia inevitable de este régimen es que todos los tejidos corporales, especialmente hígado e intestino, probablemente se expongan de forma crónica a concentraciones terapéuticamente activas del fármaco, tanto si están afectados como si no de forma adversa en la patología.

- 35 Una estrategia alternativa es diseñar enfoques de tratamiento en los que el fármaco se dosifica directamente al órgano inflamado (terapia tópica). Aunque este enfoque no es adecuado para tratar todas las enfermedades inflamatorias crónicas, se ha aprovechado extensivamente en enfermedades pulmonares (asma, EPOC), enfermedades cutáneas (dermatitis atópica y psoriasis), enfermedades nasales (rinitis alérgica) y enfermedades gastrointestinales (colitis ulcerosa).

- 40 En la terapia tópica, puede conseguirse eficacia bien asegurando que el fármaco tenga una duración de acción sostenida y se mantenga en el órgano relevante para minimizar el riesgo de toxicidad sistémica; o bien produciendo una formulación que genere un "deposito" del fármaco activo que esté disponible para sostener los efectos deseados del fármaco. El primer enfoque se ejemplifica por el fármaco anticolinérgico tiotropio (Spiriva). Este compuesto se administra por vía tópica al pulmón como un tratamiento para EPOC y tiene una afinidad excepcionalmente alta por su receptor diana dando como resultado una velocidad de disociación muy lenta y una duración de acción sostenida consecuente.

- 45 Se proporciona de acuerdo con un aspecto de la presente divulgación el uso de una formulación de un compuesto de fórmula (I) como un inhibidor de MAP quinasa p38, por ejemplo administrado por vía tópica al pulmón.

En un aspecto de la divulgación los compuestos en el presente documento son particularmente adecuados para suministro tópico, tal como suministro tópico a los pulmones, en particular para el tratamiento de EPOC.

5 Por lo tanto en un aspecto se proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) para el tratamiento de EPOC y/o asma, en particular EPOC o asma grave, por inhalación, es decir, administración tópica al pulmón. Provechosamente, la administración al pulmón permite que se realicen los efectos beneficiosos de los compuestos minimizando al mismo tiempo los efectos secundarios para los pacientes.

10 En un aspecto los compuestos tienen duraciones de acción más largas que BIRB 796.

En una realización los compuestos son adecuados para sensibilizar a los pacientes para el tratamiento con un corticosteroide.

15 Los compuestos en el presente documento también pueden ser útiles para el tratamiento de artritis reumatoide.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la divulgación opcionalmente en combinación con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

20 Los diluyentes y vehículos pueden incluir los adecuados para administración parenteral, oral, tópica, mucosa y rectal.

25 Como se ha mencionado anteriormente, dichas composiciones pueden prepararse, por ejemplo, para administración parenteral, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarticular o periarticular, particularmente en forma de soluciones o suspensiones líquidas; para administración oral, particularmente en forma de comprimidos o cápsulas; para administración tópica, por ejemplo pulmonar o intranasal, particularmente en forma de polvos, gotas nasales o areosoles y administración transdérmica; para administración mucosa, por ejemplo a la mucosa bucal sublingual o vaginal, y para administración rectal por ejemplo en forma de un supositorio.

30 Las composiciones pueden administrarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA., (1985). Las formulaciones para administración parenteral pueden contener como excipientes agua estéril o solución salina, alquilenglicoles tales como propilenglicol, polialquilenglicoles tales como polietilenglicol, aceites de origen vegetal, naftalenos hidrogenados y similares. Las formulaciones para administración nasal pueden ser sólidas y pueden contener excipientes, por ejemplo, lactosa o dextrano, o pueden ser soluciones acuosas u oleosas para uso en forma de gotas nasales o pulverización medida. Para la administración bucal los excipientes típicos incluyen azúcares, estearato de calcio, estearato de magnesio, almidón pregelatinizado y similares.

40 Las composiciones adecuadas para administración oral pueden comprender uno o más vehículos y/o excipientes fisiológicamente compatibles y puede estar en forma sólida o líquida. Los comprimidos y cápsulas pueden prepararse con agentes aglutinantes, por ejemplo, jarabe, goma arábica, gelatina, sorbitol, traganto o poli-vinilpirrolidona; cargas, tales como lactosa, sacarosa, almidón de maíz, fosfato cálcico, sorbitol o glicina; lubricantes, tales como estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; y tensioactivos, tales como lauril sulfato sódico. Las composiciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo jarabe de sorbitol, metil celulosa, jarabe de azúcar, gelatina, carboximetil-celulosa, o grasas comestibles; agentes emulsionantes tales como lecitina o goma arábica; aceites vegetales, tales como aceite de almendra, aceite de coco, aceite de hígado de bacalao o aceite de cacahuete; conservantes tales como hidroxianisol butilado (BHA) e hidroxitolueno butilado (BHT). Las composiciones líquidas pueden encapsularse en, por ejemplo, gelatina para proporcionar una forma de dosificación unitaria.

50 Las formas de dosificación oral sólidas incluyen comprimidos, cápsulas de cubierta dura de dos piezas y cápsulas de gelatina elástica blanda (SEG).

55 Una formulación de cubierta seca típicamente comprende de aproximadamente el 40 % al 60 % de concentración de gelatina, de aproximadamente el 20 % al 30 % de concentración de plastificante (tal como glicerina sorbitol o propilenglicol) y de aproximadamente el 30 % al 40 % de concentración de agua. También pueden estar presentes otros materiales tales como conservantes, colorantes, opacificantes y saporíferos. El material de carga líquido comprende un fármaco sólido que se ha disuelto, solubilizado o dispersado (con agentes de suspensión tales como cera de abejas, aceite de ricino hidrogenado o polietilenglicol 4000) o un fármaco líquido en vehículos o combinaciones de vehículos tales como aceite mineral, aceites vegetales, triglicéridos, glicoles, polioles y agentes tensioactivos.

60 Convenientemente el compuesto de fórmula (I) se administra por vía tópica al pulmón. Por lo tanto se proporciona de acuerdo con la invención una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la divulgación opcionalmente en combinación con uno o más diluyentes o vehículos aceptables por vía tópica. Puede conseguirse administración tópica al pulmón mediante el uso de una formulación de aerosol. Las formulaciones de aerosol típicamente comprenden el principio activo suspendido o disuelto en un propulsor de aerosol adecuado, tal como un

- 5 clorofluorocarburo (CFC) o un hidrofluorocarburo (HFC). Los propulsores de CFC adecuados incluyen tricloromonofluorometano (propulsor 11), diclorotetrafluorometano (propulsor 114), y diclorodifluorometano (propulsor 12). Los propulsores de HFC adecuados incluyen tetrafluoroetano (HFC-134a) y heptafluoropropano (HFC-227). El propulsor típicamente comprende del 40 % al 99,5 %, por ejemplo del 40 % al 90 % en peso de la composición de inhalación total. La formulación puede comprender excipientes incluyendo codisolventes (por ejemplo etanol) y tensioactivos (por ejemplo lecitina, sorbitan trioleato y similares). Las formulaciones de aerosol se envasan en botes y se suministran a una dosis adecuada por medio de una válvula de medición (por ejemplo como se proporciona por Bepac, Valois o 3M).
- 10 La administración tópica al pulmón también puede analizarse mediante el uso de una formulación no presurizada tal como una solución o suspensión acuosa. Esta puede administrarse por medio de un nebulizador. La administración tópica al pulmón también puede realizarse mediante el uso de una formulación de polvo seco. Una formulación de polvo seco contendrá el compuesto de la divulgación en forma finamente dividida, típicamente con un diámetro medio de masa (MMAD) de 1-10 μm . La formulación típicamente contendrá un diluyente tópicamente aceptable tal como lactosa, habitualmente de un tamaño de partícula grande, por ejemplo, un diámetro medio de masa (MMAD) de 100 μm o más. Los ejemplos de sistemas de suministro de polvo seco incluyen SPINHALER, DISKHALER, TURBOHALER, DISKUS y CLICKHALER.
- 15 Se pretende que los compuestos de acuerdo con la divulgación tengan actividad terapéutica. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la divulgación para su uso como un medicamento.
- 20 Los compuestos de acuerdo con la divulgación también pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos respiratorios incluyendo EPOC (incluyendo bronquitis crónica y enfisema), asma, asma pediátrica, fibrosis quística, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis alérgica, rinitis, sinusitis, especialmente asma, bronquitis crónica y EPOC.
- 25 Los compuestos de la divulgación también pueden volver a sensibilizar la afección del paciente al tratamiento con un corticosteroide, cuando la afección del paciente se ha vuelto refractaria al mismo.
- 30 Los compuestos de la divulgación también pueden evitar que la afección de un paciente se vuelva refractaria al tratamiento con un corticosteroide.
- 35 También se espera que los compuestos de acuerdo con la divulgación sean útiles en el tratamiento de ciertas afecciones que pueden tratarse por terapia tópica o local incluyendo conjuntivitis alérgica, conjuntivitis, dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, psoriasis, colitis ulcerosa, articulaciones inflamadas secundarias a artritis reumatoide u osteoartritis.
- 40 También se espera que los compuestos de la divulgación sean útiles en el tratamiento de ciertas otras afecciones incluyendo artritis reumatoide, pancreatitis, caquexia, inhibición del crecimiento y metástasis de tumores incluyendo carcinoma de pulmón no microcítico, carcinoma de mama, carcinoma gástrico, carcinomas colorrectales y melanoma maligno.
- 45 Se cree que los compuestos de la divulgación son útiles como agentes anti-virales, por ejemplo en el tratamiento de afecciones incluyendo gripe. En particular los compuestos de la presente divulgación pueden ser adecuados para el uso en el tratamiento o prevención de dicha infección viral y en particular pueden ser capaces de reducir la carga viral y/o aliviar los síntomas después de la infección.
- 50 Por lo tanto, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento de las afecciones anteriormente mencionadas.
- 55 Se pretende que la palabra "tratamiento" abarque profilaxis así como tratamiento terapéutico.
- Un compuesto de la divulgación también puede administrarse en combinación con uno o más principios activos adicionales, por ejemplo, principios activos adecuados para el tratamiento de las afecciones anteriormente mencionadas. Por ejemplo, las posibles combinaciones para tratamiento de trastornos respiratorios incluyen combinaciones con esteroides (por ejemplo budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, fuorato de mometasona, furoato de fluticasona), beta agonistas (por ejemplo terbutalina, salbutamol, salmeterol, formoterol) y/o xantinas (por ejemplo teofilina).
- 60 **SECCIÓN EXPERIMENTAL**
- Las abreviaturas usadas en el presente documento son como se definen más adelante (Tabla 1). Se pretende que cualquiera de las abreviaturas no definidas exprese su significado aceptado generalmente.

Tabla 1: Abreviaturas

AcOH	ácido acético glacial
ac	Acuoso
Ac	Acetilo
ATP	adenosin-5'-trifosfato
BALF	fluido de lavado broncoalveolar
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
a	Ancho
BSA	albúmina de suero bovino
CatCart®	cartucho catalítico
CBz	Benciloxycarbonilo
CDI	1,1-carbonil-diimidazol
EPOC	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
d	Doblete
DCM	Diclorometano
DIAD	Diisopropilazadicarboxilato
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC.HCl (EN ⁺)	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. clorhidrato ionización por electronebulización, modo positivo
Et	Etilo
EtOAc	acetato de etilo
Nº Ej.	Número de ejemplo
FCS	suero bovino fetal
HATU	hexafluorofosfato de 0-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N,N</i> -tetrametiluronio
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
h	hora u horas
HRP	peroxidasa de rábano picante
JNK	quinasa c-Jun N-terminal
KHMDS	hexametildisilazano de potasio
(M+H) ⁺	molécula protonada
MAPK	quinasa de proteína activada por mitógenos
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
MHz	Megahercio
min	minuto o minutos
MOM-Br	bromometil metil éter
MTT	Bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio
m/z:	relación masa a carga
NMM	<i>N</i> -metilmorfolina (4-metilmorfolina)
NMP	1-metilpirrolidin-2-ona (<i>N</i> -metil-2-pirrolidona)
RMN	resonancia magnética nuclear (espectroscopia)
Oxone®	peroximonosulfato potásico
Ph	Fenilo
PBS	solución salina tamponada con fosfato
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
PPh ₃	Trimetilfosfina
PyBOP®	hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
c	Cuadruplete
TA	temperatura ambiente
RP HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa
s	Singlete
SCX	intercambio catiónico soportado por sólido (resina)
SDS	dodecilsulfato sódico
S _N Ar	sustitución aromática nucleófila
t	Triplete
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS-Cl	<i>tert</i> -butildimetilclorosilano
TFA	ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMB	3,3',5,5'-tetrametilbenzidina

TNF α	factor de necrosis tumoral alfa
TMS-Cl	cloruro de trimetilsililo [clorotrimetilsilano]
XantPhos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

Procedimientos generales

5 Todos los materiales de partida y disolventes se obtuvieron de fuentes comerciales o se prepararon de acuerdo con las citas bibliográficas. A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones se agitaron. Las soluciones orgánicas se secaron de forma rutinaria sobre sulfato de magnesio anhidro. Se realizaron hidrogenaciones en un reactor de flujo Thales H-cube en las condiciones indicadas.

10 Se realizó cromatografía en columna en cartuchos preempaquetados de sílice (malla 230-400, 40-63 μm) usando la cantidad indicada. Se adquirió un sistema SCX de Supelco y se trató con ácido clorhídrico 1 M antes de su uso. A menos que se indique lo contrario, la mezcla de reacción que debía purificarse se diluyó en primer lugar con MeOH y se hizo ácida con unas pocas gotas de AcOH. Esta solución se cargó directamente en el sistema SCX y se lavó con MeOH. Después, el material deseado se eluyó lavando con NH_3 al 1 % en MeOH.

15 *Cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento y fase inversa:*

20 Columna Agilent Scalar C18, 5 μm (21,2 x 50 mm), caudal 28 $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ eluyendo con un gradiente de H_2O -MeCN que contenía ácido fórmico al 0,1 % v/v durante 10 min usando detección UV a 215 y 254 nm. Información del gradiente: 0,0 - 0,5 min; H_2O al 95 %-MeCN al 5 %; 0,5 - 7,0 min, aumentado de H_2O al 95 %-MeCN al 5 % a H_2O al 5 %-MeCN al 95 %; 7,0-7,9 min; mantenido a H_2O al 5 %-MeCN al 95 %; 7,9-8,0 min; devuelto a H_2O al 95 %-MeCN al 5 %; 8,0-10,0 min; mantenido a H_2O al 95 %-MeCN al 5 %.

Métodos analíticos

25 *Cromatografía líquida de alto rendimiento y fase inversa:*

30 *Método 1:* Columna Agilent Scalar C18, 5 μm (4,6 x 50 mm) o Waters XBridge C18, 5 μm (4,6 x 50 mm), caudal 2,5 $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$, eluyendo con un gradiente de H_2O -MeCN que contenía ácido fórmico al 0,1 %v/v (Método 1 ácido) o NH_3 (Método 1 básico) durante 7 min, empleando detección UV a 215 y 254 nm. Información del gradiente: 0,0-0,1 min, H_2O al 95 %-MeCN al 5 %; 0,1-5,0 min, aumentado de H_2O al 95 %-MeCN al 5 % a H_2O al 5 %-MeCN al 95 %; 5,0-5,5 min, mantenido a H_2O al 5 %-MeCN al 95 %; 5,5-5,6 min, mantenido a H_2O al 5 %-MeCN al 95 %, caudal aumentado a 3,5 $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$; 5,6-6,6 min, mantenido a H_2O al 5 %-MeCN al 95 %, caudal 3,5 $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$; 6,6-6,75 min, devuelto a H_2O al 95 %-MeCN al 5 %, caudal 3,5 $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$; 6,75-6,9 min, mantenido a H_2O al 95 %-MeCN al 5 %, caudal 3,5 $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$; 6,9-7,0 min, mantenido a H_2O al 95 %-MeCN al 5 %, caudal reducido a 2,5 $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$.

35 *Método 2:* Columna Agilent Extend C18, 1,8 μm (4,6 x 30 mm) a 40 °C; caudal 2,5-4,5 $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ eluyendo con un gradiente de H_2O -MeCN que contenía ácido fórmico al 0,1 %v/v durante 4 min empleando detección UV a 254 nm. Información del gradiente: 0-3,00 min, aumentado de H_2O al 95 %-MeCN al 5 % a H_2O al 5 %-MeCN al 95 %; 3,00-3,01 min, mantenido a H_2O al 5 %-MeCN al 95 %, caudal aumentado a 4,5 $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$; 3,01-3,50 min, mantenido a H_2O al 5 %-MeCN al 95 %; 3,50-3,60 min, devuelto a H_2O al 95 %-MeCN al 5 %, caudal reducido a 3,50 $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$; 3,60-3,90 min, mantenido a H_2O al 95 %-MeCN al 5 %; 3,90-4,00 min, mantenido a H_2O al 95 %-MeCN al 5 %, caudal reducido a 2,5 $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$.

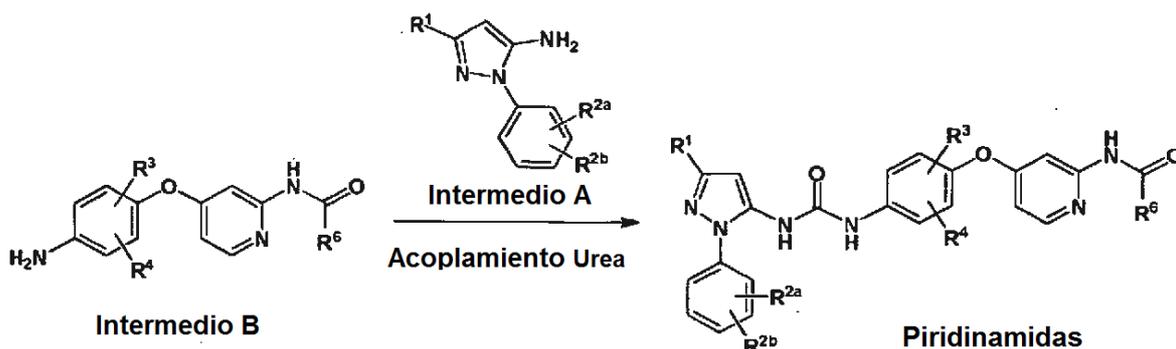
45 *Espectroscopia de RMN ^1H :*

Se adquirieron espectros de RMN ^1H en un espectrómetro Bruker Avance III a 400 MHz, usando un disolvente no deuterado residual como referencia

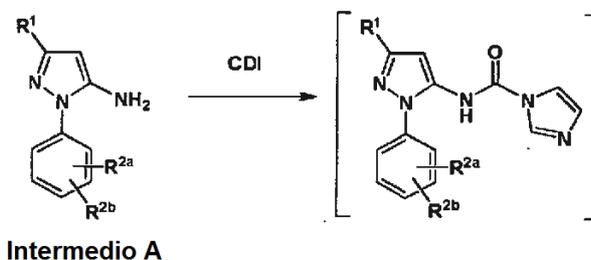
50 Procedimientos sintéticos generales para el Género de piridina unida a éter

Análogos de las piridinas unidas a éter que incorporan una amida terminal

55 El género de los ejemplos de compuesto que poseen una N-acil aminopiridina terminal (Piridinamidas) se preparó mediante la reacción de un compuesto representado por el Intermedio A con un compuesto representado por el Intermedio B, en las condiciones de acoplamiento adecuadas.



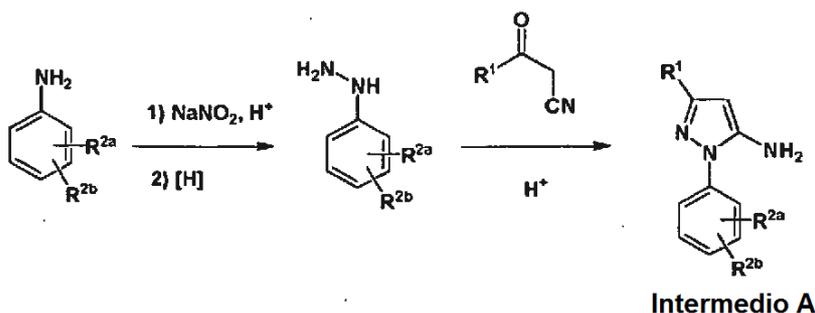
5 Las condiciones adecuadas en las cuales puede efectuarse esta transformación incluyen la conversión de un Intermedio A en el N-acil imidazoluro correspondiente con, por ejemplo, carbonil diimidazol. El N-acil imidazol resultante típicamente se genera *in situ* y se hace reaccionar directamente con un Intermedio B, (de la manera más frecuente a una relación supra-estequiométrica) sin aislamiento ni purificación, para proporcionar ejemplos de amida del género éter.



10

Intermedio A:

15 Los ejemplos de 5-aminopirazol individuales del Intermedio A son compuestos conocidos, y se prepararon mediante los procedimientos bibliográficos citados, o se obtuvieron mediante los procedimientos desvelados en el presente documento. Los procedimientos sintéticos generales usados para generar los compuestos desvelados en el presente documento implican la condensación de un acetonitrilo sustituido con una fenil hidrazina.

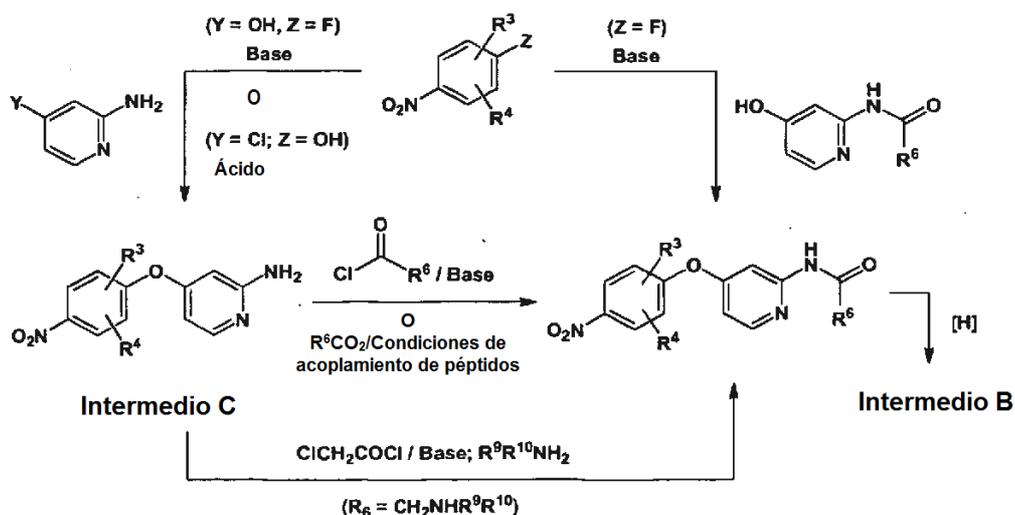


20

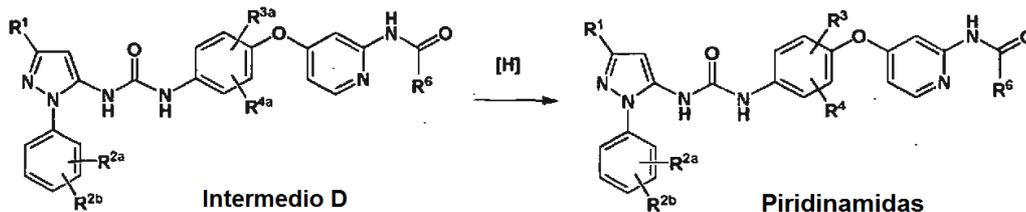
Intermedio B e Intermedio C:

25 Los compuestos representados por el Intermedio B se obtuvieron a partir de una reacción de S_NAr entre un N-acil aminopiridinol y un nitrofluorobenceno adecuadamente sustituido, seguido de reducción en el derivado de anilina correspondiente. Como alternativa, la etapa de acoplamiento de S_NAr se realizó usando un aminopiridinol ($Y = OH$) para generar compuestos representados por el Intermedio C, seguido de N-acilación del éter de aminopiridina para proporcionar compuestos representados por el Intermedio B. También se usó un procedimiento electrófilo para preparar compuestos representados por el Intermedio C, mediante los cuales una halopiridina ($Y = Cl$) se hizo reaccionar con un nitrofenol ($Z = OH$) en condiciones ácidas. Un subgénero de compuestos representados por el Intermedio B, que comprenden derivados de glicinamida, se obtuvo haciendo reaccionar compuestos representados por el Intermedio C con cloruro de cloroacetilo, seguido de tratamiento con una amina adecuada.

30

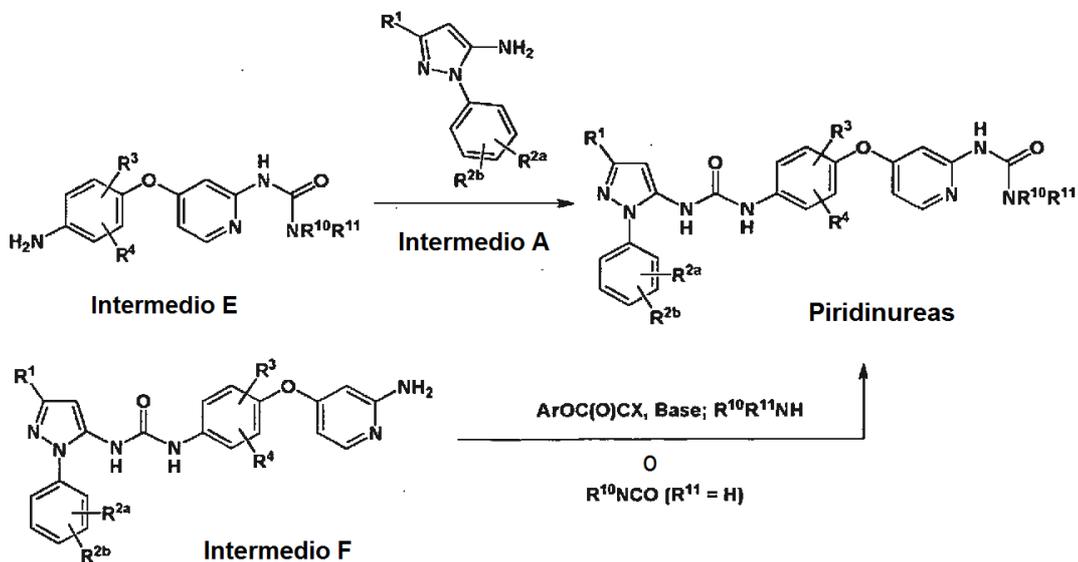


- 5 Se obtuvieron compuestos adicionales de la divulgación mediante la reducción parcial de un compuesto representado por el Intermedio D, en el que los grupos R^{3a} y R^{4a}, tomados juntos, forman un núcleo aromático o heteroaromático. Se obtuvieron compuestos representados por el Intermedio D por procedimientos análogos a los descritos anteriormente, que se realizaron a través del Intermedio B y el Intermedio A.



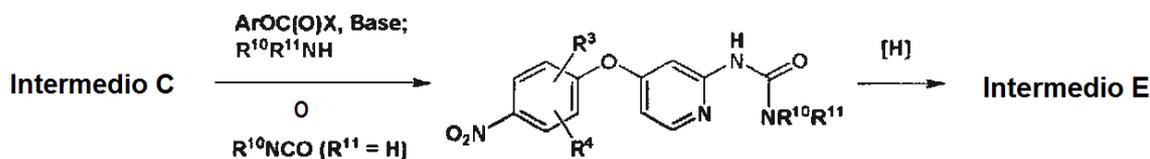
- 10 *Análogos de las piridinas unidas a éter que incorporan una urea terminal*

- 15 Ejemplos de compuestos adicionales de la divulgación incorporan una ureidopiridina terminal (Piridinureas). Se obtuvieron compuestos de este género revelado en el presente documento a partir de un compuesto representado por el Intermedio E mediante reacción con un Intermedio A en condiciones de acoplamiento adecuadas, como se ha desvelado anteriormente. Se generaron ejemplos alternativos de esta clase de compuestos mediante la reacción de la aminopiridina correspondiente, representada por el Intermedio F, con un isocianato, o por activación anterior con un haloformiato de arilo adecuado (tal como carbonocloridato de fenilo) y tratamiento posterior con una amina.



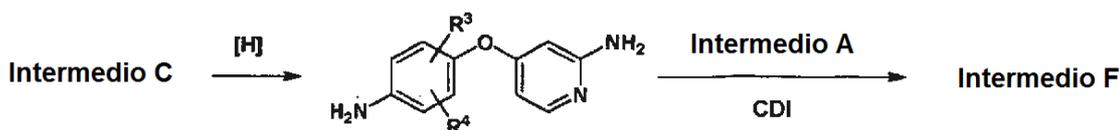
Intermedio E

5 Se generaron compuestos representados por el Intermedio E a partir de compuestos representados por el Intermedio C, mediante la conversión del motivo de aminopiridina en el derivado de ureído deseado, mediante uno de los métodos que se describen más adelante, seguido de reducción del nitroareno en la naftilamina correspondiente.



10 Intermedio F

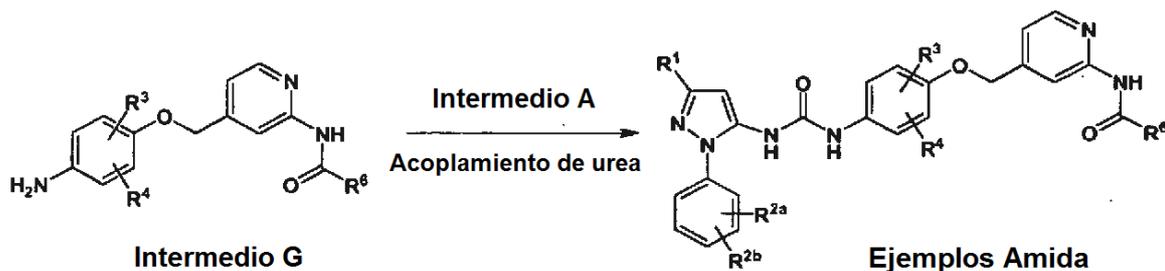
15 Se generaron compuestos representados por el Intermedio F a partir de compuestos representados por el Intermedio C, mediante reducción del nitroareno en la arilamina correspondiente, seguido de acilación quimioselectiva con el Intermedio A en condiciones de acoplamiento adecuadas, tales como uno de los métodos que se describen más adelante.



20 Procedimientos sintéticos generales para el Género de piridina unida a metiléter

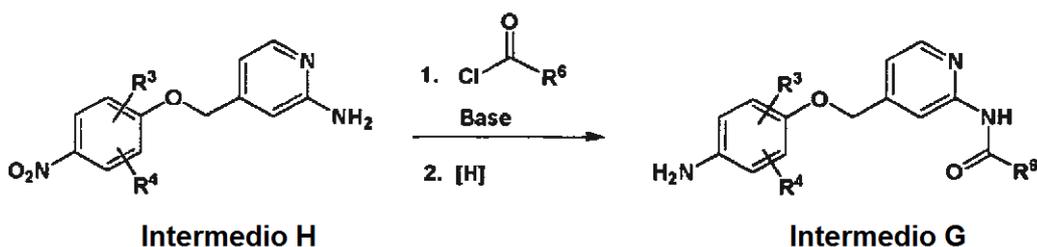
Análogos de las piridinas unidas a metiléter que incorporan una amida terminal

25 El género de ejemplos de compuesto que poseen un *N*-acilaminoheteroarilo terminal (Compuestos de Fórmula (I) para la que $-\text{NR}^5(\text{C}=\text{O})\text{Q}$ representa una amida) se preparó por un procedimiento representado por la reacción de un Intermedio A con un Intermedio G, en condiciones de acoplamiento adecuadas como se han descrito anteriormente.



30 Intermedio G:

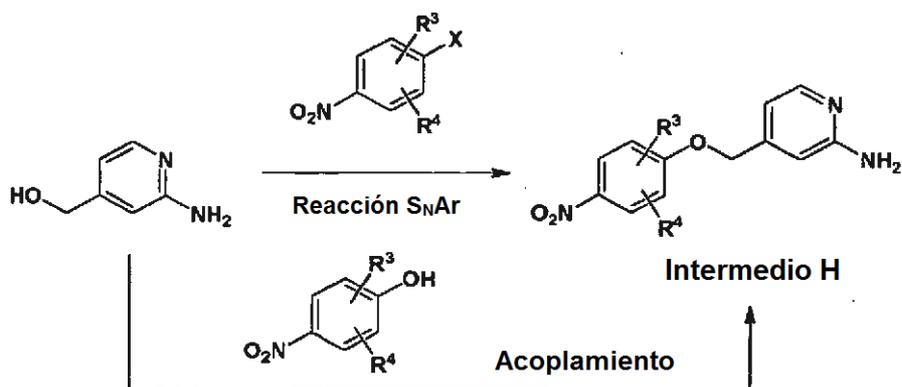
Los compuestos representados por el Intermedio G se derivaron mediante la *N*-acilación de compuestos representados por el Intermedio H, seguido de reducción del nitroareno, mediante un procedimiento adecuado, tal como hidrogenación catalítica o una reducción de metal de disolución.



35

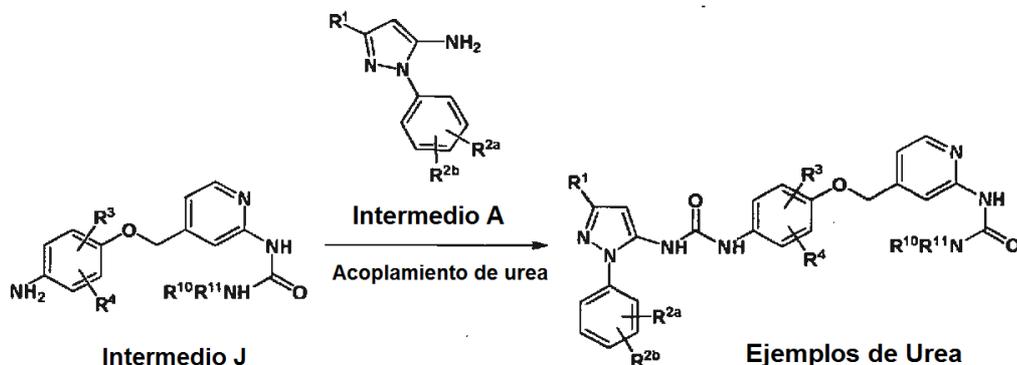
Intermedio H:

Los compuestos representados por el Intermedio H se derivaron de una reacción de sustitución aromática nucleófila (reacción de S_NAr) entre un (aminoheteroaril)metanol, tal como (2-aminopiridin-4-il)metanol y un nitrobenzeno adecuadamente sustituido, tal como un fluoronitrobenzeno sustituido (X = F), en condiciones básicas. Se obtuvieron compuestos alternativos representados por el Intermedio H a partir de la reacción de un (aminoheteroaril)metanol, tal como (2-aminopiridin-4-il)metanol con un nitrofenol en condiciones de acoplamiento de Mitsunobu, típicamente, en presencia de una triarilfosfina y un azodicarboxilato de dialquilo.



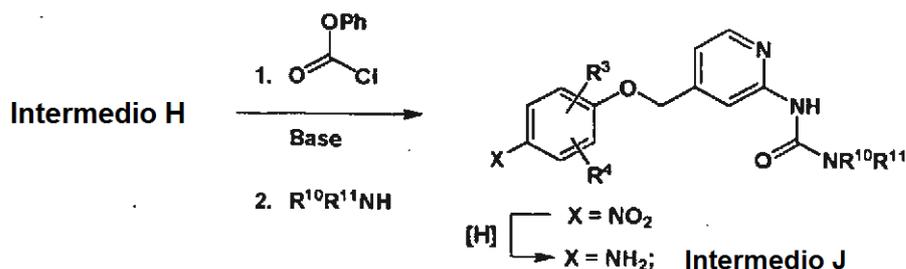
Análogos de las piridinas unidas a metiléter que incorporan una urea terminal

El género de ejemplos de compuestos que poseen un ureidoheteroarilo terminal (compuestos del género para los que -NR¹⁰(C=O)Q representa una urea) se preparó por un procedimiento representado por la reacción de un Intermedio A con un Intermedio J, en condiciones de acoplamiento adecuadas, según se ha descrito anteriormente.



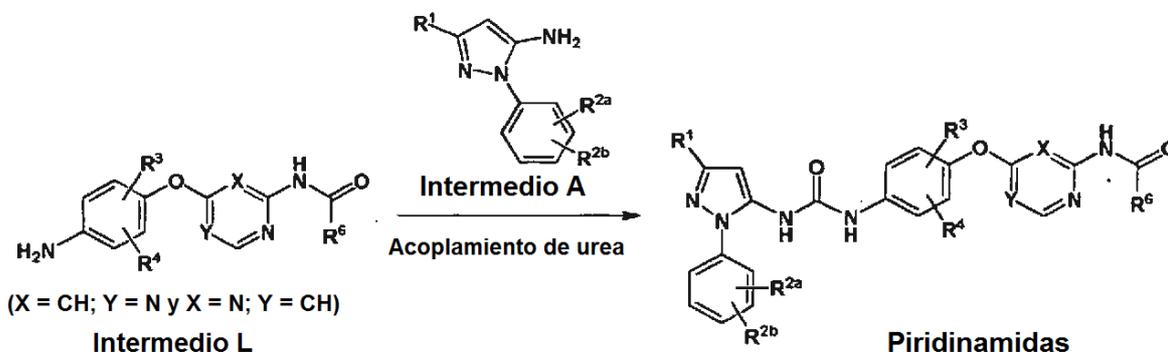
20 Intermedio J

Los compuestos representados por el Intermedio J también se generaron a partir de compuestos representados por el Intermedio H, empleando un procedimiento de tres etapas. La conversión del aminoheteroarilo terminal en un carbamato reactivo, tal como un fenil carbamato, seguido de tratamiento con una amina y reducción posterior del nitroareno proporcionó los derivados de ureído deseados representados por el Intermedio H. En algunos casos, fue ventajoso invertir el orden en el que se realizaron la segunda y la tercera etapas del procedimiento.



Procedimientos sintéticos generales para los Géneros de piridina unida a éter

Análogos de las piridinas unidas a éter que incorporan una amida terminal



5

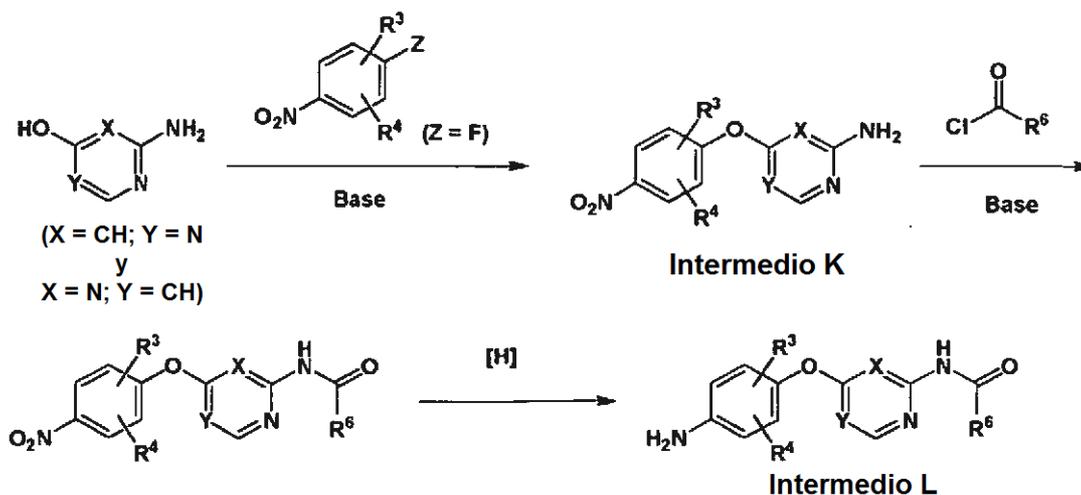
El género de ejemplos de compuesto que poseen una N-acil aminopirimidina terminal (Pirimidinamidas) se preparó mediante la reacción de un compuesto representado por el Intermedio A con un compuesto representado por el Intermedio L, empleando condiciones de acoplamiento adecuadas, tales como las descritas anteriormente, para las Piridinamidas.

10

Intermedio K e Intermedio L:

Los compuestos representados por el Intermedio K se derivaron de la N-acilación y reducción posterior de compuestos representados por el Intermedio J. Estos intermedios de ariloxipirimidina se obtuvieron a partir de una reacción de S_NAr entre un aminopirimidinol y un nitrobenzoceno adecuadamente sustituido.

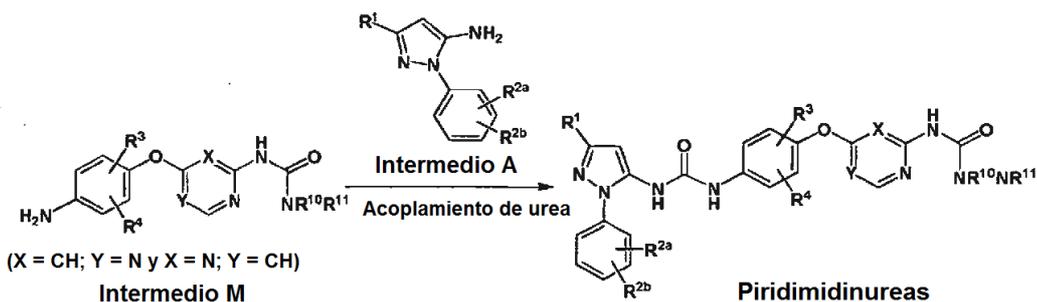
15



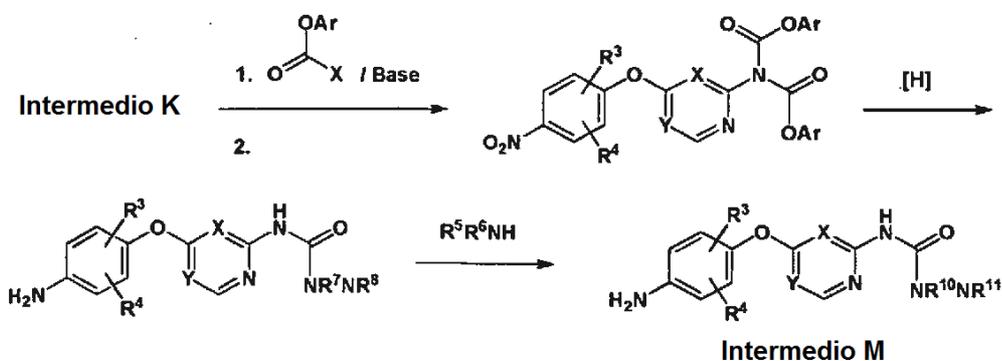
20 *Análogos de las pirimidinas unidas a éter que incorporan una urea terminal*

La clase de ejemplos de compuesto que incorporan una ureído pirimidina (Pirimidina ureas) se obtuvo a partir de una reacción de acoplamiento de compuestos representados por el Intermedio M con compuestos representados por el Intermedio A, usando las metodologías usadas para preparar otros ejemplos de la divulgación, tal como las Piridinamidas, descritas anteriormente.

25

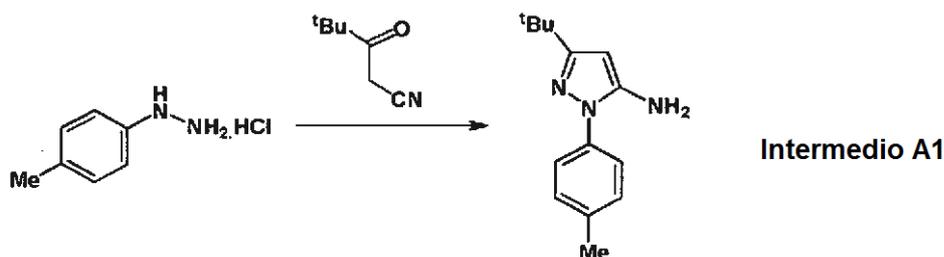


- 5 Los compuestos representados por el Intermedio M se generaron a partir de compuestos representados por el Intermedio K, mediante la conversión de la aminopirimidina en un derivado de bis-ariloxycarbonilo, seguido de reducción quimiosselectiva del nitroareno, y posterior tratamiento del producto con la amina deseada, R⁵R⁶NH. En algunos casos, fue ventajoso invertir el orden en el que se realizaron las etapas segunda y tercera del procedimiento.



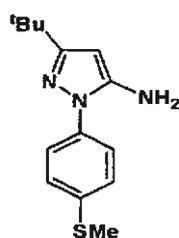
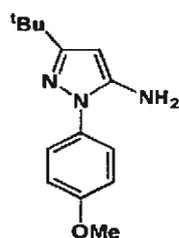
- 10 Ejemplos de compuesto

Intermedio A1: 3-*tert*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-amina.



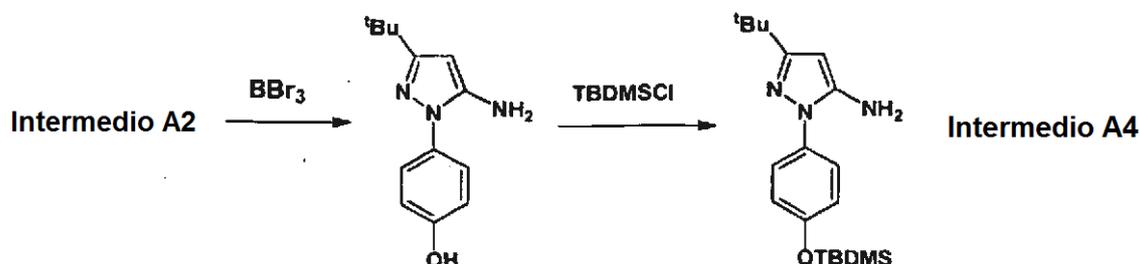
- 15 El Intermedio A1 de aminopirazol se preparó mediante la condensación de clorhidrato de p-tolilhidrazina y 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo de acuerdo con el procedimiento publicado: Cirillo, P.F. et al., documento WO 2000/43384, 27 de jul de 2000.

- 20 Intermedio A2: 3-*tert*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-amina e
Intermedio A3: 3-(*tert*-Butil)-1-(4-(metiltio)fenil)-1H-pirazol-5-amina.



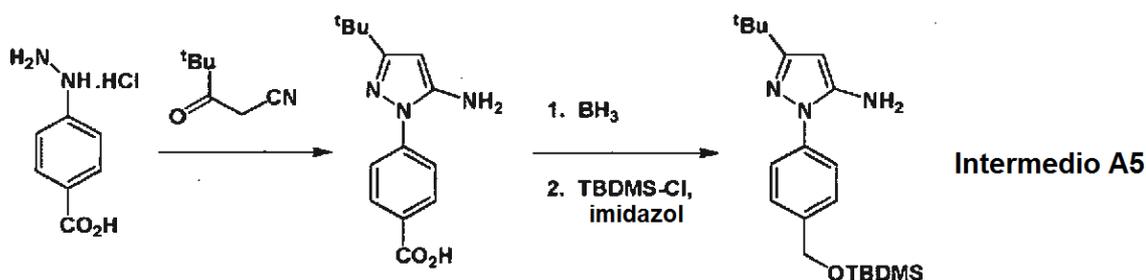
El anisólo y análogos de metilitio, Intermedio A2 e Intermedio A3, se prepararon de una manera análoga al Intermedio A1, de acuerdo con los procedimientos publicados: Matias, J.P. et al., documento US 2006/0035922; 10 de ago de 2005;

5 Intermedio A4: 3-*tert*-Butil-1-(4-(*tert*-butildimetilsililoxi)fenil)-1H-pirazol-5-amina.



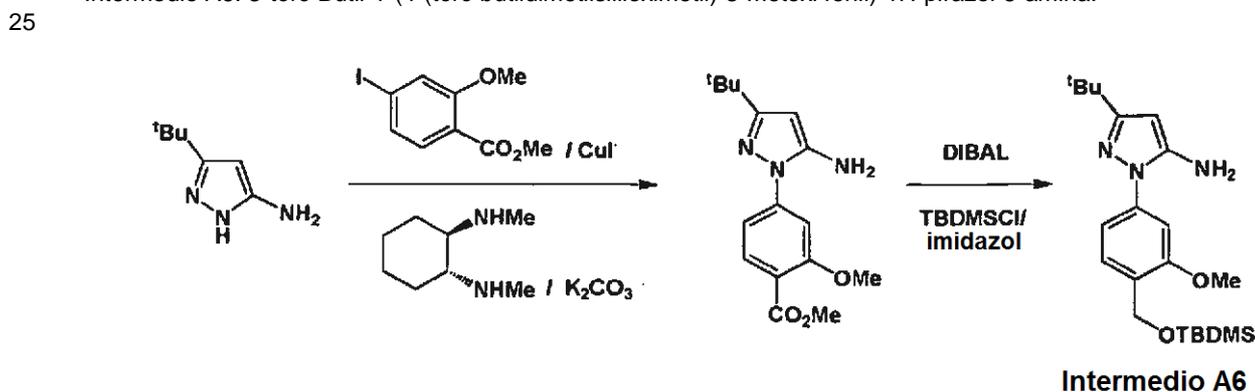
10 El fenol protegido con silil éter, Intermedio 4, se preparó en un procedimiento de dos etapas a partir del Intermedio A2. La desmetilación promovida por ácido de Lewis del Intermedio A2 en el fenol correspondiente se completó de acuerdo con el procedimiento publicado: Dumas, J. et al., documento WO 2005/110994, 24 de noviembre de 2005. El fenol resultante se protegió con TBDMSCl de acuerdo con los procedimientos publicados: Mathias, J.P. et al., documento US 2006/0035922; 10 de ago de 2005;

15 Intermedio A5: 3-*tert*-Butil-1-(4-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)fenil)-1H-pirazol-5-amina



20 El alcohol bencílico protegido con silil éter, Intermedio A5, se preparó mediante un procedimiento de tres etapas como se ha descrito anteriormente: Ito, K. et al., documento WO 2010/067131, 17 de junio de 2010.

Intermedio A6: 3-*tert*-Butil-1-(4-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-3-metoxi fenil)-1H-pirazol-5-amina.



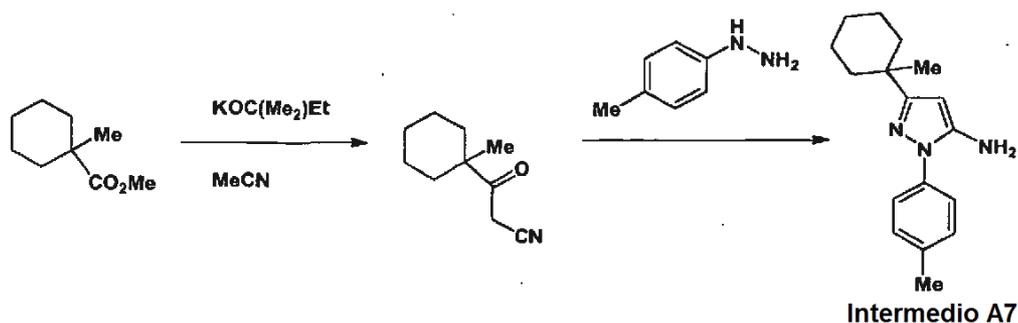
30 A una solución de metil-4-yodo-2-metoxibenzoato (10,0 g, 34,2 mmol) en tolueno (90 ml) se le añadió 3-*tert*-butil-1H-pirazol-5-amina (5,24 g, 37,7 mmol), seguido de (1R,2R)-*N*¹,*N*²-dimetilciclohexano-1,2-diamina (870 mg, 1,08 ml, 6,85 mmol) y carbonato potásico (14,9 g, 108 mmol). La mezcla se purgó con N_2 , se añadió yoduro de cobre (I) (326 mg, 1,71 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de N_2 durante 18 h. La mezcla se enfrió a TA y se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (3 x 150 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con una solución ac. de ácido cítrico (1 % p/v, 150 ml) seguido de agua (150 ml), y después se secó y se evaporó al vacío.

El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 330 g, EtOAc en isohexano, 0-100 %, elusión en gradiente) para proporcionar 4-(5-amino-3-*terc*-butil-1H-pirazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo en forma de un sólido de color ante (3,62 g, 35 %); T_r 1,93 min (Método 2); m/z 304 (M+H)⁺ (EN⁺).

5 El amino éster preparado anteriormente se combinó con el material obtenido de un experimento separado para proporcionar un solo lote del compuesto (7,83 g, 25,8 mmol) que se recogió en THF (80 ml) y se enfrió a 0 °C. A esta solución se le añadió una solución de DIBAL (1 M en tolueno, 77 ml, 77 mmol), gota a gota, y la mezcla de reacción se calentó a TA durante 3 h y después se enfrió de nuevo a 0 °C y se trató con tartrato de sodio y potasio acuoso saturado (100 ml). El precipitado resultante se retiró por filtración y los componentes orgánicos y ac. del filtrado bifásico se separaron. La fase orgánica se retuvo y la fase ac. se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 120 g, EtOAc en isohexano, 0-100 %, elusión en gradiente) para proporcionar (4-(5-amino-3-(*terc*-butil)-1H-pirazol-1-il)-2-metoxifenil)metanol en forma de un sólido de color ante (6,02 g, rendimiento del 80 %); T_r 1,22 min (Método 2); m/z 276 (M+H)⁺ (EN⁺).

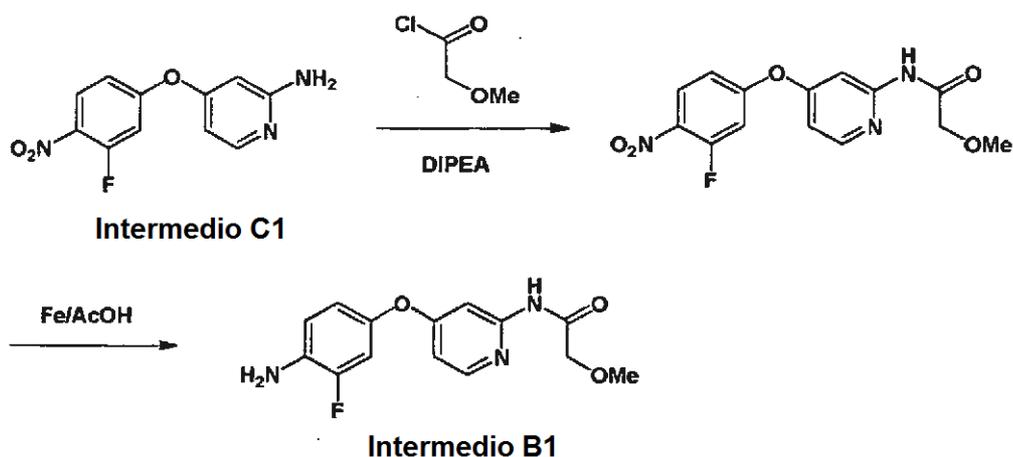
15 A una solución de del amino alcohol obtenido anteriormente (6,00 g, 21,8 mmol) en THF (60 ml), en una atmósfera de N₂, se le añadió imidazol (1,71 g, 25,1 mmol) y TBDMSCI (3,61 g, 24,0 mmol) y la mezcla se mantuvo a TA durante 72 h. Se añadieron porciones adicionales de TBDMSCI (900 mg, 6,00 mmol) e imidazol (427 mg, 29,0 mmol) y después de 24 h más, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo se recogió en EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. saturado (3 x 50 ml). La fase de EtOAc se separó, se secó y se evaporó al vacío, y el residuo se coevaporó con MeOH (3 x 30 ml) para proporcionar el compuesto del título, Intermedio A6, en forma de un sólido de color crema (8,60 g, 99 %); T_r 2,86 min (Método 2); m/z 390 (M+H)⁺ (EN⁺).

25 Intermedio A7: 3-(1-Metilciclohexil)-1-(*p*-tolil)-1H-pirazol-5-amina.



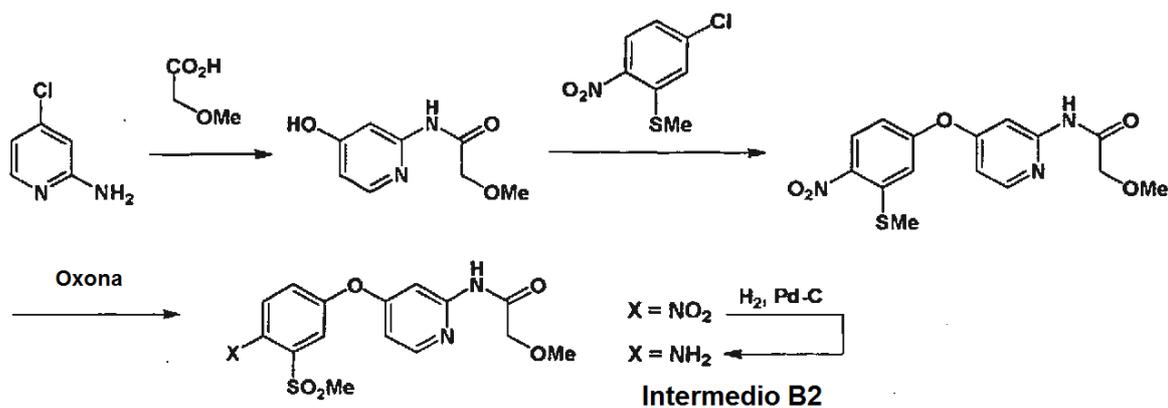
30 A una solución de acetonitrilo (500 µl, 10,0 mmol) en THF (30 ml) a TA se le añadió una solución de 2-metilbutan-2-olato potásico (1,7 M en THF, 16,9 ml, 28,7 mmol), seguido de 1-metilciclohexanocarboxilato de metilo (2,24 g, 14,4 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 17 h. La mezcla se concentró a ~20 ml al vacío, se diluyó con EtOH (20 ml) y se añadió clorhidrato de *p*-tolilhidrazina (1,52 g, 9,57 mmol). La mezcla resultante se acidificó a pH 1 mediante la adición de HCl ac. concentrado y después se calentó a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA durante 16 h y se concentró a ~20 ml al vacío, se diluyó con agua (30 ml) y se basificó a pH 12 mediante la adición de NaOH ac. (2 M). La solución se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc en isohexano, 0-20 %, elusión en gradiente) para proporcionar el compuesto del título, Intermedio A7, en forma de un aceite de color amarillo, (aproximadamente 50 % puro, que contenía 3-(1-metilciclohexil)-3-oxopropanonitrilo) (1,3 g, 25 %); T_r 1,97 min (Método 2); m/z 270 (M+H)⁺ (EN⁺). El material se usó reacciones posteriores sin purificación adicional.

40 Intermedio B1: *N*-(4-(4-Amino-3-fluorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida.



A una solución del Intermedio C1 (260 mg, 0,73 mmol) en DCM seco (4,0 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂ se le añadió DIPEA (340 µl, 2,1 mmol) seguido de cloruro de 2-metoxiacetilo (140 µl, 1,57 mmol). La mezcla de reacción se calentó a TA durante 3 h y después se inactivó mediante la adición de una solución de NH₃ al 1 % en MeOH (1,0 ml). Después de 10 min, la mezcla se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 12 g, EtOAc en isohexano, 0-100 %, elusión en gradiente) para proporcionar *N*-(4-(3-fluoro-4-nitrofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida en forma de un sólido de color blanco (30 mg, pureza de ~90 %, 11 %): T_r 1,94 min (Método 2); m/z 322 (M+H)⁺ (EN⁺). Este material se usó directamente en la siguiente etapa.

A una solución de *N*-(4-(3-fluoro-4-nitrofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida (30 mg, 90 % puro, 0,084 mmol) en AcOH (1,0 ml) se le añadió polvo de hierro (31 mg, 0,560 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 h y después se enfrió a TA. Se añadió lentamente una solución ac. saturada de NaHCO₃ (6,0 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ ac. saturado (15 ml), agua (15 ml), y salmuera (15 ml), después se secaron y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título, Intermedio B1, en forma de un aceite de color amarillo oscuro (26 mg, pureza de ~80 %, 85 %): T_r 1,36 min (Método 2); m/z 292 (M+H)⁺ (EN⁺). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Intermedio B2: *N*-(4-(4-Amino-3-(metilsulfonil)fenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida.



Una mezcla de ácido 2-metoxiacético (123 ml, 1,60 mol) y 4-cloropiridin-2-amina (51,5 g, 401 mmol) se calentó a 165 °C durante 5 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se diluyó con EtOAc (500 ml), y se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió de nuevo a TA, y el sólido se recogió por filtración y se lavó con EtOAc (2 x 150 ml). El sólido de color amarillo se suspendió en agua (150 ml) y se trató con hidróxido sódico (6 M, 53,4 ml, 320 mmol). Después de agitar a TA durante 1 h, el sólido de color dorado se recogieron por filtración, se lavó con agua enfriada con hielo (2 x 30 ml) y éter dietílico (300 ml) y se secó al vacío durante una noche para producir *N*-(4-hidroxipiridin-2-il)-2-metoxiacetamida, en forma de un sólido de color amarillo pálido (43 g, 57 %): m/z 182 (M+H)⁺ (EN⁺).

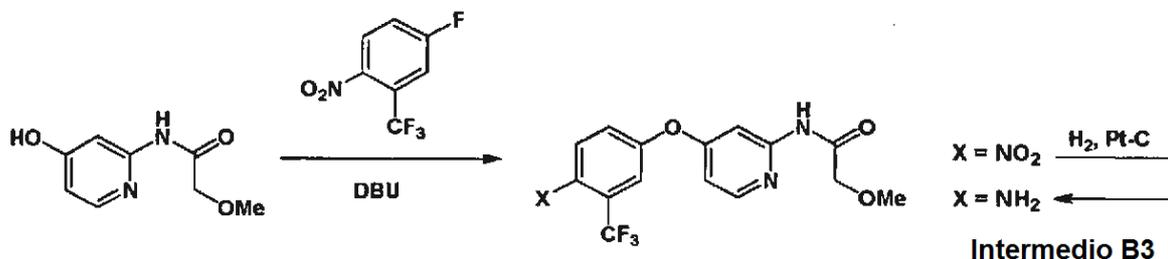
A una suspensión de carbonato potásico (865 mg, 6,26 mmol) en DMSO seco (8,0 ml) se le añadió (5-cloro-2-nitrofenil)(metil)sulfano (910 mg, 4,47 mmol), y *N*-(4-hidroxipiridin-2-il)-2-metoxiacetamida (977 mg, 5,36 mmol) para dar una mezcla de reacción de color naranja oscuro, que se calentó a 80 °C durante 16 h y después a 100 °C durante 20 h. La mezcla resultante se enfrió a TA y se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). La fase ac. se extrajo con EtOAc (70 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (4 x 50 ml) y con salmuera (50 ml) y después se secaron y se evaporaron al vacío. El residuo se trituró con EtOAc/isohexano (1:1 v/v, 15 ml) para

proporcionar 2-metoxi-*N*-(4-(3-(metiltio)-4-nitrofenoxi)piridin-2-il)acetamida en forma de un sólido de color naranja (1,25 g, 79 %); T_r 4,37 min (Método 1 básico); m/z 350 (M+H)⁺ (EN⁺).

A una solución de 2-metoxi-*N*-(4-(3-(metiltio)-4-nitrofenoxi)piridin-2-il)acetamida (400 mg, 1,1 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió Oxone® (1,76 g, 2,86 mmol), seguido de agua (0,5 ml) y MeOH (2,0 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 20 h. La mezcla se diluyó con DCM (60 ml) y se lavó con agua (20 ml), después se secó y se evaporó al vacío para proporcionar 2-metoxi-*N*-(4-(3-(metilsulfonil)-4-nitrofenoxi)piridin-2-il)acetamida, en forma de un sólido de color amarillo (380 mg, pureza de ~90 %, 78 %); T_r 1,72 min (Método 2); m/z 382 (M+H)⁺ (EN⁺). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Una solución de 2-metoxi-*N*-(4-(3-(metilsulfonil)-4-nitrofenoxi)piridin-2-il)acetamida (180 mg, 0,425 mmol) en una mezcla de MeOH, DCM y AcOH (25:10:0,1 v/v/v, 35 ml) se sometió a hidrogenación mediante una pasada a través de un Thales H-cube (1,0 ml min⁻¹, 40 °C, 30 mm, Pd al 10 % /C Cat-Cart, modo de hidrógeno completo, dos pasadas). La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se co-evaporó con tolueno (3,0 ml) para proporcionar el compuesto del título, Intermedio B2, en forma de un aceite incoloro (138 mg, pureza de ~80 %, 74,0 %); T_r 1,40 min (Método 2); m/z 352 (M+H)⁺ (EN⁺). Este producto se usó según se obtuvo sin purificación adicional.

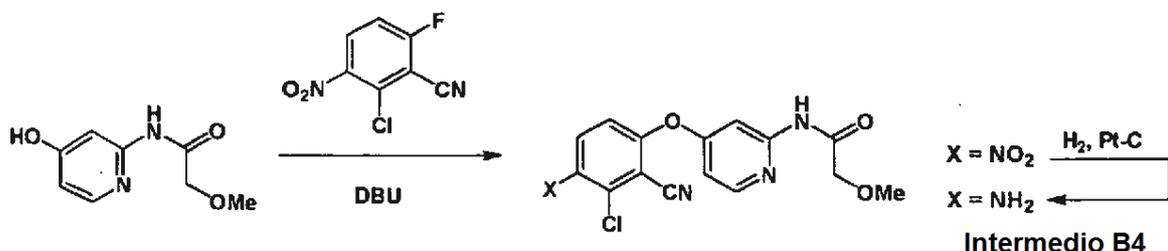
Intermedio B3: *N*-(4-(4-Amino-3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-il)-2-metoxi acetamida.



A una suspensión de *N*-(4-hidroxipiridin-2-il)-2-metoxiacetamida (479 mg, 2,63 mmol) en MeCN (5,0 ml) a TA se le añadió DBU (0,430 μ l, 2,87 mmol) y después de 20 min, se añadió gota a gota 4-fluoro-1-nitro-2-(trifluorometil)benceno (330 μ l, 2,39 mmol) durante 10 min. La mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 16 h y después se repartió entre agua (10 ml) y EtOAc (50 ml). La fase ac. se extrajo con EtOAc (50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ ac. saturado (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml) y después se secaron. La evaporación de los materiales volátiles al vacío proporcionó 2-metoxi-*N*-(4-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-il)acetamida en forma de un aceite de color amarillo brillante (920 mg, 98 %); T_r 4,47 min (Método 1 básico); m/z 372 (M+H)⁺ (EN⁺).

Una solución de 2-metoxi-*N*-(4-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-il)acetamida (300 mg, 0,81 mmol) en MeOH (35 ml) y AcOH (0,5 ml) se sometieron a hidrogenación mediante una pasada a través de un Thales H-cube (1,0 ml min⁻¹, 40 °C, 30 mm, Pt al 10 %/C Cat-Cart, modo de hidrógeno completo, dos pasadas). La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 40 g, 0-20 % [NH₃ 1 % en MeOH] en DCM, 0-20 %, elusión en gradiente) para proporcionar el compuesto del título, Intermedio B3, en forma de un aceite de color naranja (210 mg, ~75 %, pureza del 57 %); T_r 4,24 min (Método 1 básico); m/z 342 (M+H)⁺ (EN⁺). Este material se usó reacciones posteriores sin purificación adicional.

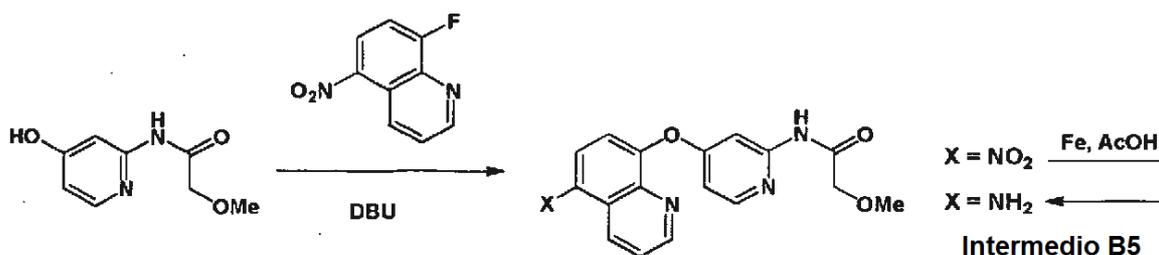
Intermedio B4: *N*-(4-(4-Amino-3-cloro-2-cianofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxi acetamida.



A una suspensión de *N*-(4-hidroxipiridin-2-il)-2-metoxiacetamida (300 mg, 2,63 mmol) en MeCN (4,0 ml) a TA se le añadió DBU (270 μ l, 1,81 mmol). Después de 15 min, la mezcla resultante se añadió gota a gota durante 30 min a una solución de 2-cloro-6-fluoro-3-nitrobenzonitrilo (462 mg, 2,31 mmol) en MeCN seco (5,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a TA y después de 16 h se añadió a agua (10 ml). La mezcla se mantuvo a TA durante 30 min más y el sólido que se separó, se aisló por filtración para proporcionar *N*-(4-(3-cloro-2-ciano-4-nitrofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida en forma de un sólido de color amarillo brillante (0,311 g, 52 %); T_r 4,09 min (Método 1 básico); m/z 363 (M+H)⁺ (EN⁺).

Una solución de *N*-(4-(3-cloro-2-ciano-4-nitrofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida (100 mg, 0,28 mmol) en una mezcla de MeOH y DCM (10:1 v/v, 22 ml) que contenía AcOH (4 gotas) se sometió a hidrogenación mediante una pasada a través de un Thales H-cube (1,0 ml min⁻¹, 50 °C, 55 mm, Pt al 10 %/C Cat-Cart, modo de hidrógeno completo). La mezcla de reacción se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título, Intermedio B4, (87 mg, pureza de ~90 %, 85 %); T_r 1,68 min (Método 2); m/z 333 (M+H)⁺ (EN⁺). Este material impuro se usó sin purificación adicional en transformaciones sintéticas posteriores sin purificación adicional.

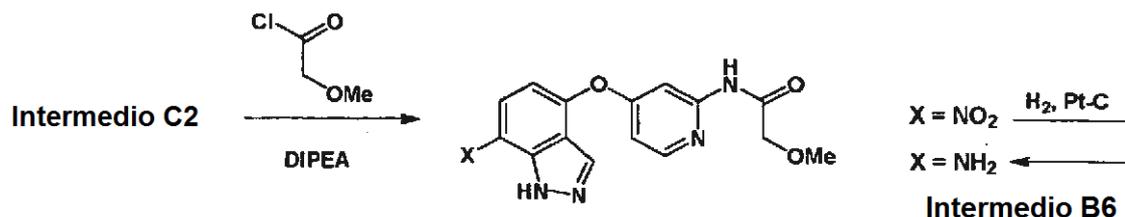
Intermedio B5: *N*-(4-(5-Aminoquinolin-8-iloxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida.



A una suspensión de *N*-(4-hidroxipiridin-2-il)-2-metoxiacetamida (417 mg, 2,29 mmol) en MeCN (5,0 ml) se le añadió DBU (0,380 µl, 2,50 mmol) y la reacción se mantuvo a TA durante 1 h. Una suspensión de 8-fluoro-5-nitroquinolina (400 mg, 2,08 mmol) en MeCN (5,0 ml) se añadió, y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 16 h, tiempo durante el cual se volvió de color rojo oscuro. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 30 min más, y después se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (40 ml). La fase orgánica se separó y se extrajo con agua (3 x 40 ml) y salmuera (30 ml), después se secó y se evaporó al vacío para proporcionar 2-metoxi-*N*-(4-(5-nitroquinolin-8-iloxi)piridin-2-il)acetamida en forma de un aceite de color amarillo oscuro (638 mg, 82 %); T_r 1,79 min (Método 2); m/z 355 (M+H)⁺ (EN⁺).

Una mezcla de 2-metoxi-*N*-(4-(5-nitroquinolin-8-iloxi)piridin-2-il)acetamida (200 mg, 0,564 mmol) y polvo de hierro (189 mg, 3,39 mmol) en AcOH (4,0 ml) se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadió cuidadosamente a una solución agitada de NaHCO₃ ac. saturado, y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con NaHCO₃ ac. saturado (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml) y después se secó y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título, Intermedio B5, en forma de un sólido de color amarillo (182 mg, 94 %); T_r 0,99 min (Método 2); m/z 325 (M+H)⁺ (EN⁺).

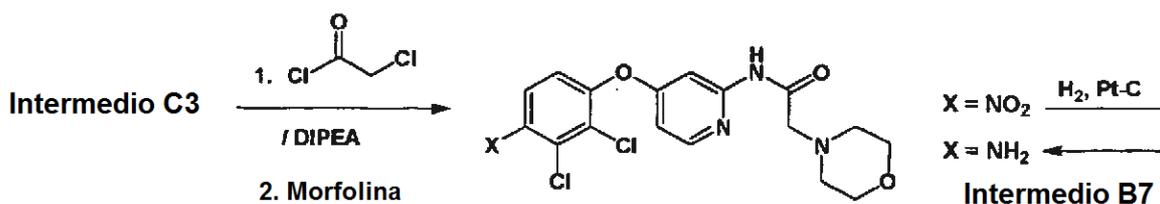
Intermedio B6: *N*-(4-(7-Amino-1H-indazol-4-iloxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida.



A una suspensión del Intermedio C2 (60 mg, 0,22 mmol) en DCM (2,0 ml) que contenía DIPEA (77 µl, 0,44 mmol) a 0 °C se le añadió cloruro de 2-metoxiacetilo (24 µl, 0,27 mmol) en dos porciones. La mezcla se mantuvo a 0 °C durante 10 min y después se calentó a TA. Después de 1 h, se añadió una porción adicional de cloruro de 2-metoxiacetilo (12 µl, 0,13 mmol) y la mezcla se mantuvo a TA durante 20 min. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución de NH₃ en MeOH (7 M, 2,0 ml) y después de 5 min, la mezcla se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 12 g, EtOAc en isohexano, 0-100 %, elusión en gradiente) para proporcionar 2-metoxi-*N*-(4-(7-nitro-1H-indazol-4-iloxi)piridin-2-il)acetamida en forma de un sólido de color amarillo pálido (24 mg, 30 %); T_r 1,60 min (Método 2); m/z 344 (M+H)⁺ (EN⁺).

Una solución de 2-metoxi-*N*-(4-(7-nitro-1 H-indazol-4-iloxi)piridin-2-il)acetamida (20 mg, 0,06 mmol) en una mezcla de THF y DMF (5:2, v/v, 7,0 ml) se sometió a hidrogenación mediante una pasada a través de un Thales H-cube (0,8 ml min⁻¹, 50 °C, 30 mm, Pt al 10 %/C Cat-Cart, modo de hidrógeno completo). La mezcla de reacción se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título, Intermedio B6, en forma de un aceite de color pardo (19 mg, 99 %); T_r 1,20 min (Método 2); m/z 314 (M+H)⁺ (EN⁺). Este material se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

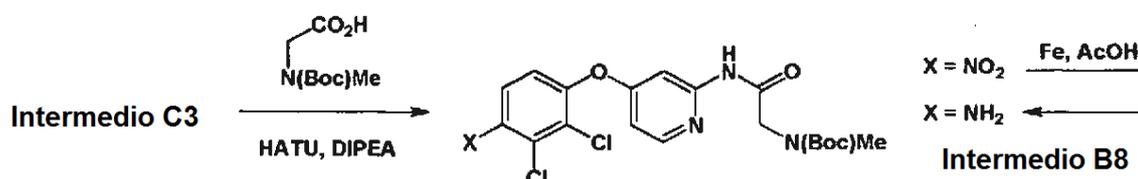
Intermedio B7: *N*-(4-(4-Amino-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida.



A una solución del Intermedio C3 (6,00 g, 20,0 mmol) y DIPEA (8,0 ml, 46 mmol) en THF (35 ml), en una atmósfera de N₂ a 0 °C, se le añadió cloruro de 2-cloroacetilo (1,8 ml, 23 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 30 min y después se calentó a TA durante 2 h. La mezcla se enfrió de nuevo a 0 °C, se trató con una segunda alícuota de cloruro de 2-cloroacetilo (1,8 ml, 23 mmol) y después se calentó a TA durante 1,5 h más. La mezcla resultante se diluyó con NaHCO₃ ac. saturado (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron al vacío. El residuo se recogió en THF (10,0 ml) que contenía DIPEA (7,6 ml, 44 mmol) y se enfrió a 0 °C en una atmósfera de N₂, y se trató con morfolina (5,8 ml, 66 mmol). La mezcla de reacción se calentó a TA durante 16 h y después se diluyó con NaHCO₃ ac. saturado (75 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron al vacío por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 120 g, [MeOH al 5 % en EtOAc] en isohexano, 0-100 %, elución en gradiente) para proporcionar N-(4-(2,3-dicloro-4-nitrofenoxi)piridin-2-il)-2-morfolino acetamida en forma de un aceite de color pardo (6,53 g, 92 % puro según HPLC, 70 %); T_r 1,58 min (Método 2); m/z 427 (M+H)⁺ (EN⁺). Este material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

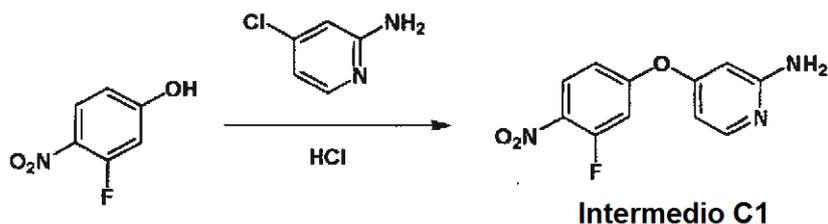
Una mezcla del nitroareno obtenido anteriormente (6,53 g, 92 % puro, 14,1 mmol) y polvo de hierro (4,7 g, 84 mmol) en AcOH (50 ml) se calentó a 50 °C durante 1,5 h y después se enfrió a TA y se filtró a través de un lecho de celite. El lecho se lavó con EtOAc (2 x 50 ml) y después con THF (2 x 50 ml) y el filtrado combinado y los lavados se evaporaron al vacío. Después de la coevaporación del residuo con tolueno, este se repartió entre EtOAc/THF (3:1 v/v, 120 ml) y NaHCO₃ ac. saturado (120 ml). La fase ac. se separó y se extrajo con EtOAc/THF (3:1 v/v, 2 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título, Intermedio B7, en forma de un sólido de color pardo (3,88 g, 65 %); T_r 1,32 min (Método 2); m/z 397 (M+H)⁺ (EN⁺).

Intermedio B8: (2-((4-(4-Amino-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(metil)carbamato de *tert*-butilo.



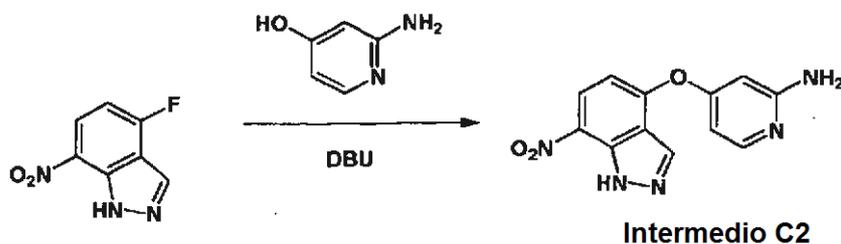
A una solución del Intermedio C3 (3,50 g, 11,7 mmol) y ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)(metil) amino)acético (2,76, 14,6 mmol) en DMF seca (40,0 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂ se le añadió DIPEA (3,6 ml, 20 mmol), seguido de HATU (5,54 g, 14,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a TA durante 18 h y después se repartió entre EtOAc (150 ml) y NaHCO₃ ac. saturado (150 ml). La fase ac. se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 80 g, EtOAc en isohexano, 20-80 %, elución en gradiente) para proporcionar (2-((4-(2,3-dicloro-4-nitrofenoxi)piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(metil) carbamato de *tert*-butilo en forma de un aceite de color naranja (5,20 g, 95 %); T_r 2,54 min (Método 2); m/z 471 (M+H)⁺ (EN⁺). A una solución del producto de nitroareno, obtenido anteriormente, (5,19 g, 11,0 mmol) en AcOH (60,0 ml) se le añadió polvo de hierro (3,69 g, 66,1 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 1 h y después se enfrió a TA y se filtró a través de un lecho de celite. El lecho se lavó secuencialmente con EtOAc y con THF y los filtrados combinados y los lavados se evaporaron al vacío. El residuo se coevaporó con tolueno y después se repartió entre NaHCO₃ ac. saturado (200 ml) y EtOAc/THF (3:1 v/v, 200 ml). La fase ac. se separó y se extrajo con EtOAc/THF (3:1 v/v, 2 x 150 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título, Intermedio B8, en forma de un sólido de color pardo (3,95 g, 80 %); T_r 2,18 min (Método 2); m/z 441 (M+H)⁺ (EN⁺).

Intermedio C1: 4-(3-Fluoro-4-nitrofenoxi)piridin-2-amina.



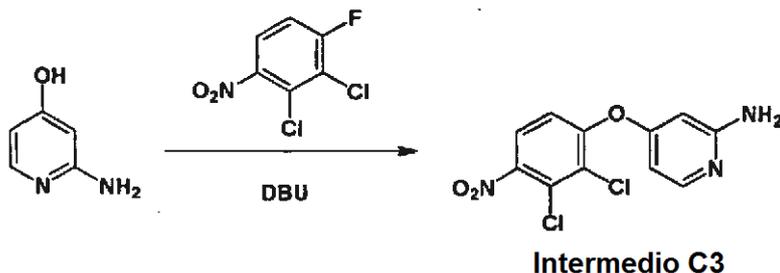
5 A una solución de 3-fluoro-4-nitrofenol (1,16 g, 7,38 mmol) en NMP seca (1,5 ml) se le añadió 4-cloropiridin-2-amina (633 mg, 4,92 mmol) y ácido clorhídrico conc. (aprox. 11 M, 45 μ l, ~0,5 mmol). La mezcla de reacción se puso en un bloque calefactor precalentado y se mantuvo a 160 °C durante 2 h, después a 170 °C durante 2 h y finalmente a 190 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se sometió a captura de SCX y se liberó. El producto en bruto así obtenido se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 40 g, MeOH en DCM, 0-2 %, elusión en gradiente) para proporcionar el compuesto del título, Intermedio C1, en forma de un sólido de color blanco (0,26 g, pureza de ~70 %, 15 %); T_r 1,10 min (Método 2); m/z 250 (M+H)⁺ (EN⁺). Este material estaba contaminado con 4-cloropiridin-2-amina y se usó sin purificación adicional.

Intermedio C2: 4-(7-Nitro-1H-indazol-4-iloxi)piridin-2-amina.



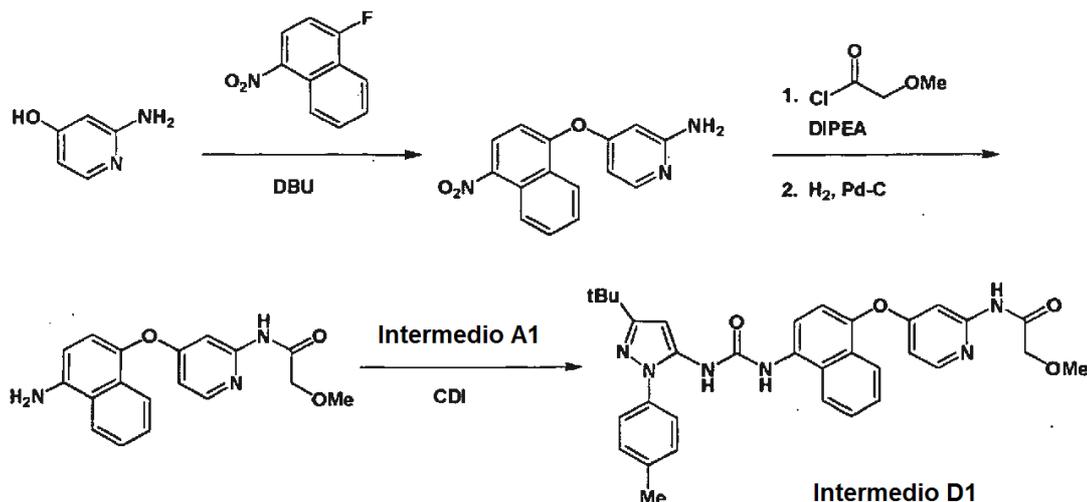
15 A una suspensión de 2-aminopiridin-4-ol (228 mg, 2,07 mmol) en MeCN (1,5 ml) se le añadió DBU (310 μ l, 2,07 mmol) y la mezcla se mantuvo a TA hasta que todos los sólidos se disolvieron por completo, momento en el que se añadió 4-fluoro-7-nitro-1H-indazol (250 mg, 1,380 mmol) en una sola porción. La mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 1 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y una mezcla de salmuera (10 ml) y agua (20 ml). La fase ac. se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 12 g, EtOAc en DCM, 0-100 %, después MeOH en EtOAc, 0-2 %, elusión en gradiente) para proporcionar el compuesto del título, Intermedio C2, en forma de un sólido de color amarillo (65 mg, 16 %); T_r 1,10 min (Método 2); m/z 272 (M+H)⁺ (EN⁺).

25 Intermedio C3: 4-(2,3-Dicloro-4-nitrofenoxi)piridin-2-amina.



30 A una suspensión de 2-aminopiridin-4-ol (750 mg, 6,81 mmol) en MeCN (10,0 ml) se le añadió DBU (1,34 ml, 8,91 mmol) y la mezcla se mantuvo a TA durante 30 min hasta que se obtuvo una solución. Se añadió una solución de 2,3-dicloro-1-fluoro-4-nitrobenzono (1,10 g, 5,24 mmol) en MeCN (5,0 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 16 h. La mezcla resultante se concentró al vacío a aprox. 5 ml y después se repartió entre agua (40 ml) y EtOAc (30 ml). La fase ac. se extrajo con EtOAc (30 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron y se evaporaron al vacío. El residuo se trituró con Et₂O (20 ml) para proporcionar el compuesto del título, Intermedio C3, en forma de un sólido de color amarillo (1,30 g, 79 %); T_r 1,63 min (Método 2); m/z 300/302 (M+H)⁺, (EN⁺).

Intermedio D1: N-(4-(4-(3-(3-*tert*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida.



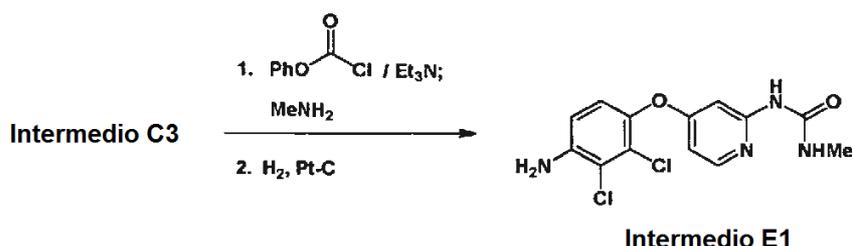
5 A una suspensión en agitación de 2-aminopiridin-4-ol (53,9 g, 489 mmol) en MeCN (500 ml) se le añadió gota a gota DBU (102 ml, 678 mmol) durante 30 min. La solución resultante se mantuvo a TA durante 30 min y después se trató
 10 gota a gota con una solución de 1-fluoro-4-nitronaftaleno (72,0 g, 377 mmol) en acetonitrilo (400 ml) durante 50 min. Después de agitar durante una noche a TA, la reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La reacción se retiró del calentamiento, y con agitación, se diluyó con en porciones con agua (600 ml) para minimizar el riesgo de cristalización rápida. La mezcla se dejó enfriar a TA durante 2 h y después se enfrió adicionalmente a 0 °C. El precipitado de color
 15 amarillo así formado se recogió por filtración y se lavó secuencialmente con una mezcla de agua y acetonitrilo (1:1,2 x 100 ml) y después con agua (500 ml) para dar 4-(4-nitronaftalen-1-iloxi)piridin-2-amina, en forma de un sólido de color amarillo (76,0 g, 70 %): m/z 283 (M+H)⁺ (EN⁺).

15 A una suspensión en agitación de 4-(4-nitronaftalen-1-iloxi)piridin-2-amina (71,8 g, 255 mmol) en DCM seco (1,1 l) y DIPEA (84,0 ml, 511 mmol), a 0 °C (baño de hielo) se le añadió gota a gota cloruro de 2-metoxiacetilo (35,0 ml, 383 mmol) durante 20 min. La solución de color rojo resultante se agitó a TA durante 1 h y después se trató con una
 20 solución de NH₃ en MeOH (7 M, 100 ml). Un precipitado se formó inmediatamente y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min más, y los volátiles se evaporaron al vacío. El residuo sólido se trituro con agua (900 ml), se recogió por filtración y se lavó con agua (2 x 250 ml) para dar 2-metoxi-N-(4-(4-nitronaftalen-1-iloxi)piridin-2-il)acetamida, en forma
 25 de un sólido de color amarillo (89,1 g, 96 %): m/z 354 (M+H)⁺ (EN⁺).

25 A una solución de 2-metoxi-N-(4-(4-nitronaftalen-1-iloxi)piridin-2-il)acetamida (50,0 g, 142 mmol) en DMF (500 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió paladio sobre carbono (10 % p/p, 5,0 g, 14,1 mmol). La mezcla se purgó con hidrógeno y se mantuvo en una ligera atmósfera positiva de hidrógeno durante 48 h. El catalizador se retiró por
 30 filtración a través de celite y el lecho se lavó con DMF (2 x 100 ml) y después DCM (100 ml). Los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar un residuo de color pardo oscuro que se trató con agua (150 ml) y la mezcla se evaporó. Se añadió tolueno (100 ml) y se evaporó para retirar el agua residual. Después de secar durante una noche al vacío, este material se trituro en éter dietílico (250 ml) para proporcionar
 35 N-(4-(4-aminonaftalen-1-iloxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida, en forma de un sólido de color verde (43,3 g, 85 %): m/z 324 (M+H)⁺ (EN⁺).

35 A una suspensión de CDI (32,5 g, 200 mmol) en DCM seco (300 ml) se le añadió en porciones el Intermedio A1 (46,0 g, 200 mmol) durante 1 h y la mezcla se mantuvo a TA durante 2 h, tiempo durante el cual se formó una solución de color amarillo. Una alícuota de esta solución (220 ml, 147 mmol), se añadió gota a gota durante 20 min a una solución
 40 de N-(4-(4-aminonaftalen-1-iloxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida (40,0 g, 111 mmol) en DCM (600 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h y se añadió etanol (50,0 ml). Después de 1,5 h más, el disolvente se retiró al vacío para producir un aceite de color púrpura que se recogió en EtOAc (1,0 l) y se lavó secuencialmente con una solución sat. de NaHCO₃ (2 x 250 ml), agua (2 x 250 ml) y salmuera (2 x 200 ml) y después se secó. El disolvente se retiró al vacío para producir un aceite viscoso de color rojo oscuro (75 g) que se purificó a través de un lecho de sílice (SiO₂,
 45 500 g, EtOAc en isohexano, 20-100 %, elusión en gradiente) para proporcionar un sólido de color pardo (64,5 g). Este material se combinó con un segundo lote preparado de forma idéntica (129 g en total) y se recristalizó (isohexano / EtOAc, 2:5, 4,0 l) para proporcionar el compuesto del título, Intermedio D1, en forma de un sólido de color pardo pálido (101 g, 78 %): m/z 579 (M+H)⁺ (EN⁺).

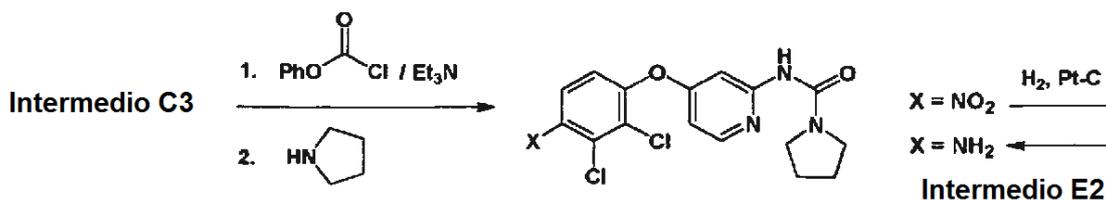
45 Intermedio E1: 1-(4-(4-Amino-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-metilurea.



A una solución de trietilamina (543 μl , 3,90 mmol) y carbonocloridato de fenilo (409 μl , 3,25 mmol) en DCM (8,0 ml) se le añadió, en porciones, el Intermedio C3, (390 mg, 1,30 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 16 h. Una solución de metanamina (2 M en THF, 325 μl , 6,50 mmol) se añadió y después de 24 h más a TA, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH_3 metanólico (solución al 1 %, 5,0 ml) y se evaporó al vacío. El residuo se trituró con NaHCO_3 saturado (20 ml), después se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 1-(4-(2,3-dicloro-4-nitrofenoxi)piridin-2-il)-3-metilurea en forma de un sólido de color amarillo (290 mg, 60 %); T_r 4,72 min (Método 1 básico); m/z 357/359 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, (EN)⁺.

Una solución de 1-(4-(2,3-dicloro-4-nitrofenoxi)piridin-2-il)-3-metilurea (290 mg, 0,812 mmol) en una mezcla de metanol (35 ml), DCM (20 ml), THF (20 ml) y AcOH (1,0 ml) se sometió a hidrogenación mediante una pasada a través de un Thales H-cube (1,0 ml min^{-1} , 40 °C, 55 mm, Pt al 10 %/C Cat-Cart, modo de hidrógeno completo) y después se evaporó al vacío. El residuo se sometió a una captura de SCX y se liberó para proporcionar el compuesto del título, Intermedio E1, en forma de un sólido de color pardo que se usó sin purificación adicional (147 mg, 80 % puro, 44 %); T_r 1,48 min (Método 2); m/z 327/329 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, (EN)⁺.

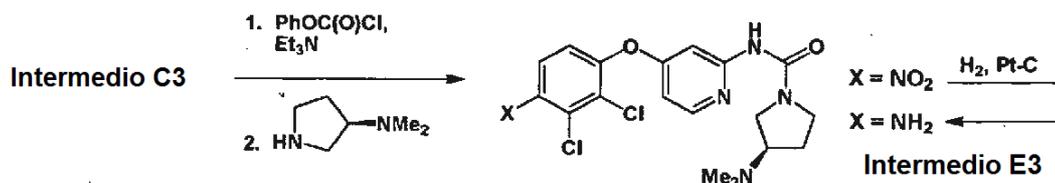
Intermedio E2: *N*-(4-(4-Amino-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida.



A una solución de carbonocloridato de fenilo (2,1 ml, 16,7 mmol) y trietilamina (2,8 ml, 20,0 mmol) en DCM (40 ml) a 0 °C se le añadió el Intermedio C3 (2,0 g, 6,7 mmol) en forma de un sólido, en cinco porciones iguales. La mezcla de reacción se calentó a TA. Después de 16 h se añadió gota a gota pirrolidina (2,8 ml, 33,3 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 2 h y después se inactivó mediante la adición de una solución al 1 % de NH_3 en MeOH (30 ml), y después de 30 min más, se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre NaHCO_3 ac. saturado (50 ml) y EtOAc (50 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (50 ml), y después se secó y se evaporó al vacío. El residuo se trituró con EtOAc (30 ml) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. El sobrenadante se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , EtOAc en isohexano, 50-100 %, elusión en gradiente) para producir un segundo lote de producto, que se combinó con el primero para proporcionar *N*-(4-(2,3-dicloro-4-nitrofenoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo (2,22 g, 82 %); T_r 1,89 min (Método 2); m/z 397/399 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, (EN)⁺.

Una solución de *N*-(4-(2,3-dicloro-4-nitrofenoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida (2,20 g, 5,54 mmol) en una mezcla de MeOH (100 ml), DCM (25 ml) y AcOH (2,0 ml) se sometió a hidrogenación mediante una pasada a través de un Thales H-cube (1,0 ml min^{-1} , 40 °C, 55 mm, Pt al 10 %/C Cat-Cart, modo de hidrógeno completo). La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre NaHCO_3 ac. saturado (75 ml) y EtOAc (100 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (50 ml) y después se secó y se evaporó al vacío. El residuo se trituró con metanol (20 ml) y el sobrenadante se decantó y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título, Intermedio E2, en forma de un sólido de color pardo (1,66 g, 75 % puro (CLEM), 61 %); T_r 4,40 min (Método 1, básico); m/z 397/399 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, (EN)⁺. Este material se usó según se obtuvo, sin purificación adicional.

Intermedio E3: (R)-*N*-(4-(4-Amino-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-(dimetil amino)pirrolidin-1-carboxamida.

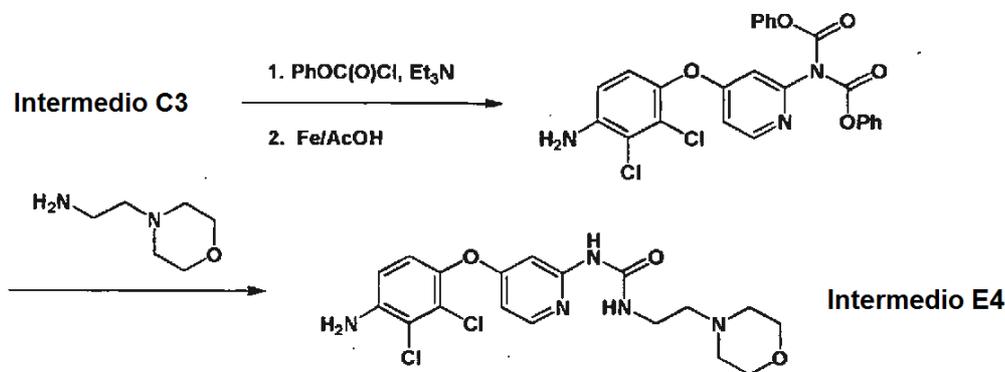


A una solución de trietilamina (700 μ l, 5,00 mmol) en DCM seco (10,0 ml) a 0 $^{\circ}$ C se le añadió carbonocloridato de fenilo (520 μ l, 4,17 mmol) y después de un intervalo de 10 min se añadió el Intermedio C3 (500 mg, 1,7 mmol) y la mezcla se dejó calentar a TA. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 $^{\circ}$ C y se añadió una solución de (R)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (500 μ l, 3,93 mmol) en DCM (1,0 ml) y la mezcla se calentó a TA durante 4 h. Se añadió una alícuota adicional de (R)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (250 μ l, 1,97 mmol) y después de 16 h más, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH_3 en MeOH (solución al 1 %, 6,0 ml) y se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (20 ml) y NaHCO_3 ac. saturado (20 ml) y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (5,0 ml) y después se secó y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , 80 g, MeOH en DCM, 0-20 %, elusión en gradiente) para proporcionar (R)-N-(4-(2,3-dicloro-4-nitrofenoxi)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo (510 mg, 68 %); T_r 1,39 min (Método 2); m/z 440/442 ($\text{M}+\text{H}^+$), (EN^+).

Una solución del nitroareno, obtenido anteriormente, (120 mg, 290 μ mol) en una mezcla de MeOH (18 ml), DCM (9,0 ml) y AcOH (2,0 ml) se sometió a hidrogenación mediante una pasada a través de un Thales H-cube (1,0 ml min^{-1} , 40 $^{\circ}$ C, 30 mm, Pt al 10 %/C Cat-Cart, modo de hidrógeno completo). La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se coevaporó con tolueno (10 ml) y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y NaHCO_3 ac. saturado (20 ml). La fase ac. se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , 40 g, $[\text{NH}_3$ al 5 % en MeOH] en DCM, 0-100 %, elusión en gradiente) para proporcionar el compuesto del título, Intermedio E3, en forma de un sólido amorfo de color rosa (170 mg, 35 %); T_r 1,10 min (Método 2); m/z 410/412 ($\text{M}+\text{H}^+$), (EN^+).

Intermedio E4: 1-(4-(4-Amino-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-(2-morfolino etil)urea.

25



A una solución del Intermedio C3 (10,0 g, 33 mmol) y trietilamina (14,0 ml, 100 mmol) en DCM (150 ml) a 0 $^{\circ}$ C en una atmósfera de N_2 se le añadió carbonocloridato de fenilo (20,0 ml, 160 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a TA durante 2 h. La mezcla resultante se lavó con agua (150 ml) y la fase orgánica se separó, se secó y se evaporó al vacío. El residuo se coevaporó con tolueno (100 ml) y después se trituró con isohexano (150 ml), dando como resultado la formación de un sólido de color pardo que se aisló por filtración y se secó al vacío. El sólido se recogió en AcOH (200 ml), se añadió polvo de hierro (14,8 g, 264 mmol) y la mezcla se calentó a 60 $^{\circ}$ C durante 1,5 h y después se enfrió a TA y se filtró a través de un lecho de celite. El lecho se lavó con EtOAc (100 ml) y después DCM (100 ml) y el filtrado y los lavados se combinaron, se evaporaron al vacío y se coevaporaron con tolueno (300 ml). El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml) y se lavó con K_2CO_3 ac. saturado (50 ml). La fase ac. se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) y DCM (100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron al vacío para proporcionar N,N-difenoxycarbonil-4-(4-amino-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-amina en forma de un sólido de color pardo/amarillo (20,8 g, 70 % puro según HPLC, 77 %); T_r 3,85 min (Método 2); m/z 510/512 ($\text{M}+\text{H}^+$), (EN^+). Este material se usó directamente en la siguiente etapa (más adelante).

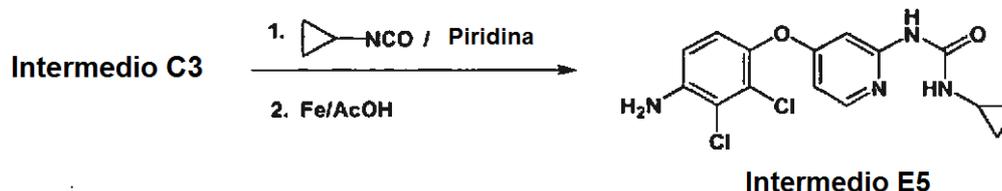
A una solución de la bis-fenoxycarbonil amina obtenida anteriormente (10,0 g, 70 % puro, 14 mmol) en THF seco (100 ml), en una atmósfera de N_2 a 0 $^{\circ}$ C se le añadió 2-morfolinoetanamina (10,3 ml, 78 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a TA durante 22 h. La mezcla resultante se evaporó al vacío y el residuo se purificó dos veces por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , 80 g, EtOAc en isohexano, 0-100 %, MeOH en EtOAc, 0-15 %, elusión en gradiente, después SiO_2 , 80 g, $[\text{MeOH}$ al 10 % en EtOAc] en isohexano, 0-100 %, elusión en gradiente) para

45

proporcionar el compuesto del título, Intermedio E4, en forma de un sólido de color blanco (3,05 g, 47 %, 35 % del Intermedio C3); T_r 1,11 min (Método 2); m/z 426/428 (M+H)⁺, (EN⁺).

Intermedio E5: 1-(4-(4-Amino-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-ciclopropilurea.

5

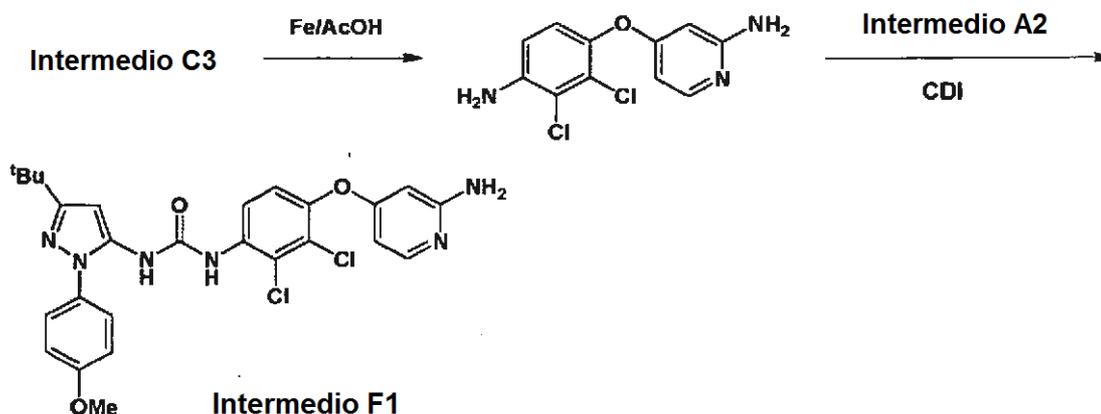


10 A una solución en agitación del Intermedio C3 (150 mg, 0,50 mmol) en piridina seca (6,0 ml) a 0 °C, en una atmósfera de N₂, se le añadió isocianatociclopropano (170 mg, 2,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a TA durante 72 h. La reacción se detuvo mediante la adición de NH₃ en MeOH (1 % p/v, 4,0 ml) y después se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 12 g, [MeOH al 5 % en EtOAc] en isohexano, 0-75 %, elusión en gradiente) para proporcionar 1-ciclopropil-3-(4-(2,3-dicloro-4-nitrofenoxi)piridin-2-il)urea en forma de un polvo de color amarillo pálido (176 mg, 91 %); T_r 2,19 min (Método 2); m/z 383/385 (M+H)⁺, (EN⁺).

15 Una mezcla de 1-ciclopropil-3-(4-(2,3-dicloro-4-nitrofenoxi)piridin-2-il)urea (170 mg, 0,444 mmol) y polvo de hierro (149 mg, 2,66 mmol) en AcOH (5,0 ml) se calentó a 60 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadió cuidadosamente a una solución en agitación de NaHCO₃ ac. saturado (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc/THF (3:1 v/v, 100 ml, 2 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título, Intermedio E5, en forma de un sólido de color pardo (158 mg, 99 %); T_r 0, 1,69 min (Método 2); m/z 353/355 (M+H)⁺, (EN⁺).

20

Intermedio F1: 1-(4-((2-Aminopiridin-4-il)oxi)-2,3-diclorofenil)-3-(3-*tert*-butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)urea.



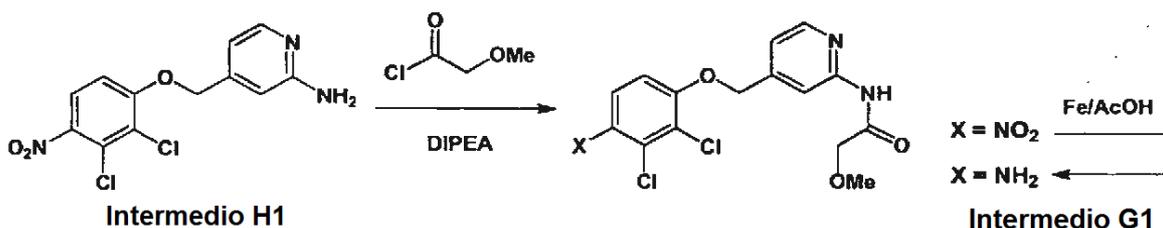
25 A una solución del Intermedio C3 (3,18 g, 10,60 mmol) en AcOH (30 ml) se le añadió polvo de hierro (3,55 g, 63,6 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h, después se enfrió a TA y se vertió lentamente sobre K₂CO₃ sólido (40 g). La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con NaHCO₃ ac. saturado (100 ml), agua y salmuera, y después se secaron, y se evaporaron al vacío para proporcionar 4-(4-amino-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-amina en forma de un sólido de color amarillo (2,86 g, 95 %); T_r 3,92 min (Método 1 básico); m/z 271 (M+H)⁺ (EN⁺).

30

35 A una suspensión de CDI (2,92 g, 18,0 mmol) en DCM (15,0 ml) se le añadió en porciones el Intermedio A2 durante 40 min y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 1 h. Esta solución se añadió, en alícuotas durante 6 h, a una solución de 4-(4-amino-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-amina (2,86 g, 10,6 mmol) en DCM (75 ml), después de lo cual se añadió MeOH (20 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (150 ml) y NaHCO₃ ac. saturado (150 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (75 ml) y salmuera (75 ml) y después se secó y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 120 g, MeOH en DCM, 2-4 %, elusión en gradiente) para proporcionar el Intermedio F1 en forma de un sólido de color blanco (1,80 g, 30 %); T_r 1,85 min (Método 2); m/z 541 (M+H)⁺ (EN⁺).

40

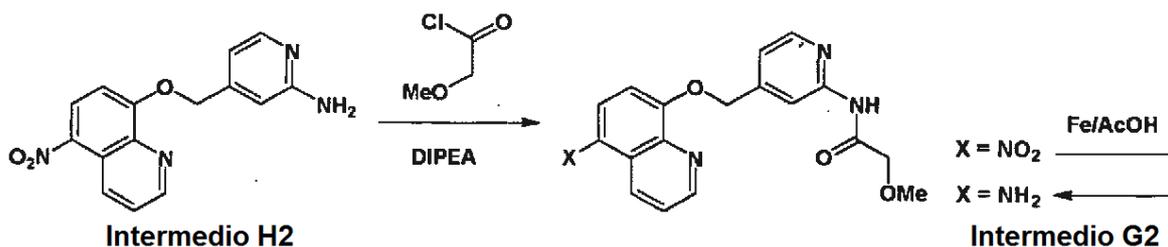
Intermedio G1: N-(4-((2,3-Dicloro-4-aminofenoxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida.



A una solución del Intermedio H1 (750 mg, 2,39 mmol) y DIPEA (1,7 ml, 9,5 mmol) en THF seco (25 ml) a 0 °C, en una atmósfera de N₂, se le añadió cloruro de 2-metoxiacetilo (660 µl, 7,16 mmol) y la mezcla se calentó a TA. Después de 2 h, la reacción se detuvo mediante la adición de una solución de NH₃ en MeOH (1 %, 10 ml) y después de 1 h, la mezcla se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 40 g, MeOH en DCM, 0-5 %, elución en gradiente) para proporcionar *N*-(4-((2,3-dicloro-4-nitrofenoxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida en forma de un sólido de color naranja (500 mg, 52 %); T_r 4,80 min (Método 1 básico); m/z 384/386 (M+H)⁺, (EN⁺).

Una mezcla de *N*-(4-((2,3-dicloro-4-nitrofenoxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida (490 mg, 1,27 mmol) y polvo de hierro (425 mg, 7,61 mmol) en AcOH (10,0 ml) se calentó a 60 °C durante 45 min y después se enfrió a TA y se filtró a través de celite. El lecho de filtro se lavó con EtOAc y THF, y los filtrados combinados y los lavados se evaporaron al vacío. El residuo se coevaporó con tolueno al vacío y después se repartió entre EtOAc/THF (3:1 v/v, 80 ml) y NaHCO₃ ac. saturado. La fase ac. se extrajo con EtOAc/THF (3:1 v/v, 2 x 60 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título, Intermedio G1, en forma de un sólido de color pardo (433 mg, 91 %); T_r 4,20 min (Método 1 básico); m/z 354/356 (M+H)⁺, (EN⁺).

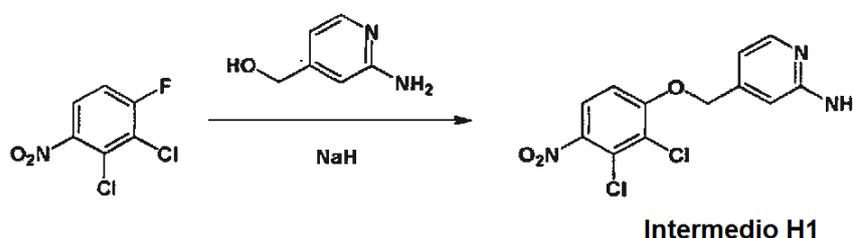
Intermedio G2: *N*-(4-((5-Aminoquinolin-8-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxi acetamida.



A una solución del Intermedio H2 (500 mg, 1,69 mmol) y DIPEA (590 µl, 3,40 mmol) en THF seco (15,0 ml) a 0 °C, en una atmósfera de N₂, se le añadió cloruro de 2-metoxiacetilo (230 µl, 2,53 mmol) y después la mezcla se calentó a TA durante 30 min. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución de NH₃ en metanol (1 M, 5,0 ml, 5,0 mmol) y después durante 30 min a TA, la mezcla se evaporó al vacío. El residuo se trituroó con agua (50 ml, 2 x 25 ml), después se disolvió en DCM (50 ml), se secó y se evaporó al vacío para proporcionar 2-metoxi-*N*-(4-((5-nitroquinolin-8-iloxi)metil)piridin-2-il)acetamida en forma de un sólido de color amarillo (576 mg, 93 %); T_r 1,73 min (Método 2); m/z 369 (M+H)⁺, (EN⁺).

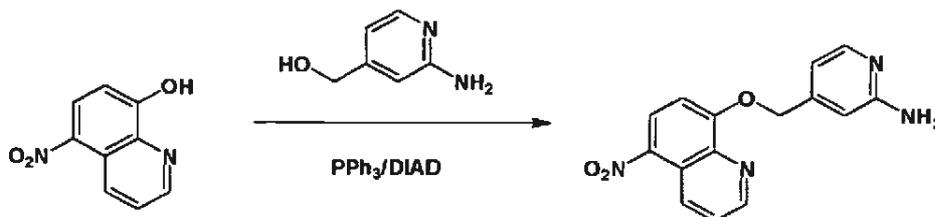
Una mezcla de 2-metoxi-*N*-(4-((5-nitroquinolin-8-iloxi)metil)piridin-2-il)acetamida (546 mg, 1,48 mmol) y polvo de hierro (579 mg, 10,4 mmol) en AcOH (10,0 ml) se calentó a 60 °C durante 1 h y después se enfrió a TA y se filtró a través de celite. El lecho de filtro se lavó con EtOAc (100 ml) y los filtrados combinados y los lavados se evaporaron al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y NaHCO₃ ac. saturado (100 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título, Intermedio G2, en forma de un sólido de color amarillo (463 mg, 92 %); T_r 0,94 min (Método 2); m/z 339 (M+H)⁺, (EN⁺).

Intermedio H1: 4-((2,3-Dicloro-4-nitrofenoxi)metil)piridin-2-amina.



Una suspensión de NaH (60 % p/p en aceite mineral, 387 mg, 9,67 mmol) se añadió a una solución de (2-aminopiridin-4-il)metanol (1,00 g, 8,06 mmol) en THF seco (20 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂. Después de 30 min, se añadió lentamente una solución de 2,3-dicloro-1-fluoro-4-nitrobenzoceno (1,86 g, 8,86 mmol) en THF seco (10,0 ml) y la mezcla de reacción se calentó a TA. Después de 2 h, la reacción se detuvo mediante la adición lenta de MeOH (5,0 ml), después de lo cual la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo se trituró con MeOH, y el sólido resultante se aisló por filtración, se lavó con MeOH y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título, Intermedio H1, en forma de un sólido de color naranja (1,067 g, 41 %); T_r 4,62 min (Método 1 básico); m/z 314/316 (M+H)⁺, (EN⁺).

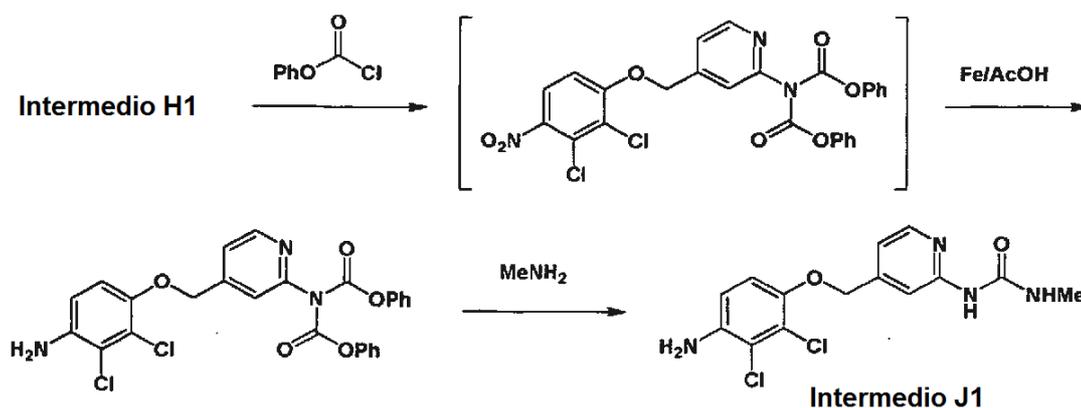
Intermedio H2: 4-((5-Nitroquinolin-8-iloxi)metil)piridin-2-amina.



Intermedio H2

A una suspensión de 5-nitroquinolin-8-ol (2,30 g, 12,2 mmol), trifetilfosfina (4,10 g, 15,8 mmol) y (2-aminopiridin-4-il)metanol (1,66 g, 13,4 mmol) en THF (50 ml) en una atmósfera de N₂ a -70 °C se le añadió DIAD (3,31 ml, 17,0 mmol) y después la mezcla de reacción se calentó a TA durante 16 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se trituró con MeOH (50 ml), y el sólido se recogió por filtración y se lavó con MeOH (2 x 50 ml) y Et₂O (2 x 50 ml). Después, se repitió la reacción de acoplamiento de Mitsunobu usando el siguiente protocolo enmendado: A una suspensión de 5-nitroquinolin-8-ol (1,50 g, 7,90 mmol), trifetilfosfina (3,10 g, 11,8 mmol) y (2-aminopiridin-4-il)metanol (1,18 g, 9,47 mmol) en THF (25 ml) a TA en una atmósfera de N₂ se le añadió gota a gota DIAD (2,15 ml, 11,0 mmol) durante 10 min. Después de 1 h, la mezcla de reacción se combinó con el sólido aislado previamente y la mezcla se purificó directamente (sin tratamiento adicional) por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 120 g, MeOH en DCM, 1-10 %, elusión en gradiente) para proporcionar el compuesto del título, Intermedio H2, en forma de un sólido de color amarillo (1,5 g, 25 %); T_r 3,73 min (Método 1 básico); m/z 297 (M+H)⁺ (EN⁺).

Intermedio J1: N-1-(4-((4-Amino-2,3-diclorofenoxi)metil)piridin-2-il)-3-metil urea.



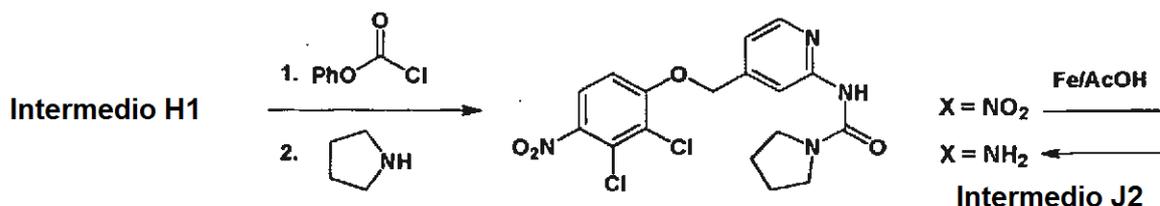
Intermedio J1

A una solución del Intermedio H1 (750 mg, 2,4 mmol) y trietilamina (1,2 ml, 8,4 mmol) en DCM seco (35 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂ se le añadió cloroformiato de fenilo (900 µl, 7,16 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a TA durante 2 h. La mezcla se repartió entre DCM (25 ml) y agua (50 ml) y la fase ac. se separó y se extrajo con DCM (40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron al vacío para proporcionar 2-(N,N-(difenoxicarbonil)amino)-4-((2,3-dicloro-4-nitrofenoxi)metil)piridina en forma de un aceite de color pardo (1,60 g, recuperación del 120 %); T_r 5,20 min (Método 1 básico); m/z 554/556 (M+H)⁺, (EN⁺). Este material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Una mezcla de 2-(N,N-(difenoxicarbonil)amino)-4-((2,3-dicloro-4-nitrofenoxi)metil)piridina (1,60 g, producto en bruto de la etapa anterior) y polvo de hierro (800 mg, 14,3 mmol) en AcOH (18 ml) se calentó a 60 °C durante 1,75 h y después se enfrió a TA y se filtró a través de celite. El lecho de filtro se lavó con EtOAc y THF, y los filtrados combinados y los lavados se evaporaron al vacío. El residuo se coevaporó con tolueno al vacío y después se repartió entre EtOAc/THF (4:1 v/v, 100 ml) y NaHCO₃ ac. saturado (100 ml). La fase ac. se separó y se extrajo con EtOAc/THF

(4:1 v/v, 75 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (75 ml), se secaron y se evaporaron al vacío. El residuo se recogió en THF (20 ml) y se enfrió a 0 °C, y después se trató con una solución de MeNH₂ en THF (2 M, 12,0 ml, 24 mmol). La mezcla resultante se mantuvo a 0 °C durante 30 min y después se calentó a TA durante 1,5 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 40 g, [MeOH al 5 % en EtOAc] en isohexano, 0-75 %, elusión en gradiente) para proporcionar el compuesto del título, Intermedio J1, en forma de un sólido de color beige (348 mg, pureza de ~90 %, 38 % del Intermedio H1); T_r 4,28 min (Método 1 básico); m/z 341/343 (M+H)⁺, (EN⁺).

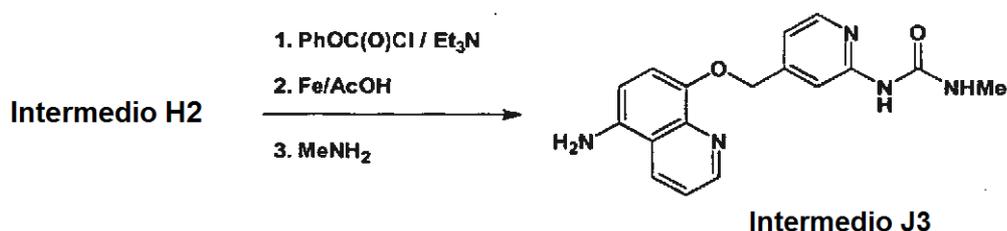
Intermedio J2: *N*-(4-((4-Amino-2,3-diclorofenoxi)metil)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida.



A una solución del Intermedio H1 (1,00 g, 3,2 mmol) en DCM seco (40 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂ se le añadió carbonochloridato de fenilo (1,2 ml, 9,6 mmol) y trietilamina (1,8 ml, 12,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a TA durante 2,25 h. La mezcla se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió pirrolidina (1,1 ml, 12,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a TA durante 21 h. Una alícuota adicional de pirrolidina (0,53 ml, 6,4 mmol) se añadió y después de 4 h, la mezcla se repartió entre DCM (40 ml) y NaHCO₃ ac. saturado (70 ml). La fase ac. se extrajo con DCM (70 ml) y las fases orgánicas combinadas se separaron y se secaron, y después se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 80 g, MeOH en DCM, 0-4 %, elusión en gradiente) para proporcionar *N*-(4-((2,3-dicloro-4-nitrofenoxi)metil)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo (930 mg, pureza de ~90 %, 64 %); T_r 4,93 min (Método 1 básico); m/z 411/413 (M+H)⁺, (EN⁺). Este material se usó directamente sin purificación adicional.

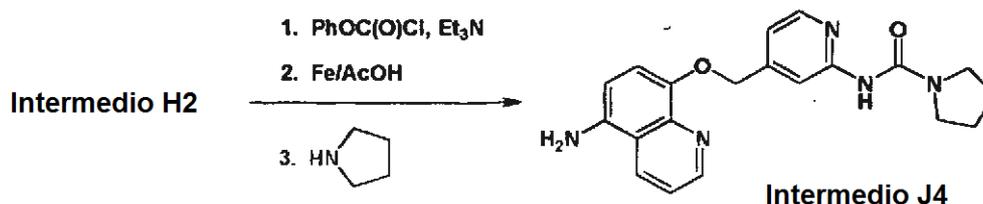
Una mezcla de polvo de hierro (428 mg, 7,6 mmol) y *N*-(4-((2,3-dicloro-4-nitrofenoxi)metil)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida (450 mg, pureza de ~90 %, 1,00 mmol) en AcOH (10 ml) se calentó a 60 °C durante 1,5 h y después se enfrió a TA y se filtró a través de celite. El lecho de filtro se lavó con EtOAc y THF, y los filtrados combinados y los lavados se evaporaron al vacío. El residuo se coevaporó con tolueno al vacío y después se repartió entre EtOAc/THF (4:1 v/v, 100 ml) y NaHCO₃ ac. saturado (75 ml). La fase ac. se extrajo con EtOAc/THF (4:1 v/v, 60 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título, Intermedio J2, en forma de un sólido de color gris (325 mg, pureza de ~85 %, 73 %); T_r 4,35 min (Método 1 básico); m/z 381/383 (M+H)⁺, (EN⁺).

Intermedio J3: 1-(4-((5-Aminoquinolin-8-iloxi)metil)piridin-2-il)-3-metilurea.



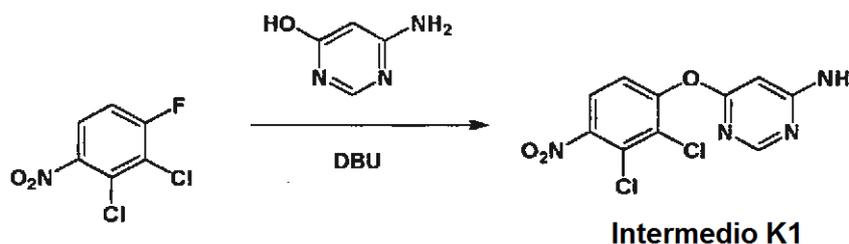
A una suspensión del Intermedio H2 (500 mg, 1,69 mmol) en DCM seco (15 ml) que contenía trietilamina (706 µl, 5,06 mmol) a 0 °C se le añadió carbonochloridato de fenilo (446 µl, 3,54 mmol) y la mezcla se mantuvo a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se trató con una solución de MeNH₂ en MeOH (2 M, 4,2 ml, 8,4 mmol) y se mantuvo a 0 °C durante 2 h, tiempo durante el cual se formó un precipitado. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua (50 ml) y Et₂O (2 x 50 ml) y después se recogió de nuevo en AcOH (10,0 ml). Se añadió polvo de hierro (684 mg, 12,3 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h y después se filtró a través de celite. El lecho de celite se lavó con EtOAc (100 ml) y los filtrados y los lavados se combinaron y se evaporaron al vacío. El residuo se recogió en EtOAc (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. saturado (100 ml), después se secó y se evaporó al vacío. El residuo se recogió en una solución de MeNH₂ en THF (2 M, 20 ml, 40 mmol) y la mezcla se reservó a TA durante 16 h y después se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 80 g, MeOH en DCM, 0-10 %, elusión en gradiente) para proporcionar el compuesto del título, Intermedio J3, en forma de un sólido de color naranja (276 mg, 49 %); T_r 0,69 min (Método 2); m/z 324 (M+H)⁺, (EN⁺).

Intermedio J4: *N*-(4-((5-Aminoquinolin-8-iloxi)metil)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida.



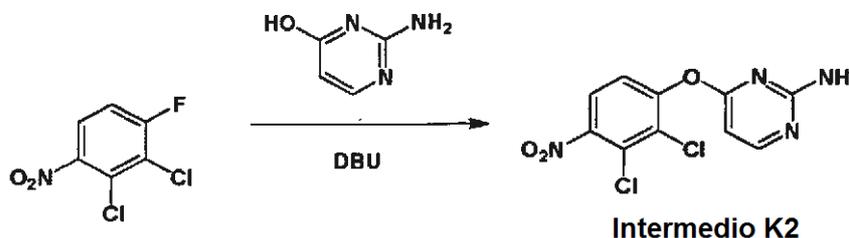
A una suspensión del Intermedio H2 (469 mg, 1,58 mmol) en DCM seco (15 ml) que contenía trietilamina (660 μ l, 4,75 mmol) a 0 °C se le añadió carbonochloridato de fenilo (420 μ l, 3,32 mmol) y la mezcla se mantuvo a 0 °C durante 1 h. La reacción se detuvo mediante la adición de agua (10 ml) y la fase orgánica se separó y se evaporó al vacío. El residuo se recogió en AcOH (10 ml), se añadió polvo de hierro (619 mg, 11,1 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h y después se filtró a través de celite. El lecho de celite se lavó con EtOAc (100 ml) y los filtrados y los lavados se combinaron y se evaporaron al vacío. El residuo se recogió en EtOAc (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. saturado (100 ml), después se secó y se evaporó al vacío. A una solución del residuo en THF (15 ml) se le añadió pirrolidina (1,30 ml, 15,8 mmol) y la mezcla se mantuvo a TA durante 64 h y después se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 80 g, MeOH en DCM, 0-10 %, elusión en gradiente) para proporcionar el compuesto del título, Intermedio J4, en forma de un sólido de color naranja (399 mg, rendimiento del 69 %); T_r 0,79 min (Método 2); m/z 364 (M+H)⁺ (EN⁺).

Intermedio K1: 6-(2,3-Dicloro-4-nitrofenoxi)pirimidin-4-amina.



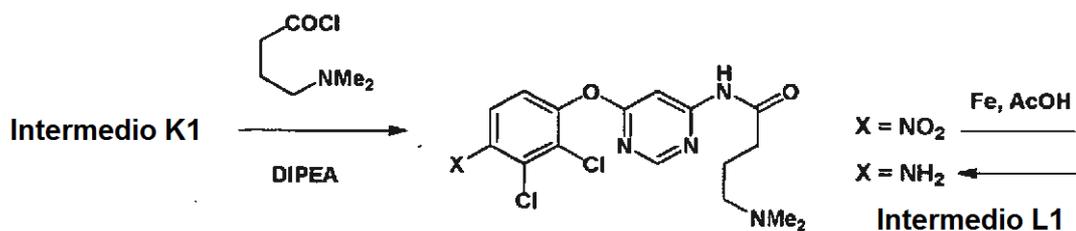
A una solución de 6-aminopirimidin-4(3H)-ona (1,00 g, 9,00 mmol) y DBU (1,5 ml, 10 mmol) en DMSO seco (10,0 ml) se le añadió una solución de 2,3-dicloro-1-fluoro-4-nitrobenceno (1,99 g, 9,45 mmol) en DMSO seco (5,0 ml) durante 2 min. La mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 1,5 h y después se diluyó con MeOH (20 ml). Después de 16 h, la mezcla resultante se acidificó con TFA (2,0 ml) y después se sometió a captura de SCX y se liberó. El producto en bruto así obtenido se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 40 g, EtOAc en isohexano, 40-100 %, elusión en gradiente) para proporcionar el compuesto del título, Intermedio K1, en forma de polvo de color amarillo pálido (630 mg, 23 %); T_r 4,17 min (Método 1 básico); m/z 301/303 (M+H)⁺, (EN⁺).

Intermedio K2: 4-(2,3-Dicloro-4-nitrofenoxi)pirimidin-2-amina.



A una solución de 2-aminopirimidin-4-ol (750 mg, 6,75 mmol) y DBU (1,3 ml, 8,4 mmol) en DMSO seco (10,0 ml) se le añadió una solución de 2,3-dicloro-1-fluoro-4-nitrobenceno (1,49 g, 7,09 mmol) en DMSO seco (5,0 ml) durante 2 min y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 68 h. La mezcla resultante se diluyó con MeOH (15 ml), se acidificó mediante la adición de TFA (3,0 ml) y después se sometió a captura de SCX y se liberó. El producto en bruto así obtenido se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 120 g, [MeOH al 5 % en EtOAc] en isohexano, 0-100 %, elusión en gradiente) para proporcionar el compuesto del título, Intermedio K2, en forma de un sólido de color beige (830 mg, 41 %); T_r 4,40 min (Método 1 básico); m/z 301/303 (M+H)⁺, (EN⁺).

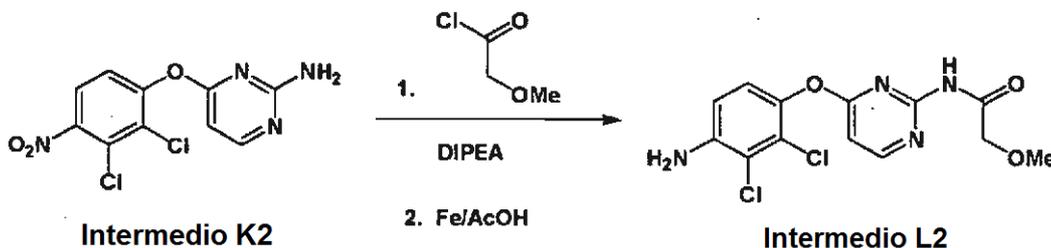
Intermedio L1: N-(6-(4-Amino-2,3-diclorofenoxi)pirimidin-4-il)-4-(dimetilamino) butanamida.



5 A una solución de clorhidrato del ácido 4-(dimetilamino)butanoico (4,35 g, 26,0 mmol) en DCM seco (30 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (2,6 ml, 31 mmol), seguido de DMF (10 gotas) y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 1 h. Una alícuota de esta solución (10,0 ml, 9,0 mmol) después se añadió a una solución del Intermedio K1 (521 mg, 1,73 mmol) y DIPEA (3,0 ml, 17 mmol) en THF seco (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. Después de 18 h, esta mezcla de reacción se trató con una porción adicional de la solución de cloruro de ácido preformada (2,0 ml, 20 mmol) y después de 24 h más se inactivó mediante la adición de MeOH (4,0 ml). Después de 30 min, la mezcla de reacción se repartió entre DCM (50 ml) y NaHCO₃ ac. saturado (75 ml). La fase ac. se separó y se extrajo con DCM (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 40 g, MeOH en DCM, 0-5 %, elusión en gradiente, después [NH₃ al 1 % en MeOH] en DCM, 5-15 %, elusión en gradiente) para proporcionar N-(6-(2,3-dicloro-4-nitrofenoxi)pirimidin-4-il)-4-(dimetilamino)butanamida en forma de un sólido de color naranja (461 mg, 63 %); T_r 1,43 min (Método 2); m/z 414/416 (M+H)⁺, (EN⁺).

15 Una suspensión del nitroareno (461 mg, 1,11 mmol) y polvo de hierro (373 mg, 6,68 mmol) en AcOH (10,0 ml) se calentó a 55 °C durante 1,5 h y después se enfrió a TA y se filtró a través de un lecho de celite. El lecho se lavó con EtOAc y THF y el filtrado y los lavados se concentraron y se evaporaron al vacío. El residuo se coevaporó con tolueno y después se repartió entre una mezcla de EtOAc/THF (3:1 v/v, 75 ml) y NaHCO₃ ac. saturado (100 ml). La fase ac. se separó y se extrajo con EtOAc/THF (3:1 v/v, 2 x 75 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título, Intermedio L1, en forma de un sólido de color amarillo (412 mg, 95 %); T_r 1,18 min (Método 2); m/z 384/386 (M+H)⁺, (EN⁺).

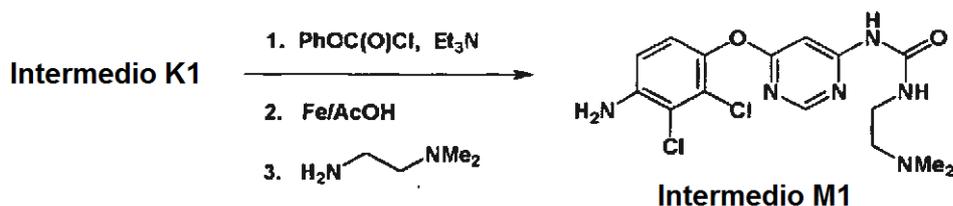
Intermedio L2: N-(4-(4-Amino-2,3-diclorofenoxi)pirimidin-2-il)-2-metoxi acetamida.



25 A una solución del Intermedio K2 (415 mg, 1,38 mmol) y DIPEA (600 µl, 3,5 mmol) en THF seco (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió cloruro de 2-metoxiacetilo (220 µl, 2,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a TA durante 2 h y después se inactivó mediante la adición de NH₃ (6,0 ml de una solución al 1 % en MeOH). Después de 16 h, la mezcla se evaporó al vacío y el residuo se trituró con agua (10 ml) para proporcionar N-(4-(2,3-dicloro-4-nitrofenoxi)pirimidin-2-il)-2-metoxiacetamida en forma de un polvo de color beige (429 mg, 80 %); T_r 4,39 min (Método 1 básico); m/z 373/375 (M+H)⁺, (EN⁺).

35 Una suspensión del nitroareno, obtenido anteriormente, (175 mg, 0,47 mmol) y polvo de hierro (183 mg, 3,28 mmol) en AcOH (6,0 ml) se calentó a 60 °C durante 1,5 h y después se enfrió a TA y se filtró a través de un lecho de celite. El lecho se lavó con EtOAc y THF y el filtrado y los lavados se concentraron y se evaporaron al vacío. El residuo se coevaporó con tolueno y después se repartió entre EtOAc (50 ml) y NaHCO₃ ac. saturado (75 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título, Intermedio L2, en forma de un polvo de color beige (156 mg, 97 %); T_r 3,86 min (Método 1 básico); m/z 343/345 (M+H)⁺, (EN⁺).

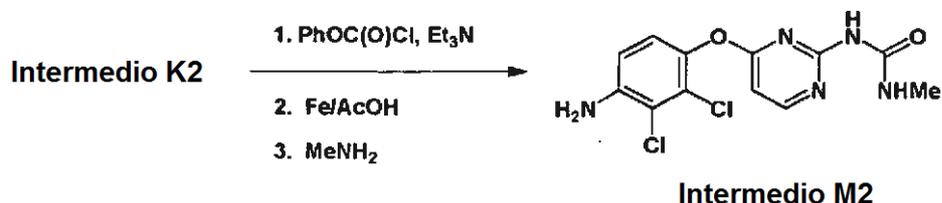
Intermedio M1: 1-(6-(4-Amino-2,3-diclorofenoxi)pirimidin-4-il)-3-(2-(dimetil amino)etil)urea.



A una solución del Intermedio K1 (350 mg, 1,16 mmol) y trietilamina (800 µl, 6,0 mmol) en DCM (12,0 ml) a 0 °C, en una atmósfera de N₂, se le añadió carbonochloridato de fenilo (590 µl, 4,7 mmol) y después la mezcla de reacción se calentó a TA. Después de 2 h, la mezcla se repartió entre DCM (30 ml) y agua (50 ml) y la fase ac. se separó y se extrajo con DCM (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron al vacío para dar un residuo que se recogió en AcOH (8,0 ml). Se añadió polvo de hierro (454 mg, 8,13 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 1,5 h y después se enfrió a TA y se filtró a través de un lecho de celite. El lecho se lavó con EtOAc y THF y el filtrado y los lavados se concentraron y se evaporaron al vacío. El residuo se coevaporó con tolueno y después se recogió en EtOAc (75 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. saturado (100 ml). La fase ac. se separó y se extrajo con EtOAc (75 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (75 ml), se secaron y se evaporaron al vacío para proporcionar N,N-difenoxi carbonil-6-(4-amino-2,3-diclorofenoxi)pirimidin-4-amina, que se usó directamente en la siguiente etapa.

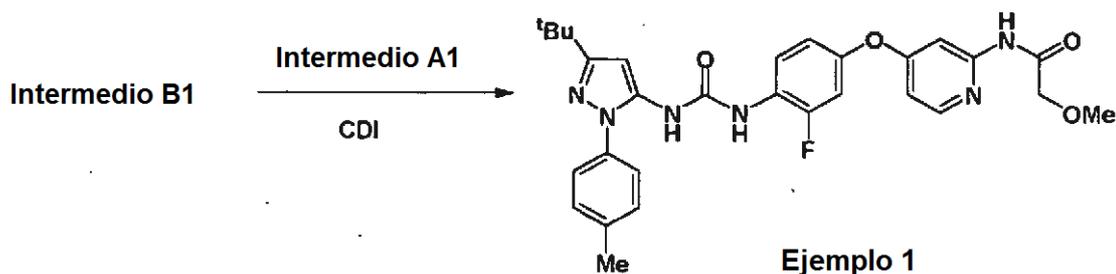
El material obtenido anteriormente se recogió en THF (15 ml), se enfrió a 0 °C en una atmósfera de N₂ y después se trató gota a gota, durante 3 min, con una solución de N,N-dimetiletilendiamina (510 µl, 4,7 mmol) en THF (2,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a TA y después de 5 h se trató con más cantidad de N,N-dimetiletilendiamina (25 µl, 2,3 mmol). Después de 15 h más a TA, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 40 g, [MeOH al 5 % en EtOAc] en isohexano, 0-80 %, elusión en gradiente, después MeOH en EtOAc, 0-15 %, elusión en gradiente) para proporcionar el compuesto del título, Intermedio M1, en forma de un aceite de color amarillo pálido (326 mg, 92 % puro según HPLC, 67 % del Intermedio K1); T_r 4,12 min (Método 1 básico); m/z 385/387 (M+H)⁺, (EN⁺).

Intermedio M2: 1-(4-(4-Amino-2,3-diclorofenoxi)pirimidin-2-il)-3-metilurea.



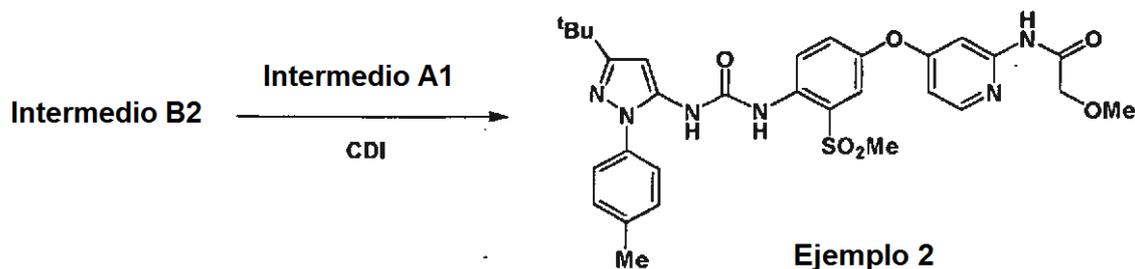
A una solución del Intermedio K2 (400 mg, 1,30 mmol) y trietilamina (0,83 ml, 6,0 mmol) en DCM (15 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂ se le añadió carbonochloridato de fenilo (0,59 ml, 4,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a TA y después de 17 h se repartió entre DCM (30 ml) y agua (20 ml). La fase ac. se separó y se extrajo con DCM (25 ml) y los extractos orgánicos combinados se evaporaron al vacío. El residuo se recogió en AcOH (10,0 ml), se añadió polvo de hierro (520 mg, 9,30 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 1,5 h y después se enfrió a TA y se filtró a través de un lecho de celite. El lecho se lavó con EtOAc y THF y el filtrado combinado y los lavados se evaporaron al vacío y después se coevaporaron con tolueno. El residuo se recogió en EtOAc (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. saturado (100 ml). La fase ac. se separó y se extrajo con EtOAc (75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (75 ml) y después se secaron y se evaporaron al vacío para proporcionar una muestra en bruto de N,N-difenoxi carbonil-4-(4-amino-2,3-diclorofenoxi)pirimidin-2-amina, que se disolvió inmediatamente en THF (18 ml) y se enfrió a 0 °C en una atmósfera de N₂. Se añadió una solución de metilamina en THF (8,0 ml, 2,0 M, 16 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a TA, y después de 3 días, se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 40 g, [MeOH al 5 % en EtOAc] en isohexano, 20-85 %, elusión en gradiente) para proporcionar el compuesto del título, Intermedio M2, en forma de un sólido de color blanco (260 mg, 92 % puro según HPLC, 55 % del Intermedio K2); T_r = 4,09 min, (Método 1 básico); m/z 328/330 (M+H)⁺, (EN⁺).

Ejemplo 1: N-4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-3-fluorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida.



A una solución de CDI (424 mg, 2,62 mmol) en DCM seco (5,0 ml), en una atmósfera de N₂, se le añadió 3-*tert*-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-amina sólida (600 mg, 2,62 mmol) en cuatro porciones iguales durante 10 min y la solución de color amarillo resultante se mantuvo a TA durante 16 h. Una alícuota de esta solución (0,4 ml, 0,21 mmol) se añadió a una solución del Intermedio B1, (26 mg, 80 % puro, 0,071 mmol) en DCM seco (0,5 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 16 h y después se inactivó mediante la adición de MeOH (1,0 ml). Después de 5 min, la mezcla se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 4 g, EtOAc en isohexano, elusión en gradiente del 0-50 %) para proporcionar un producto impuro en forma de un aceite incoloro. Este material se disolvió en EtOAc (1,0 ml) y se precipitó mediante la adición de isohexano (10 ml). El sobrenadante se decantó y el sólido se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 4 g, MeOH en DCM, 0-2 %, elusión en gradiente). El aceite resultante se disolvió en EtOAc (1,0 ml), se precipitó mediante la adición de isohexano (10 ml) y se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título, Ejemplo 1, en forma de un sólido de color blanco (8 mg, 20 %): T_r 5,22 min (Método 1, básico); m/z 547 (M+H)⁺ (EN⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,27 (9H, s), 2,38 (3H, s), 4,02 (2H, s), 6,39 (1H, s), 6,71 (1H, dd), 7,00 (1H, d a), 7,25 (1H, dd), 7,35 (2H, d), 7,40 (2H, d), 7,64 (1H, d), 8,19 (2H, solapamiento m), 8,82 (1H, s), 9,01 (1H, s), 10,08 (1H, s). (pico de OMe oscurecido por pico de HOD).

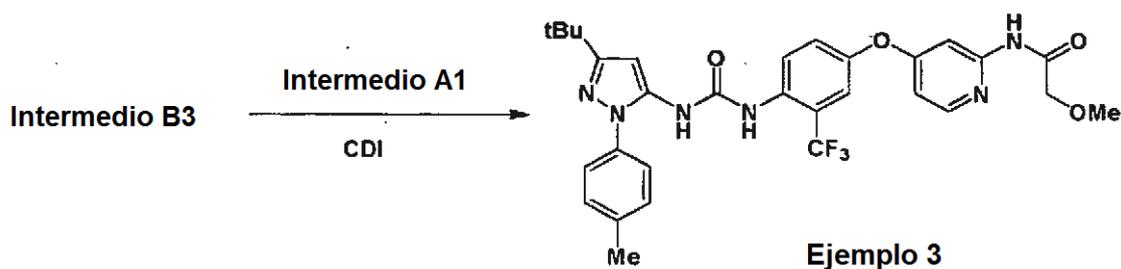
Ejemplo 2: *N*-(4-(4-(3-(3-*tert*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-3-(metil sulfonil)fenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida.



A una solución de CDI (424 mg, 2,62 mmol) en DCM seco (5,0 ml), en una atmósfera de N₂, se le añadió el Intermedio A1 sólido (600 mg, 2,62 mmol) en cuatro porciones iguales durante 10 min y la solución de color amarillo resultante se mantuvo a TA durante 16 h. Una alícuota (1,4 ml, 0,65 mmol) de esta solución se añadió a una solución del Intermedio B2 (138 mg, pureza de ~80 %, 0,314 mmol) en DCM seco (2,0 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 16 h. Una segunda alícuota del aducto de CDI (0,40 ml, 0,21 mmol) se añadió, y la mezcla se calentó a 35 °C durante 24 h más. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de MeOH (1,0 ml) y después de 10 min se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 12 g, EtOAc en isohexano, elusión en gradiente del 0-100 %) para proporcionar un producto impuro en forma de un aceite incoloro. Este material se recogió en EtOAc (2,0 ml) y después se precipitó mediante la adición de isohexano (10 ml). El sobrenadante se decantó y el sólido se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 4 g, MeOH en DCM, 0-2 %, elusión en gradiente). El aceite resultante se disolvió en EtOAc (2,0 ml), se precipitó mediante la adición de isohexano (10 ml) y el residuo sólido resultante se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título, Ejemplo 2, en forma de un sólido blanquecino (31 mg, 16 %): T_r 4,85 min (Método 1, básico); m/z 607 (M+H)⁺ (EN⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,28 (9H, s), 2,36 (3H, s), 3,26 (3H, s), 3,33 (3H, s), 4,03 (2H, s), 6,37 (1H, s), 6,76 (1H, dd), 7,32 (2H, d), 7,43 (2H, d), 7,55 (2H, solapamiento de d), 7,69 (1H, d), 8,07 (1H, d), 8,24 (1H, d), 8,70 (1H, s), 9,52 (1H, s), 10,15 (1H, s).

Ejemplo 3: *N*-(4-(4-(3-(3-*tert*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida.

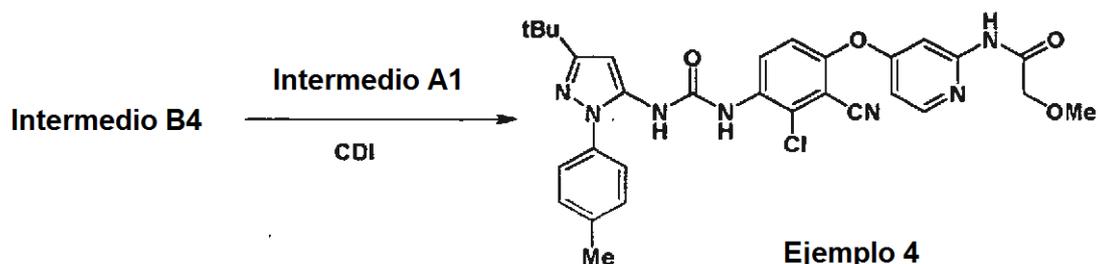
3:



A una solución de CDI (1,06 g, 6,54 mmol) en DCM seco (10,0 ml), en una atmósfera de N₂, se le añadió el Intermedio A1 sólido (1,50 g, 6,54 mmol) en cuatro porciones iguales durante 10 min y la solución de color amarillo resultante se agitó durante 16 h a TA. Una alícuota de esta solución (0,75 ml, 0,49 mmol) se añadió a una solución del Intermedio B3, (80 mg, pureza de ~75 %, 0,18 mmol) en DCM seco (1,0 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 16 h. La reacción se detuvo mediante la adición de MeOH (1,0 ml) y después de 10 min, la mezcla se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 12 g, EtOAc en isohexano, 0-100 %, elusión en gradiente). El producto en bruto así obtenido se recogió en EtOAc y se añadió isohexano (10 ml). El precipitado se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título, Ejemplo 3, en forma de un sólido de color naranja pálido (36 mg, 33 %); T_r 5,25 min (Método 1 básico); m/z 597 (M+H)⁺ (EN⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,27 (9H, s), 2,38 (3H, s), 3,34 (3H, s), 4,03 (2H, s), 6,35 (1H, s), 6,74 (1H, dd), 7,34 (2H, d), 7,40 (2H, m), 7,50 (1H, dd), 7,53 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,88 (1H, d), 8,23 (1H, d), 8,47 (1H, s), 9,03 (1H, s), 10,14 (1H, s).

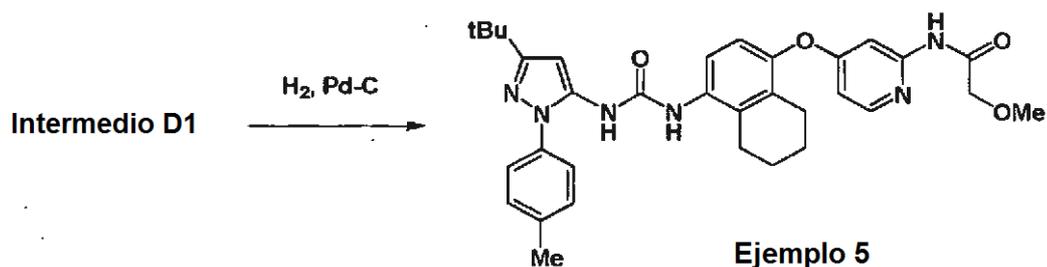
Ejemplo 4:

N-(4-(4-(3-(3-*tert*-Butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-3-cloro-2-cianofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida.



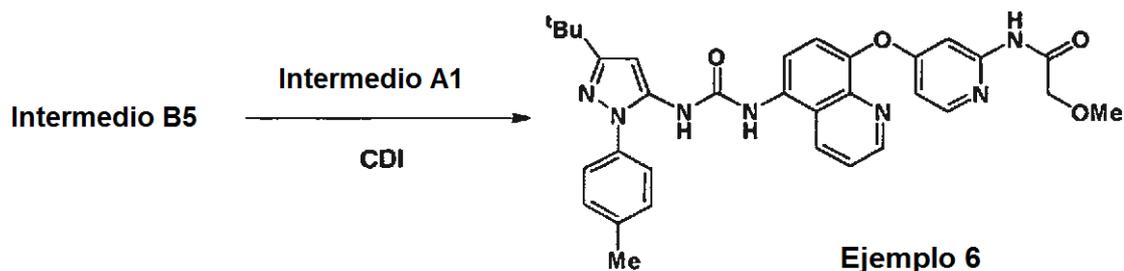
A una solución de CDI (1,06 g, 6,54 mmol) en DCM seco (10 ml), en una atmósfera de N₂, se le añadió el Intermedio A1 sólido (1,50 g, 6,54 mmol) en cuatro porciones iguales durante 10 min y la solución de color amarillo resultante se agitó durante 16 h a TA. Una alícuota de esta solución (75 μl, 0,49 mmol) se añadió a una solución del Intermedio B4, (87 mg, pureza de ~90 %, 0,235 mmol) en DCM seco (2,0 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 16 h. Una alícuota adicional del aducto de pirazol-CDI (150 μl, 0,08 mmol) se añadió y la mezcla se mantuvo a TA durante 12 h. La reacción se detuvo mediante la adición de MeOH (1,0 ml) y después de 10 min se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 12 g, EtOAc en isohexano, 0-60 %, elusión en gradiente). El material en bruto así obtenido se recogió en EtOAc y se precipitó mediante la adición de isohexano (10 ml). El precipitado se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título, Ejemplo 4, en forma de un sólido de color blanco (84,5 mg, 60 %); T_r 5,18 min (Método 1 básico); m/z 589 (M+H)⁺ (EN⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,27 (9H, s), 2,38 (3H, s), 3,33 (3H, s), 4,05 (2H, s), 6,39 (1H, s), 6,85 (1H, dd), 7,35 (2H, d), 7,41 (3H, solapamiento m), 7,73 (1H, d), 8,29 (1H, d), 8,45 (1H, d), 8,99 (1H, s), 9,21 (1H, s), 10,27 (1H, s).

Ejemplo 5: *N*-(4-(4-(3-(3-*tert*-Butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-5,6,7,8-tetrahidro naftalen-1-iloxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida.



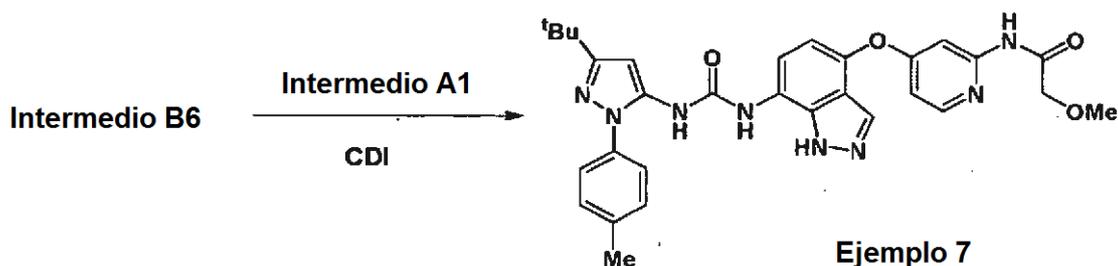
Una solución del Intermedio D1, (100 mg, 0,173 mmol) en MeOH (75 ml) y AcOH (0,15 ml) se sometieron a hidrogenación mediante una pasada a través de un Thales H-cube (1,0 ml min⁻¹, 80 °C, 55 mm, Pd al 10 % /C Cat-Cart, modo de hidrógeno completo). La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 4 g, EtOAc en isohexano, 40-100 %, elusión en gradiente) para proporcionar el compuesto del título, Ejemplo 5, en forma de un sólido de color blanco (21 mg, 20 %); T_r 2,62 min (Método 2); m/z 583 (M+H)⁺ (EN⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,27 (9H, s), 1,64 (2H, m), 1,70 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,46 (2H, m), 2,53 (2H, m), 3,33 (3H, s), 4,01 (2H, s), 6,35 (1H, s), 6,57 (1H, dd), 6,91 (1H, d), 7,34 (2H, d), 7,41 (2H, d), 7,57 (1H, d), 7,65 (1H, d), 8,15 (1H, d), 8,19 (1H, s a), 8,74 (1H, s a), 10,02 (1H, s a).

10 Ejemplo 6: *N*-(4-(5-(3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)quinolin-8-iloxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida.



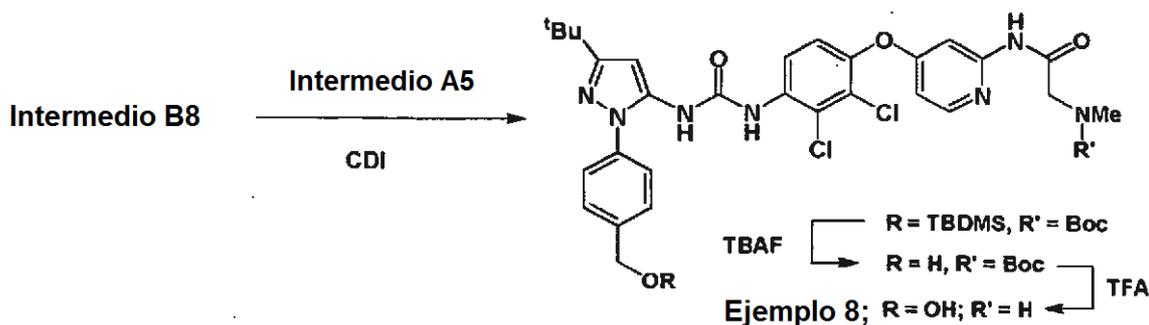
15 A una solución de CDI (1,06 g, 6,54 mmol) en DCM seco (10,0 ml), en una atmósfera de N₂, se le añadió el Intermedio A1 (1,50 g, 6,54 mmol) en forma de un sólido, en cuatro porciones iguales, durante 10 min y la solución de color amarillo resultante se agitó a TA durante 16 h. Una alícuota de esta solución (1,0 ml, 0,65 mmol) se añadió a una solución del Intermedio B5, (100 mg, 0,308 mmol) en DCM seco (2,0 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 20 h. La reacción se detuvo mediante la adición de MeOH (1,0 ml) y después de 5 min más, se evaporó al vacío. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 12 g, EtOAc en isohexano, 0-100 %, elusión en gradiente y después SiO₂, 12 g, MeOH en DCM, 0-2 %, elusión en gradiente). El material en bruto así obtenido se recogió en EtOAc (2,0 ml) y se añadió isohexano (10 ml) para dar un precipitado que se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título, Ejemplo 6, en forma de un sólido blanquecino (100 mg, 54 %); T_r 4,78 min (Método 1 básico); m/z 580 (M+H)⁺ (EN⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,28 (9H, s), 2,40 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,97 (2H, s), 6,42 (1H, s), 6,59 (1H, dd), 7,38 (2H, d), 7,47 (2H, d), 7,53 (1H, s a), 7,62 (2H, m), 8,02 (1H, d), 8,11 (1H, d), 8,45 (1H, d), 8,78 (1H, s), 8,84 (1H, d), 9,25 (1H, s), 9,96 (1H, s).

25 Ejemplo 7: *N*-(4-(7-(3-(3-*tert*-Butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-1H-imidazol-4-iloxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida.



30 A una solución de CDI (83 mg, 0,51 mmol) en DCM seco (2,0 ml) en una atmósfera de N₂ se le añadió gota a gota una solución del Intermedio A1 (117 mg, 0,51 mmol) en DCM (2,0 ml) y la solución de color amarillo resultante se agitó a TA durante 16 h. Una alícuota de esta solución (2,0 ml, 0,25 mmol) se añadió a una solución del Intermedio B5 (19 mg, 0,06 mmol) en DMF seca (1,0 ml) y la mezcla se mantuvo a TA durante 16 h. La reacción se detuvo mediante la adición de MeOH (2,0 ml) y después de 20 min se evaporó al vacío. El residuo se sometió a una captura de SCX y se liberó, y el producto en bruto así obtenido se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 4,0 g, MeOH en DCM, 2-6 %, elusión en gradiente) para proporcionar el compuesto del título, Ejemplo 7, en forma de un sólido de color blanco (10 mg, 90 % puro (RMN), 25 %); T_r 2,40 min (Método 2); m/z 569 (M+H)⁺ (EN⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 100 °C) δ: 1,32 (9H, s), 2,39 (3H, s), 3,39 (3H, s), 4,00 (2H, s), 6,38 (1H, s), 6,72 (1H, dd), 6,78 (1H, d), 7,32 (2H, m), 7,45 (2H, m), 7,70 (1H, d), 7,87 (1H, s a), 8,19 (1H, d), 8,39 (1H, s a), 8,92 (1H, s a), 9,52 (1H, s a).

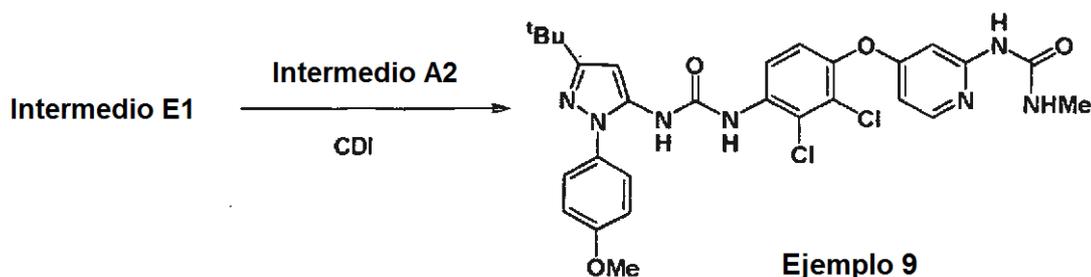
40 Ejemplo 8: *N*-(4-(4-(3-(3-*tert*-Butil-1-(4-(hidroximetil)fenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2-(metilamino)acetamida.



5 A una solución de CDI (2,30 g, 14,2 mmol) en DCM seco (30 ml) a TA se le añadió en porciones el Intermedio A5 (5,09 g, 14,2 mmol) durante 25 min y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 18 h. Una alícuota de la solución resultante (18 ml, 8,5 mmol) se añadió a una solución del Intermedio B8, (2,50 g, 5,7 mmol) en THF (30 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo a TA. Se añadieron alícuotas adicionales del aducto de CDI preformado (3,6 ml, 1,7 mmol) después de 3,5 y 6 h, y después de 24 h la mezcla de reacción se repartió entre NaHCO₃ ac. saturado (150 ml) y DCM (100 ml). La fase ac. se separó, se extrajo con DCM (100 ml) y los extractos orgánicos combinados se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 120 g, [MeOH al 5 % en EtOAc] en isohexano, 0-40 %, elusión en gradiente) para proporcionar 2-(4-(4-(3-(3-*tert*-butil-1-(4-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)fenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il amino)-2-oxoetil(metil)carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido blanquecino (3,36 g, 71 %); T_r 3,31 min (Método 2); m/z 413 (M+H)²⁺/2, (EN⁺);

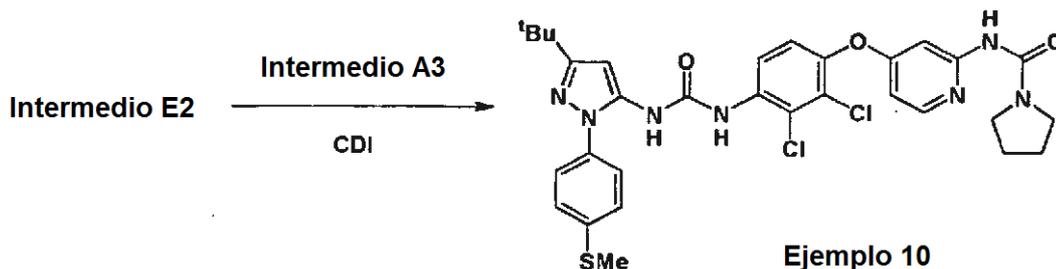
15 A una solución del N-Boc silil éter, obtenido anteriormente, (3,35 g, 4,10 mmol) en THF seco (40 ml) se le añadió TBAF (solución 1 M en THF, 5,5 ml, 5,5 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 5 h y después se repartió entre DCM (100 ml) y NaHCO₃ ac. saturado (100 ml). La fase ac. se separó y se extrajo con DCM (2 x 75 ml) y los extractos orgánicos combinados se evaporaron al vacío. El residuo se recogió en DCM (40 ml) y se trató, a 0 °C en una atmósfera de N₂, con TFA (10,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a TA durante 3 h, se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante una captura SCX y se liberó. El producto en bruto así obtenido se trituró con éter para proporcionar el compuesto del título, Ejemplo 8, en forma de un sólido de color blanco (2,26 g, 89 %); T_r 1,56 min (Método 2); m/z 612 (M+H)⁺, (EN⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,28 (9H, s), 3,17 (3H, d), 3,23 (2H, s), 4,12 (1H, t), 4,58 (2H, d), 5,34 (1H, t), 6,40 (1H, s), 6,71 (1H, dd), 7,40 (1H, d), 7,48 (4H, s), 7,63 (1H, d), 8,18 (1H, d), 8,21 (1H, d), 8,89 (1H, s), 9,25 (1H, s), 10,10 (1H, s a).

25 Ejemplo 9: N-Metil-N'-4-(4-(3-(3-*tert*-butil-1-p-anisil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofen-1-iloxi)piridin-2-ilurea.



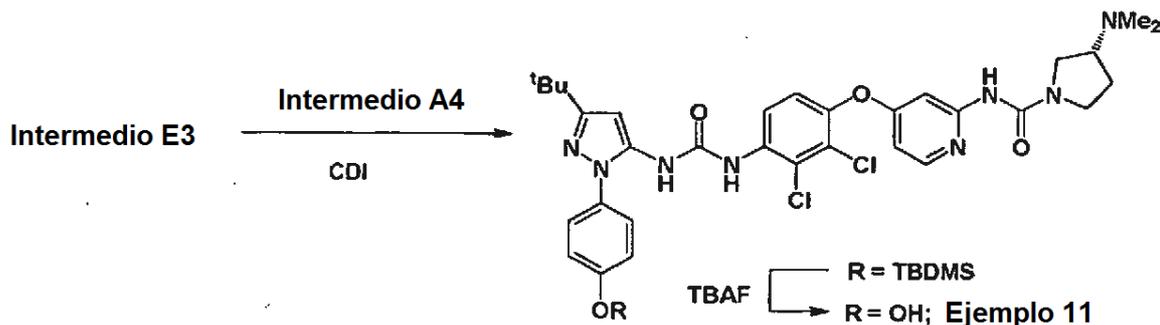
30 A una suspensión de CDI (60,0 mg, 0,367 mmol) en DCM (1,0 ml) se le añadió el Intermedio A2 (90 mg, 0,367 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 4 h. Una solución del Intermedio E1 (60 mg, 0,183 mmol) en DCM (1,5 ml) se añadió, y la mezcla se mantuvo a TA durante 64 h y después se diluyó con DCM (10 ml). La solución orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secó y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc en isohexano, 20-100 %, elusión en gradiente) y después mediante trituración en una mezcla de Et₂O y MeOH (1:1 v/v, 3,0 ml) para proporcionar el compuesto del título, Ejemplo 9, en forma de un sólido blanquecino (22 mg, 20 %); T_r 5,42 min (Método 1 básico); m/z 598/600 (M+H)⁺, (EN⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,26 (9H, s), 2,67 (3H, d), 3,81 (3H, s), 6,36 (1H, s), 6,54 (1H, dd), 6,85 (1H, d), 7,09 (2H, d), 7,36 (1H, d), 7,42 (2H, d), 7,84 (1H, s a), 8,07 (1H, d), 8,16 (1H, d), 8,85 (1H, s), 9,15 (2H, s).

40 Ejemplo 10: N-(4-(4-(3-(3-*tert*-Butil-1-(4-(metiltio)fenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida



5 A una solución de CDI (88 mg, 0,545 mmol) en DCM (1,0 ml) se le añadió el Intermedio A3, (142 mg, 0,545 mmol) y después de 3 h a TA, la mezcla se diluyó con DCM (2,0 ml) y se añadió el Intermedio E2 (100 mg, 75 % puro, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 96 h y después se repartió entre DCM (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (10 ml), y después se secó y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , EtOAc en isohexano, 20-100 %, elusión en gradiente) y el producto impuro así obtenido se trituró con isohexano/EtOAc (1:1, v/v, 3 ml) para proporcionar el compuesto del título, Ejemplo 10, en forma de un sólido de color blanco (46 mg, 33 %); T_r 5,65 min (Método 1, básico); m/z 656/654 ($\text{M}+\text{H}^+$), (EN^+); RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,27 (9H, s), 2,53 (3H, s), 1,80 (4H, m a), 3,35 (4H, m a, parcialmente oscurecido por pico de HOD), 6,39 (1H, s), 6,55 (1H, dd), 7,36 (1H, d), 7,41-7,43 (3H, solapamiento m), 7,48 (2H, m), 8,12 (1H, d), 8,17 (1H, d), 8,76 (1H, s), 8,85 (1H, s a), 9,24 (1H, s a).

15 Ejemplo 11: (R)-N-(4-(4-(3-(3-*tert*-Butil-1-(4-hidroxifenil)-1-H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamida.

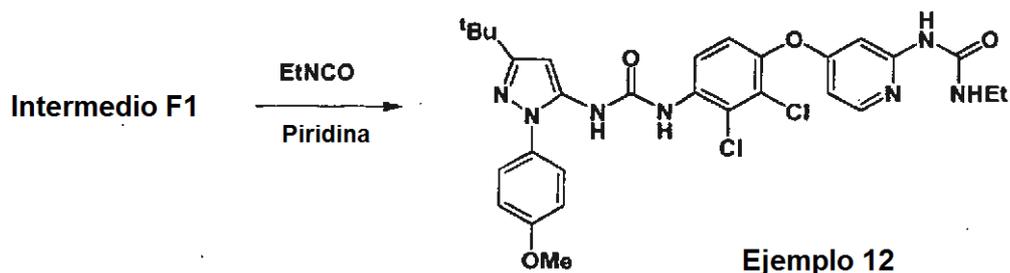


20 A una solución de CDI (328 mg, 2,03 mmol) en DCM seco (7,0 ml) a TA se le añadió el Intermedio A4, (700 mg, 2,03 mmol) en porciones sólidas durante 20 min y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 3,5 h. A una alícuota de la solución resultante (2,7 ml, 0,78 mmol) se le añadió una solución del Intermedio E3, (170 mg, 0,41 mmol) en DCM seco (1,7 ml) y la reacción se mantuvo a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se cargó, sin tratamiento previo, directamente en una columna de sílice y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , 12 g, $[\text{NH}_3$ al 5 % en MeOH] en DCM, 0-100 %, elusión en gradiente) para proporcionar

25 (R)-N-(4-(4-(3-(3-*tert*-butil-1-(4-(*tert*-butildimetilsililoxi)fenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamida en forma de un sólido de color beige (170 mg, 50 %); T_r 5,97 min (Método 1 básico); m/z 779/781 ($\text{M}+\text{H}^+$), (EN^+).

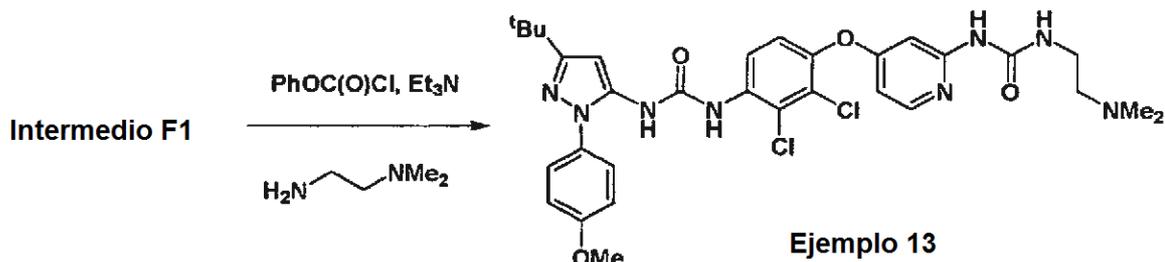
30 A una solución del silil éter, obtenido anteriormente, (165 mg, 0,211 mmol) en THF seco (4,0 ml) se le añadió TBAF (solución 1 M en THF, 232 μl , 0,232 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 10 min y después se repartió entre EtOAc (10 ml) y NaHCO_3 ac. saturado (2,0 ml). La fase orgánica se separó y se secó, y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , 12 g, NH_3 en MeOH (solución 0,35 M), elusión isocrática) para proporcionar el compuesto del título, Ejemplo 11, en forma de un sólido amorfo de color blanco (98 mg, 68 %); T_r 4,89 min (Método 1 básico); m/z 667/669 ($\text{M}+\text{H}^+$), (EN^+); RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,26 (9H, s), 1,65 (1H, m), 2,01 (1H, m), 2,14 (6H, s), 2,61 (1H, m), 3,07 (1H, m), 3,28 (1H, m), 3,53 (1H, m), 3,62 (1H, m), 6,35 (1H, s), 6,58 (1H, dd), 6,89 (2H, m), 7,28 (2H, m), 7,35 (1H, d), 7,40 (1H, d), 8,11 (1H, d), 8,16 (1H, d), 8,79 (1H, s), 8,87 (1H, s), 9,11 (1H, s), 9,79 (1H, s).

40 Ejemplo 12: 1-(4-(4-(3-(3-*tert*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-etilurea.



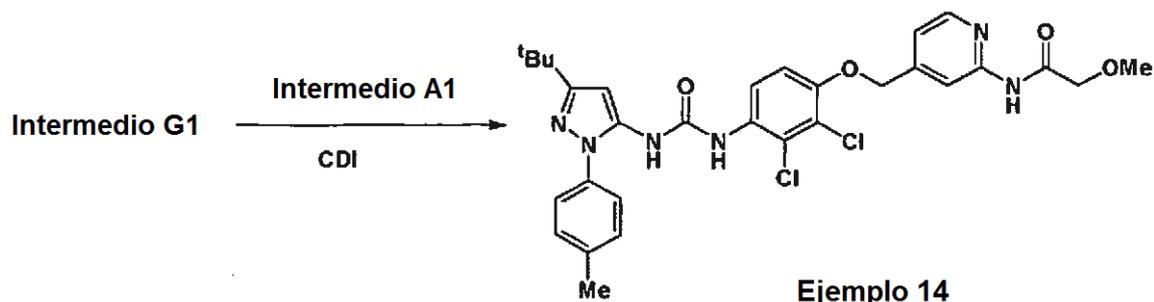
5 A una solución en agitación del Intermedio F1 (69 mg, 0,13 mmol) en piridina seca (3,5 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂ se le añadió isocianato de etilo (81 µl, 1,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a TA. Después de 24 h, se añadió más cantidad de isocianato de etilo (81 µl, 1,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 35 °C durante 24 h más y después se inactivó mediante la adición de NH₃ (3,0 ml de una solución 1 % en MeOH). Después de 1 h, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 12 g, MeOH en EtOAc, 0-10 %, elusión en gradiente, después SiO₂, 12 g, [MeOH al 5 % en EtOAc] en isohexano, 0-50 %, elusión en gradiente) para proporcionar el compuesto del título, Ejemplo 12, en forma de un polvo de color blanco (26 mg, 33 %); T_r 2,50 min (Método 2); m/z 612/614 (M+H)⁺, (EN⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,05 (3H, t), 1,27 (9H, s), 3,13 (2H, cd), 3,82 (3H, s), 6,37 (1H, s), 6,55 (1H, dd), 6,89 (1H, d), 7,10 (2H, m), 7,36 (1H, d), 7,42 (2H, m), 7,87 (1H, s a), 8,08 (1H, d), 8,17 (1H, d), 8,85 (1H, s), 9,08 (1H, s), 9,16 (1H, s).

15 Ejemplo 13:
1-(3-*tert*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-((2-(3-(2-(dimetilamino)etil)ureido)piridin-4-il)oxi)fenil)urea.



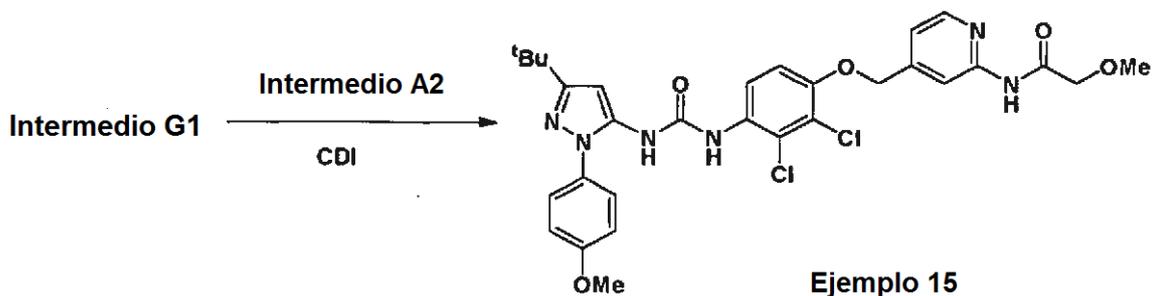
20 A una solución de carbonocloridato de fenilo (41 µl, 0,32 mmol) y trietilamina (54 µl, 0,39 mmol) en DCM a -10 °C en una atmósfera de N₂ se le añadió el Intermedio F1 (70 mg, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a TA durante 4,5 h y después se trató con *N,N*-dimetiletilendiamina (42 µl, 0,39 mmol). La mezcla se mantuvo a TA durante 17 h, se añadió una segunda porción de *N,N*-dimetiletilendiamina (85 µl, 0,78 mmol) y después de 4 h, la mezcla se calentó a 35 °C durante 2 h y finalmente se enfrió a TA. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH₃ (3,0 ml de una solución al 1 % en MeOH) y después de 45 min se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 12 g, [NH₃ al 1 % en MeOH] en DCM, 0-5 %, elusión en gradiente) y el material así obtenido se repartió entre DCM (15 ml) y NaHCO₃ ac. saturado (15 ml). La fase orgánica se separó y se lavó y se lavó con NaHCO₃ ac. saturado (15 ml) y después se secó y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título, Ejemplo 13, en forma de polvo de color amarillo pálido (14 mg, 11 %); T_r 5,57 min (Método 1 básico); m/z 655/657 (M+H)⁺, (EN⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,27 (9H, s), 2,16 (6H, s), 2,31 (2H, t), 3,16 (2H, m), 2,82 (3H, s), 6,37 (1H, s), 6,53 (1H, dd), 6,94 (1H, d), 7,09 (2H, m), 7,36 (1H, d), 7,43 (2H, d), 7,83 (1H, s a), 8,07 (1H, d), 8,16 (1H, d), 8,85 (1H, s), 9,16 (2H, s a).

35 Ejemplo 14:
N-(4-((4-(3-(3-*tert*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-dicloro fenoxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida.



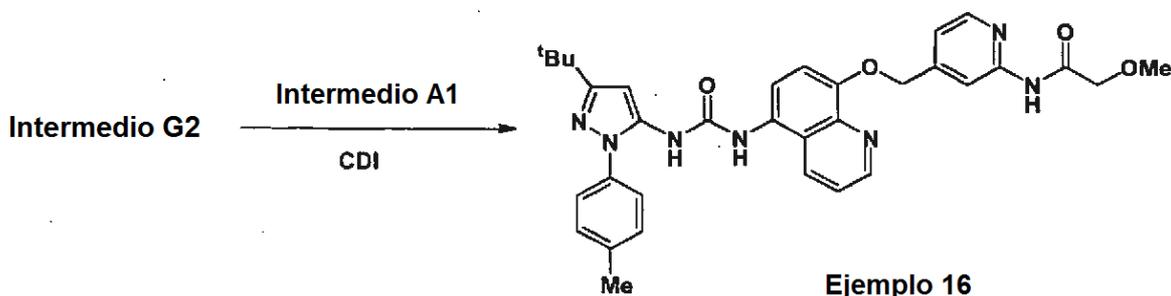
A una solución en agitación de CDI (223 mg, 1,38 mmol) en DCM seco (3,5 ml) se le añadió el Intermedio A1 (315 mg, 1,38 mmol) en forma de un sólido, en porciones, durante 12 min y la solución resultante se mantuvo a TA durante 4 h. Una alícuota de esta solución (2,0 ml, 0,79 mmol) se añadió a una solución del Intermedio G1, (140 mg, 0,39 mmol) en THF seco (5,0 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 17 h y después se repartió entre NaHCO₃ ac. saturado (30 ml) y DCM (30 ml). La fase ac. se extrajo con DCM (30 ml) y los extractos orgánicos combinados se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 12 g, [MeOH al 5 % en EtOAc] en isohexano, 0-45 %, elusión en gradiente) para proporcionar el compuesto del título, Ejemplo 14, en forma de un sólido de color blanquecino (127 mg, 52 %); T_r 5,40 min (Método 1 básico); m/z 611/613 (M+H)⁺ (EN⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,26 (9H, s), 2,37 (3H, s), 3,37 (3H, s), 4,07 (2H, s), 5,31 (2H, s), 6,34 (1H, s), 7,18-7,23 (2H, solapamiento m), 7,31-7,34 (2H, solapamiento m), 7,38-7,40 (2H, solapamiento m), 7,85 (1H, d), 8,21 (1H, s a), 8,33 (1H, dd), 8,60 (1H, s a), 8,95 (1H, s a), 10,01 (1H, s a).

Ejemplo 15:
N-(4-((4-(3-(3-*tert*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida.



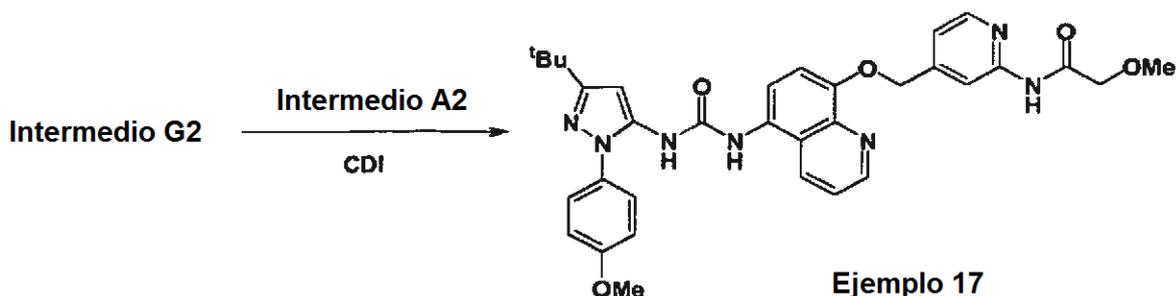
A una solución en agitación de CDI (223 mg, 1,38 mmol) en DCM seco (3,5 ml) se le añadió el Intermedio A2 (337 mg, 1,38 mmol) en forma de un sólido, en porciones, durante 15 min y la solución resultante se mantuvo a TA durante 4 h. Una alícuota de esta solución (2,0 ml, 0,79 mmol) se añadió a una solución del Intermedio G1 (140 mg, 0,39 mmol) en THF seco (5,0 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 17 h. La mezcla resultante se repartió entre NaHCO₃ ac. saturado (30 ml) y DCM (30 ml) y la fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron al vacío por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 12 g, [MeOH al 5 % en EtOAc] en isohexano, 0-50 %, elusión en gradiente, después SiO₂, 12 g, MeOH en DCM, 0-2,5 %, elusión en gradiente) para proporcionar el compuesto del título, Ejemplo 15, en forma de un sólido de color blanco (78 mg, 31 %); T_r 5,27 min (Método 1 básico); m/z 627/629 (M+H)⁺ (EN⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,26 (9H, s), 3,37 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,07 (2H, s), 5,32 (2H, s), 6,32 (1H, s), 7,08 (2H, m), 7,18-7,21 (2H, solapamiento m), 7,41 (2H, m), 7,85 (1H, d), 8,21 (1H, s a), 8,33 (1H, dd), 8,60 (1H, s a), 8,91 (1H, s a), 10,01 (1H, s a).

Ejemplo 16: N-(4-((5-(3-(3-*tert*-Butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)quinolin-8-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida.



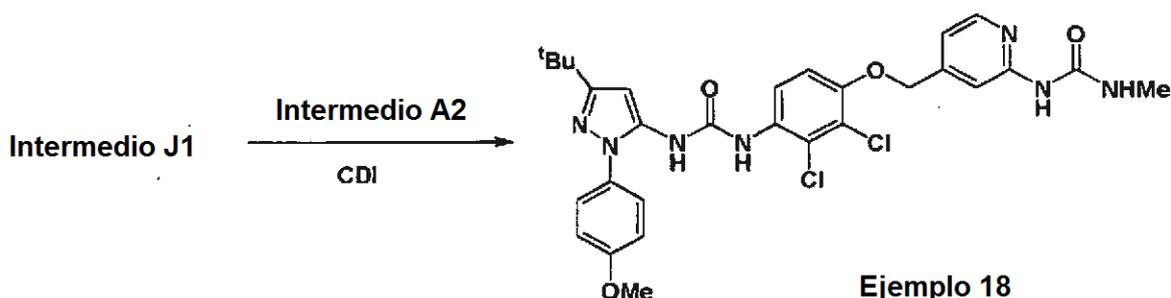
5 A una suspensión de CDI (973 mg, 6,00 mmol) en DCM seco (10,0 ml), en una atmósfera de N₂, se le añadió el Intermedio A1 (1,38 g, 6,00 mmol) en forma de un sólido, en cuatro porciones iguales, durante 10 min y la solución resultante se mantuvo a TA durante 16 h. Una alícuota de esta solución (473 μ l, 0,284 mmol) se añadió a una suspensión del Intermedio G2 (100 mg, 0,296 mmol) en DCM anhidro (5,0 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 24 h. La mezcla de reacción, en su totalidad, se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 40 g, MeOH en DCM, 0-10 %, elusión en gradiente) para proporcionar el compuesto del título, Ejemplo 16, en forma de un sólido de color amarillo (108 mg, 59 %); T_r 4,60 min (Método 1 básico); m/z 594 (M+H)⁺ (EN⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,27 (9H, s), 2,39 (3H, s), 3,36 (3H, s), 4,06 (2H, s), 5,39 (2H, s), 6,35 (1H, s), 7,22 (1H, d), 7,30 (1H, dd), 7,36 (2H, m), 7,44 (2H, m), 7,60 (1H, dd), 7,64 (1H, d), 8,24 (1H, s a), 8,27 (1H, dd), 8,34 (1H, dd), 8,59 (1H, s a), 8,89 (1H, s a), 8,92 (1H, dd), 10,04 (1H, s a).

15 Ejemplo 17: *N*-(4-((5-(3-(3-*tert*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)quinolin-8-iloxy)metil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida.



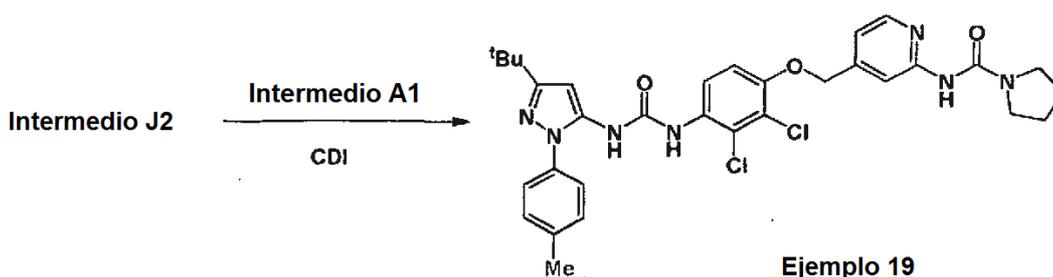
20 A una suspensión de CDI (973 mg, 6,00 mmol) en DCM seco (6,0 ml), en una atmósfera de N₂, se le añadió el Intermedio A2 (1,47 g, 6,00 mmol) en forma de un sólido, en dos porciones iguales, durante 10 min y la solución resultante se mantuvo a TA durante 16 h. Una porción de esta solución (473 μ l, 0,473 mmol) se añadió a una suspensión del Intermedio G2 (100 mg, 0,296 mmol) en DCM seco (5,0 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 24 h. La mezcla de reacción se purificó, en su totalidad, (sin tratamiento) por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 40 g, MeOH en DCM, 0-10 %, elusión en gradiente) para proporcionar el compuesto del título, Ejemplo 17, en forma de un sólido de color amarillo (161 mg, 85 %); T_r 4,49 min (Método 1 básico); m/z 610 (M+H)⁺ (EN⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,26 (9H, s), 3,36 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,06 (2H, s), 5,39 (2H, s), 6,33 (1H, s), 7,10 (2H, m), 7,22 (1H, d), 7,30 (1H, dd), 7,46 (2H, m), 7,60 (1H, dd), 7,65 (1H, d), 8,24 (1H, s a), 8,26 (1H, dd), 8,34 (1H, dd), 8,54 (1H, s a), 8,88 (1H, s a), 8,92 (1H, dd), 10,04 (1H, s a).

30 Ejemplo 18: 1-(3-*tert*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-((2-(3-metilureido)piridin-4-il)metoxi)fenil)urea.



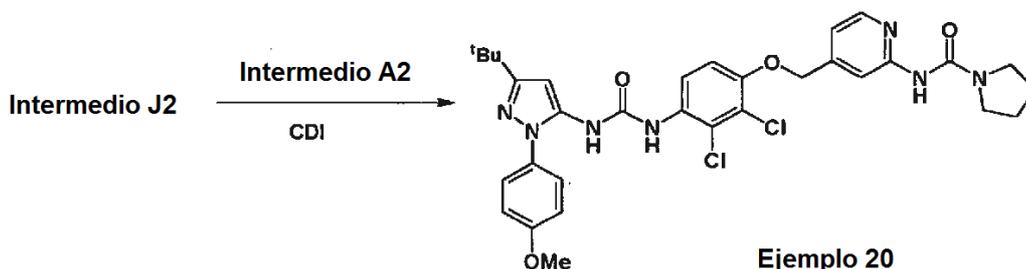
5 A una suspensión de CDI (973 mg, 6,00 mmol) en DCM seco (6,0 ml), en una atmósfera de N₂, se le añadió el Intermedio A2 (1,47 g, 6,00 mmol) en forma de un sólido, en dos porciones iguales, durante 10 min y la solución resultante se mantuvo a TA durante 16 h. Una alícuota de esta solución (440 µl, 0,44 mmol) se añadió gota a gota a una solución enfriada del Intermedio J1 (85 mg, pureza de ~90 %, 0,23 mmol) en THF seco (5,0 ml) a 0 °C y después
 10 la mezcla de reacción se calentó a TA durante 18 h. La mezcla resultante se repartió entre DCM (30 ml) y NaHCO₃ ac. saturado (30 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (30 ml) y los extractos orgánicos combinados se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 12 g, [MeOH al 5 % en EtOAc] en isohexano, 0-75 %, elusión en gradiente) para proporcionar el compuesto del título, Ejemplo 18, en forma de un sólido de color blanco (83 mg, 60 %); T_r 5,27 min (Método 1 básico); m/z 612/614 (M+H)⁺ (EN⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,26 (9H, s), 2,73 (3H, d), 3,81 (3H, s), 5,23 (2H, s), 6,32 (1H, s), 6,97 (1H, d a), 7,08 (2H, m), 7,17 (1H, d), 7,39-7,42 (3H, solapamiento m), 7,84 (1H, d), 8,10 (1H, s a), 8,18 (1H, d), 8,60 (1H, s a), 8,92 (1H, s a), 9,35 (1H, s a).

15 Ejemplo 19: *N*-(4-((4-(3-(3-*tert*-Butil-1-(*p*-tolil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-dicloro fenoxi)metil)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida.



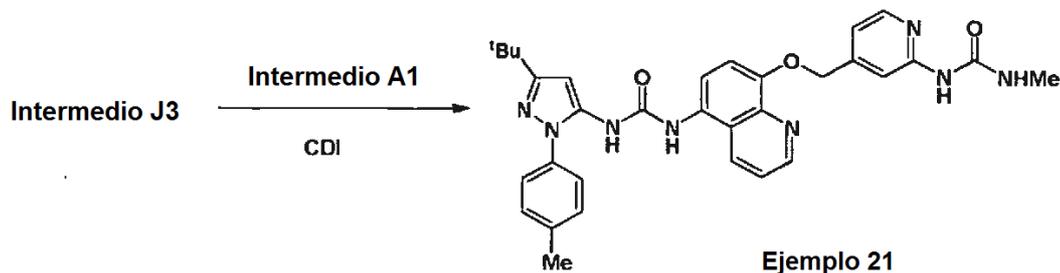
20 A una suspensión de CDI (973 mg, 6,00 mmol) en DCM seco (10,0 ml), en una atmósfera de N₂, se le añadió el Intermedio A1 (1,376 g, 6,00 mmol) en forma de un sólido, en cuatro porciones iguales, durante 10 min y la solución resultante se mantuvo a TA durante 16 h. Una porción de esta solución (550 µl, 0,33 mmol) se añadió gota a gota a una solución enfriada del Intermedio J2 (105 mg, pureza de ~85 %, 0,23 mmol) en THF seco (4,0 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó a TA durante 3,5 h y después se repartió entre DCM (30 ml) y NaHCO₃ ac. saturado (30 ml). La fase ac. se extrajo con DCM (30 ml) y las fases orgánicas combinadas se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 12 g, [MeOH al 5 % en EtOAc] en isohexano, 0-75 %, elusión en gradiente) para proporcionar el compuesto del título, Ejemplo 19, en forma de un sólido blanquecino (107 mg, 70 %); T_r 5,45 min (Método 1 básico); m/z 637/639 (M+H)⁺ (EN⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,26 (9H, s), 1,83 (4H, m), 2,37 (3H, s), 3,39 (4H, m), 5,25 (2H, s), 6,34 (1H, s), 7,03 (1H, d), 7,18 (1H, d), 7,32-7,40 (4H, solapamiento m), 7,84 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,60 (1H, s a), 8,69 (1H, s a), 8,96 (1H, s a).

30 Ejemplo 20: *N*-(4-((4-(3-(3-*tert*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)metil)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida.



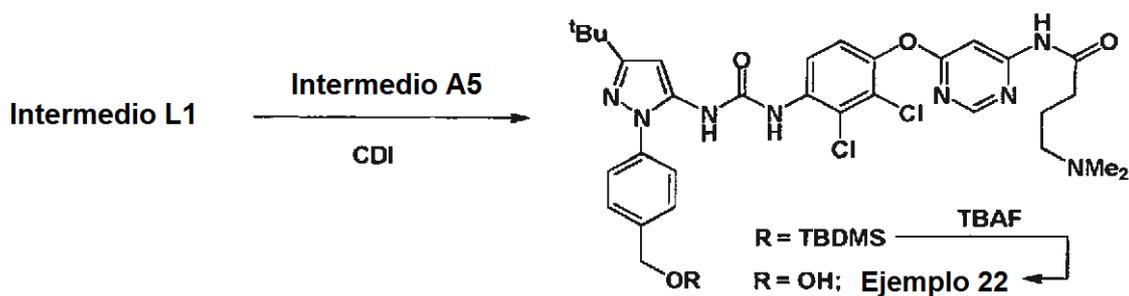
35 A una suspensión de CDI (973 mg, 6,00 mmol) en DCM seco (6,0 ml), en una atmósfera de N₂, se le añadió el Intermedio A2 (1,47 g, 6,00 mmol) en forma de un sólido, en dos porciones iguales, durante 10 min y la solución resultante se mantuvo a TA durante 16 h. Una alícuota de esta solución (0,55 ml, 0,55 mmol) se añadió gota a gota a una solución enfriada del Intermedio J2 (105 mg, pureza de ~85 %, 0,23 mmol) en THF seco (4,0 ml) a 0 °C y después
 40 la mezcla de reacción se calentó a TA durante 4 h. La mezcla se repartió entre DCM (30 ml) y NaHCO₃ ac. saturado (30 ml) y la fase ac. se separó y se extrajo con DCM (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron al vacío por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 12 g, [MeOH al 5 % en EtOAc] en isohexano, 0-75 %, elusión en gradiente) para proporcionar el compuesto del título, Ejemplo 20, en forma de un sólido blanquecino (111 mg, 71 %); T_r 5,34 min (Método 1 básico); m/z 653/655 (M+H)⁺ (EN⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,26 (9H, s), 1,83 (4H, m), 3,39 (4H, m), 3,81 (3H, s), 5,25 (2H, s), 6,32 (1H, s), 7,03 (1H, dd), 7,08 (2H, m), 7,18 (1H, d), 7,41 (2H, m), 7,84 (1H, d), 8,00 (1H, s a), 8,23 (1H, dd), 8,60 (1H, s a), 8,69 (1H, s a), 8,92 (1H, s a).

Ejemplo 21: 1-(3-*terc*-Butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(8-((2-(3-metilureido) piridin-4-il)metoxi)quinolin-5-il)urea.



5 A una suspensión de CDI (973 mg, 6,00 mmol) en DCM seco (10,0 ml), en una atmósfera de N₂, se le añadió el Intermedio A1 (1,38 g, 6,00 mmol) en forma de un sólido, en cuatro porciones iguales, durante 10 min y la solución resultante se mantuvo a TA durante 16 h. Una alícuota de esta solución (247 µl, 0,148 mmol) se añadió a una suspensión del Intermedio J3 (50 mg, 0,16 mmol) en DCM seco (5,0 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 5 h. La suspensión resultante se diluyó con DCM (5,0 ml) y el sólido se recogió por filtración y después se suspendió en agua (5,0 ml) y se sometió a ultrasonidos durante 3 min. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x 2,5 ml) y se secó al vacío a 45 °C durante 16 h para proporcionar el compuesto del título, Ejemplo 21, en forma de un sólido de color blanco (70 mg, 74 %); T_r 4,67 min (Método 1 básico); m/z 579 (M+H)⁺ (EN⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,27 (9H, s), 2,39 (3H, s), 2,72 (3H, d), 5,31 (2H, s), 6,35 (1H, s), 7,08 (1H, dd), 7,20 (1H, d), 7,36 (2H, m), 7,43-7,45 (3H, solapamiento m), 7,60 (1H, dd), 7,64 (1H, d), 8,14 (1H, s a), 8,19 (1H, d), 8,27 (1H, dd), 8,58 (1H, s a), 8,89 (1H, s a), 8,92 (1H, dd), 9,33 (1H, s a).

Ejemplo 22: *N*-(6-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetil)fenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)pirimidin-4-il)-4-(dimetilamino)butanamida.



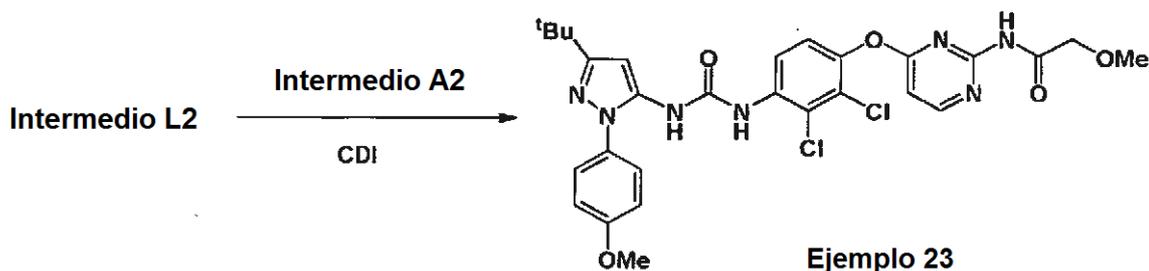
20 A una solución de CDI (652 mg, 4,02 mmol) en DCM seco (8,0 ml) a TA se le añadió en porciones el Intermedio A5 (1,62 g, 4,02 mmol) durante 15 min y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 4 h. Una alícuota de la solución resultante (3,5 ml, 1,8 mmol) se añadió a una solución del Intermedio L1, (79 mg, 0,23 mmol) en DCM/THF (3:1 v/v, 4,0 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 72 h. Una alícuota adicional del aducto de CDI preformado (500 µl, 0,25 mmol) se añadió y después de 2,5 h más, la mezcla de reacción se repartió entre NaHCO₃ ac. saturado (60 ml) y DCM (50 ml). La fase ac. se separó y se extrajo con DCM (50 ml) y los extractos orgánicos combinados se evaporaron al vacío. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 80 g, [10 % (NH₃ 7 M en MeOH) en EtOAc] en EtOAc, 0-100 %, elusión en gradiente; repetida una vez) para proporcionar *N*-(6-(4-(3-(3-(*terc*-butil)-1-(4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)pirimidin-4-il)-4-(dimetilamino)butanamida en forma de un sólido de color amarillo (610 mg, 68 %); T_r 2,67 min (Método 2); m/z 406 (M+H)²⁺/2, (EN⁺);

35 A una solución del silil éter, obtenido anteriormente, (610 mg, 0,75 mmol) en THF seco (6,0 ml) se le añadió TBAF (solución 1,0 M en THF, 0,9 ml, 0,9 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 18 h y después se repartió entre EtOAc (75 ml) y NaHCO₃ ac. saturado (50 ml). La fase ac. se extrajo con EtOAc (75 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se lavó con salmuera (50 ml) y después se secó y se evaporó al vacío. El residuo se trituró con éter y después se purificó mediante una captura de SCX y se liberó para proporcionar el compuesto del título, Ejemplo 22, en forma de un sólido amorfo de color amarillo (450 mg, 88 %); T_r 1,66 min (método 2); m/z 655 (M+H)⁺, (EN⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,29 (9H, s), 1,71 (2H, tt), 2,14 (6H, s), 2,24 (2H, t), 2,45 (2H, t), 4,57 (2H, d), 5,23 (1H, m), 6,39 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,48 (4H, s), 7,66 (1H, d), 8,09 (1H, d), 8,47 (1H, d), 8,79 (1H, s a), 9,14 (1H, s a), 11,03 (1H, s a).

Ejemplo 23:

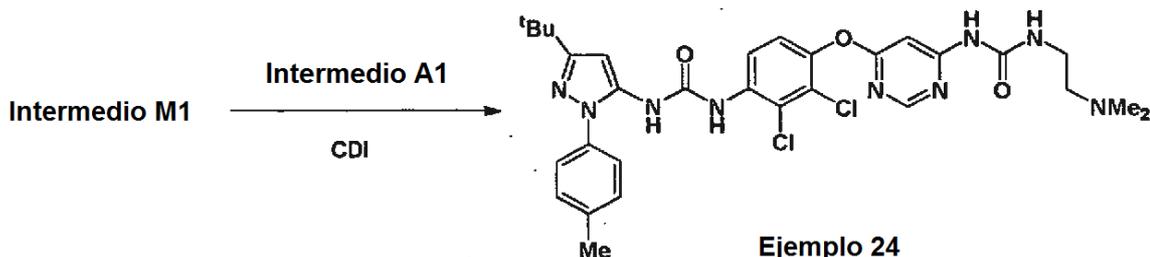
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)pirimidin-2-il)-2-metoxiacetamida.

45



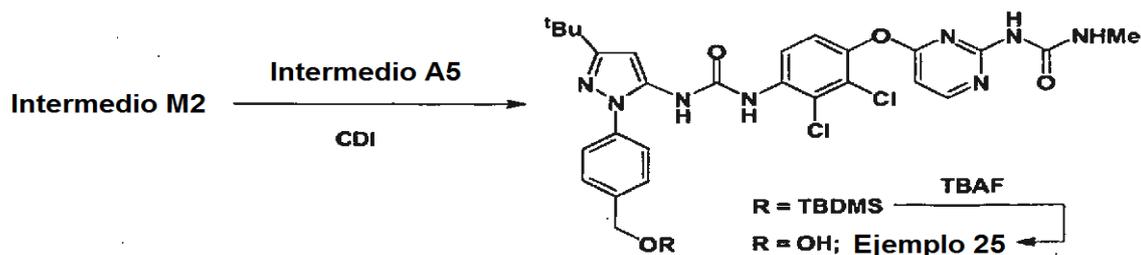
5 A una solución de CDI (149 mg, 0,920 mmol) en DCM seco (2,0 ml) a TA se le añadió en porciones el Intermedio A2 (226 mg, 0,920 mmol) durante 5 min y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 20 h. Una alícuota de la solución resultante (1,0 ml, 0,50 mmol) se añadió a una solución del Intermedio L2 (79 mg, 0,23 mmol) en DCM/THF (3:1 v/v, 4,0 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo a TA. Después de 7,5 h, una porción adicional del aducto de CDI preformado (250 μ l, 0,12 mmol) se añadió y después de 24 h más, la mezcla de reacción se repartió entre NaHCO_3 ac. saturado (20 ml) y DCM (20 ml). La fase ac. se separó y se extrajo con DCM (20 ml) y los extractos orgánicos combinados se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , 12 g, [MeOH al 5 % en EtOAc] en isohexano, 0-65 %, elusión en gradiente) para proporcionar el compuesto del título, Ejemplo 23, en forma de un sólido de color blanco (81 mg, 56 %); T_r 5,12 min (Método 1 básico); m/z 614/616 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, (EN^+); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,27 (9H, s), 3,15 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,90 (2H, s), 6,37 (1H, s), 6,89 (1H, d), 7,09 (2H, m), 7,40-7,45 (3H, solapamiento m), 8,15 (1H, d), 8,55 (1H, d), 8,83 (1H, s), 9,13 (1H, s), 10,42 (1H, s).

15 **Ejemplo 24:**
1-(3-*tert*-Butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(6-(3-(2-(dimetilamino)etil)ureido)pirimidin-4-iloxi)fenil)urea.



20 A una solución de CDI (510 mg, 3,15 mmol) en DCM seco (6,0 ml) a TA se le añadió en porciones el Intermedio A1 (722 mg, 3,15 mmol) durante 15 min y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 20 h. Una alícuota de la solución resultante (840 μ l, 0,44 mmol) se añadió a una solución del Intermedio M1, (81 mg, 0,21 mmol) en DCM seco (4,0 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 1 día, y después se repartió entre NaHCO_3 ac. saturado (20 ml) y DCM (20 ml). La fase ac. se separó y se extrajo con DCM (20 ml) y los extractos orgánicos combinados se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , 12 g, [NH_3 al 1 % en MeOH] en DCM, 0-10 %, elusión en gradiente) para proporcionar el compuesto del título, Ejemplo 24, en forma de un sólido de color blanco (53 mg, 37 %); T_r 5,39 min (Método 1 básico); m/z 640/642 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, (EN^+); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,27 (9H, s), 2,16 (6H, s), 2,33 (2H, t), 2,34 (3H, s), 3,21 (2H, td), 6,38 (1H, s), 7,23-7,28 (2H, solapamiento m), 7,33-7,37 (3H, solapamiento m), 7,41 (2H, m), 8,08 (1H, d), 8,35 (1H, d), 8,83 (1H, s a), 9,17 (1H, s a), 9,68 (1H, s a).

30 **Ejemplo 25:** 1-(4-(4-(3-(3-*tert*-Butil-1-(4-(hidroximetil)fenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)pirimidin-2-il)-3-metilurea.

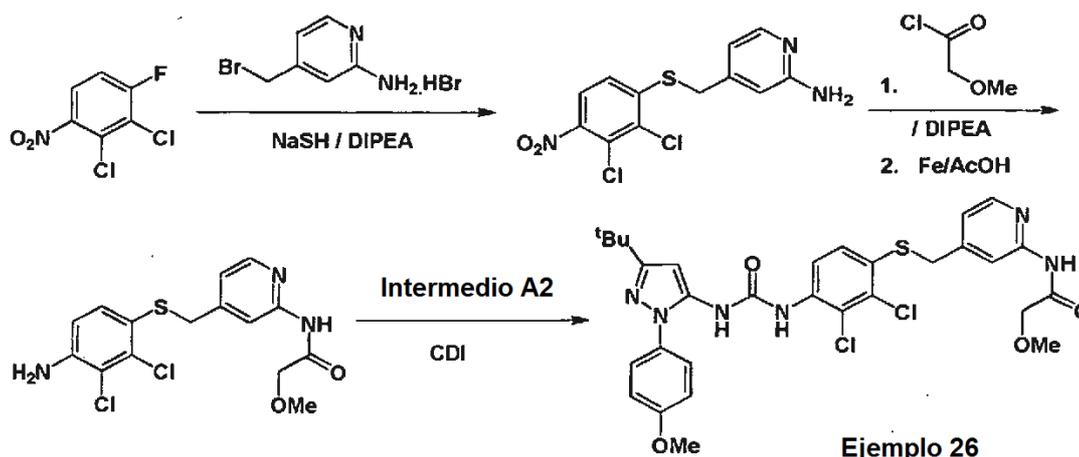


35 A una solución de CDI (303 mg, 1,87 mmol) en DCM seco (5,0 ml) a TA se le añadió el Intermedio A5 (750 mg, 1,87 mmol) en porciones sólidas durante 5 min y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 20 h. Una alícuota de la

solución resultante (1,0 ml, 0,37 mmol) se añadió a una solución del Intermedio M2, (60 mg, 0,18 mmol) en THF seco (3,0 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 3,5 h. Una segunda alícuota del aducto de CDI preformado (300 μ l, 0,11 mmol) se añadió y después de 3 días, la mezcla de reacción se repartió entre NaHCO₃ ac. saturado (20 ml) y DCM (20 ml). La fase ac. se separó y se extrajo con DCM (20 ml) y los extractos orgánicos combinados se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 12 g, [MeOH al 5 % en EtOAc] en isohexano, 0-35 %, elusión en gradiente, después SiO₂, 12 g, MeOH en DCM, 0-4 %, elusión en gradiente) para proporcionar 1-(4-(4-(3-(3-*tert*-butil)-1-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)pirimidin-2-il)-3-metilurea en forma de un sólido de color blanco (91 mg, 62 %); T_r 6,30 min (Método 1 básico); m/z 755/757 (M+H)⁺, (EN⁺).

A una solución del silil éter, obtenido anteriormente, (90 mg, 0,12 mmol) en THF seco (5,0 ml) se le añadió TBAF (solución 1,0 M en THF, 149 μ l, 0,149 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 7 h y después se repartió entre DCM (20 ml) y NaHCO₃ ac. saturado (25 ml). La fase ac. se separó y se extrajo con DCM (25 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 12 g, [MeOH al 5 % en EtOAc] en isohexano, 0-80 %, elusión en gradiente) y el material impuro así obtenido se trituró con éter para proporcionar el compuesto del título, Ejemplo 25, en forma de un sólido amorfo de color blanco (30 mg, 68 %); T_r 5,07 min (Método 1 básico); m/z 599/601 (M+H)⁺, (EN⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,28 (9H, s), 2,48 (3H, d), 4,57 (2H, d), 5,33 (1H, t), 6,40 (1H, s), 6,77 (1H, d), 7,40-7,52 (5H, solapamiento m), 8,11-8,16 (2H, solapamiento m), 8,48 (1H, d), 8,90 (1H, s a), 8,19 (1H, s a), 9,80 (1H, s a).

Ejemplo 26: *N*-(4-((4-(3-(3-*tert*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofeniltio)metil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida.



Una solución de hidrogenosulfuro sódico (720 mg, 8,70 mmol) en DMF (10,0 ml) simultáneamente se sometió a ultrasonidos y se purgó con N₂ durante 30 min y después se trató, gota a gota durante 30 min, con una solución purgada de forma similar de bromhidrato de 4-(bromometil)piridin-2-amina (2,13 g, 7,94 mmol) en DMF (10,0 ml). Después de 30 min, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución purgada con nitrógeno de DIPEA (2,8 ml, 16 mmol) y 2,3-dicloro-1-fluoro-4-nitrobenzenu (2,00 g, 9,53 mmol) en DMF (10,0 ml) y la mezcla se calentó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con AcOH (5,0 ml), se mantuvo a TA durante 72 h más y después se repartió entre agua (150 ml) y EtOAc (150 ml). La fase ac. se separó y se extrajo con EtOAc (150 ml) y después se neutralizó con NaHCO₃ ac. saturado (100 ml) y se extrajo una segunda vez con EtOAc (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con NaHCO₃ ac. saturado (150 ml), agua (2 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml) y después se secó y se evaporó al vacío. El residuo se recristalizó en MeOH (30 ml) y el producto se recogió por filtración, se lavó con MeOH (2 x 10 ml) y éter (2 x 50 ml) y se secó al vacío para proporcionar 4-((2,3-dicloro-4-nitrofeniltio)metil)piridin-2-amina en forma de un sólido de color amarillo (360 mg, 12 %); T_r 4,78 min (Método 1 básico); m/z 330/332 (M+H)⁺, (EN⁺).

A una suspensión del tioéter obtenido anteriormente (350 mg, 1,06 mmol) en DCM (10 ml) y THF (5,0 ml) que contenía DIPEA (370 μ l, 2,1 mmol) a 0 °C en una atmósfera de N₂ se le añadió gota a gota cloruro de 2-metoxiacetilo (126 μ l, 1,38 mmol) durante 10 min. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se calentó a TA, tiempo durante el cual se obtuvo una solución de color rojo intenso. Después de 1 h, la mezcla se trató con NH₃ (solución al 1 % en MeOH, 30 ml) y después de 30 min se evaporó al vacío. El residuo se recogió en EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (2 x 30 ml), NaHCO₃ ac. saturado (30 ml) y salmuera (30 ml) y después se secó y se evaporó al vacío para producir *N*-(4-((2,3-dicloro-4-nitro-feniltio)metil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida en forma de un aceite de color amarillo (401 mg, 89 %); T_r 4,92 min (Método 1 básico); m/z 402/404 (M+H)⁺, (EN⁺).

- Una suspensión del nitroareno obtenido anteriormente (400 mg, 0,99 mmol) y polvo de hierro (389 mg, 6,96 mmol) en AcOH (5,0 ml) se calentó a 50 °C durante 1 h y después se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se vertió cuidadosamente sobre K₂CO₃ sólido. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y la fase ac. se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ ac. saturado (75 ml), agua (75 ml) y salmuera (75 ml) y después se secó y se evaporó al vacío para proporcionar *N*-(4-((4-amino-2,3-diclorofenil)metil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida en forma de un sólido de color amarillo pálido (338 mg, 90 % puro, 82 %); T_r 4,45 min (Método 1 básico, ~90 % puro); m/z 372/374 (M+H)⁺, (EN⁺). Este material se usó directamente en la etapa posterior sin purificación adicional.
- A una solución de CDI (500 mg, 3,00 mmol) en DCM (6,0 ml) se le añadió el Intermedio A2 (756 mg, 3,08 mmol) y la solución resultante se mantuvo a TA durante 4 h. Una alícuota de esta solución (3,2 ml, 1,6 mmol) se añadió a una solución del anilino tioéter obtenido anteriormente (300 mg, 0,725 mmol) en DCM (5,0 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 17 h. La mezcla se lavó con agua (5,0 ml) y la fase de DCM se separó y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 40 g, EtOAc en isohexano, 20-80 %, elusión en gradiente) para producir el compuesto del título, Ejemplo 26, en forma de un sólido de color amarillo pálido (360 mg, rendimiento del 73,3 %); T_r 5,47 min (Método 1 básico); m/z 643/645 (M+H)⁺ (EN⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,26 (9H, s), 3,35 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,04 (2H, s), 4,33 (2H, s), 6,34 (1H, s), 7,08 (2H, m), 7,12 (1H, dd), 7,35 (1H, d), 7,40 (2H, m), 7,99 (1H, d), 8,11 (1H, s a), 8,23 (1H, dd), 8,74 (1H, s), 9,12 (1H, s), 9,98 (1H, s).
- Se prepararon ejemplos de compuestos adicionales enumerados más adelante (Tabla 1) a partir de los materiales de partida adecuados mediante adaptación de los métodos descritos anteriormente. A menos que se indique lo contrario, todos los datos espectroscópicos de RMN indicados en la tabla se adquirieron a 400 MHz usando DMSO-d₆ como disolvente.

Tabla 2: Ejemplos de compuestos adicionales de la invención

Nº Ej.	Estructura	Nombre y datos analíticos
27		<i>N</i> -(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1- <i>p</i> -tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-3-clorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida. T _r = 2,67 min; m/z 563 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 2; RMN ¹ H, δ: 1,27 (9H, s), 2,38 (3H, s), 3,33 (3H, s), 4,02 (2H, s), 6,38 (1H, s), 6,72 (1H, dd), 7,17 (1H, dd), 7,33-7,43 (5H, solapamiento m), 7,64 (1H, d a), 8,15 (1H, d), 8,21 (1H, d), 8,71 (1H, s a), 9,12 (1H, s a), 10,1 (1H, s a).
28		<i>N</i> -(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1- <i>p</i> -tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2-ciano fenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida. T _r = 2,56 min; m/z 554 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 2; RMN ¹ H, δ: 1,28 (9H, s), 2,37 (3H, s), 3,33 (3H, s), 4,03 (2H, s), 6,37 (1H, s), 6,79 (1H, dd), 7,32-7,42 (5H, solapamiento m), 7,65 (1H, d), 7,72 (1H, d), 8,04 (1H, d), 8,26 (1H, d), 8,55 (1H, s a), 9,43 (1H, s a), 10,19 (1H, s).
29		<i>N</i> -(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1- <i>p</i> -tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2-clorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida. T _r = 2,65 min; m/z 563/565 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 2; RMN ¹ H, δ: 1,28 (9H, s), 2,37 (3H, s), 3,33 (3H, s), 4,02 (2H, s), 6,37 (1H, s), 6,65 (1H, dd), 7,27-7,35 (4H, solapamiento m), 7,41 (2H, m), 7,56 (1H, d), 7,86 (1H, d), 8,19 (1H, d), 8,46 (1H, s), 9,31 (1H, s), 10,05 (1H, s).
30		<i>N</i> -(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1- <i>p</i> -tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2-trifluorometilfenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida. T _r = 5,27 min; m/z 597 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 1, básico; RMN ¹ H, δ: 1,28 (9H, s), 2,37 (3H, s), 3,32 (3H, s), 4,02 (2H, s), 6,38 (1H, s), 6,72 (1H, dd), 7,31-7,35 (3H, solapamiento m), 7,41 (2H, m), 7,63 (2H, solapamiento m), 8,06 (1H, d), 8,21 (1H, d), 8,49 (1H, s a), 9,47 (1H, s a), 10,13 (1H, s a).

Nº Ej.	Estructura	Nombre y datos analíticos
31		<i>N</i> -(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1- <i>p</i> -tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2-metil sulfonilfenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida. $T_r = 4,64$ min; m/z 607 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 1, básico; RMN ¹ H, δ : 1,28 (9H, s), 2,37 (3H, s), 2,29 (3H, s), 3,35 (4H, s a), 4,03 (2H, s), 6,39 (1H, s), 6,74 (1H, dd), 7,34 (3H, solapamiento m), 7,41 (2H, m), 7,69 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 8,45 (1H, s), 9,56 (1H, s), 10,15 (1H, s).
32		<i>N</i> -(4-(3-bromo-4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1- <i>p</i> -tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)fenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida. $T_r = 5,28$ min; m/z 607/609 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 1 (Básico); RMN ¹ H, δ : 1,27 (9H, s), 2,38 (3H, s), 3,33 (3H, s), 4,02 (2H, s), 6,37 (1H, s), 6,72 (1H, dd), 7,21 (1H, dd), 7,35 (2H, m), 7,41 (2H, m), 7,54 (1H, d), 7,65 (1H, d), 8,03 (1H, d), 8,21 (1H, d), 8,54 (1H, s), 9,15 (1H, s), 10,11 (1H, s).
33		<i>N</i> -(4-(2-bromo-4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1- <i>p</i> -tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)fenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida. $T_r = 5,25$ min; m/z 607/609 (M+H) ⁺ (EN ⁺); Método 1 (Básico); RMN ¹ H, δ : 1,28 (9H, s), 2,37 (3H, s), 3,32 (3H, s), 4,02 (2H, s), 6,37 (1H, s), 6,64 (1H, dd), 7,27 (1H, d), 7,33-7,35 (3H, solapamiento m), 7,40 (2H, m), 7,56 (1H, d), 8,02 (1H, d), 8,19 (1H, d), 8,45 (1H, s), 9,32 (1H, s), 10,10 (1H, s).
34		<i>N</i> -(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1- <i>p</i> -tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-difluorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida. $T_r = 5,30$ min; m/z 565 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 1 (básico); RMN ¹ H, δ : 1,28 (9H, s), 2,39 (3H, s), 3,34 (3H, s), 4,03 (2H, s), 6,39 (1H, s), 6,78 (1H, dd), 7,20 (1H, ddd), 7,34-7,41 (4H, solapamiento m), 7,67 (1H, d), 8,01 (1H, ddd), 7,23 (1H, d), 8,67 (1H, s), 9,21 (1H, s a), 10,16 (1H, s).
35		<i>N</i> -(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1- <i>p</i> -tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-3-cloro-2-fluorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida. $T_r = 5,34$ min; m/z 581 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 1 (Básico); RMN ¹ H, δ : 1,27 (9H, s), 2,38 (3H, s), 3,33 (3H, s), 4,03 (2H, s), 6,38 (1H, s), 6,77 (1H, dd), 7,34-7,42 (5H, solapamiento m), 7,65 (1H, s a), 8,05 (1H, dd), 8,23 (1H, d), 8,87 (1H, s a), 9,21 (1H, s a), 10,16 (1H, s a).
36		<i>N</i> -(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1- <i>p</i> -tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida. $T_r = 2,81$ min; m/z 597/599 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 2; RMN ¹ H, δ : 1,27 (9H, s), 2,38 (3H, s), 3,33 (3H, s), 4,02 (2H, s), 6,39 (1H, s), 6,70 (1H, dd), 7,34-7,42 (5H, solapamiento m), 7,60 (1H, d), 8,18 (1H, d), 8,22 (1H, d), 8,58 (1H, s a), 9,20 (1H, s a), 10,11 (1H, s a).
37		<i>N</i> -(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1- <i>p</i> -tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-3-cloro-2-trifluorometilfenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida. $T_r = 5,47$ min; m/z 631 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 1 (básico); RMN ¹ H, δ : 1,27 (9H, s), 2,38 (3H, s), 3,33 (3H, s), 4,03 (2H, s), 6,39 (1H, s), 6,73 (1H, dd), 7,34-7,42 (5H, solapamiento m), 7,62 (1H, d), 8,23 (1H, d), 8,42 (1H, d), 8,96 (1H, s a), 9,24 (1H, s a), 10,15 (1H, s a).

Nº Ej.	Estructura	Nombre y datos analíticos
38		N-(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-5-cloro-2-fluorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida. $T_r = 2,78$ min; m/z 581 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 2; RMN ¹ H, δ : 1,27 (9H, s), 2,38 (3H, s), 3,33 (3H, s), 4,03 (2H, s), 6,40 (1H, s), 6,76 (1H, dd), 7,35 (2H, m), 7,41 (2H, m), 7,65 (1H, d), 7,69 (1H, d), 7,22 (1H, d), 8,26 (1H, d), 8,84 (1H, s a), 9,29 (1H, s a), 10,15 (1H, s a).
39		N-(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,5-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida. T_r 2,90 min; m/z 597/599 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 2; RMN ¹ H, δ : 1,28 (9H, s), 2,38 (3H, s), 4,03 (2H, s), 3,33 (3H, s), 6,40 (1H, s), 6,70 (1H, dd), 7,34-7,42 (4H, solapamiento m), 7,60 (1H, d), 7,68 (1H, s), 8,22 (1H, d), 8,43 (1H, s), 8,87 (1H, s a), 9,26 (1H, s a), 10,11 (1H, s a).
40		N-(4-(8-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)quinolin-5-iloxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida. $T_r = 2,74$ min; m/z 580 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 2; RMN ¹ H, δ : 1,30 (9H, s), 2,38 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,42 (1H, s), 6,73 (1H, dd), 7,34 (2H, d), 7,42-7,44 (3H, solapamiento m), 7,63-7,66 (2H, solapamiento m), 8,19 (1H, d), 8,26 (1H, dd), 8,58 (1H, d), 8,95 (1H, dd), 9,57 (1H, s a), 10,01 (1H, s a), 10,04 (1H, s a).
41		N-(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida. $T_r = 4,80$ min; m/z 599/601 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 1 (básico); RMN ¹ H, δ : 1,26 (9H, s), 3,33 (3H, s), 4,03 (2H, s), 6,36 (1H, s), 6,71 (1H, dd), 6,91 (2H, m), 7,29 (2H, m), 7,39 (1H, d), 7,61 (1H, d a), 8,19 (1H, d), 8,22 (1H, d), 8,89 (1H, s a), 9,12 (1H, s a), 9,80 (1H, s a), 10,14 (1H, s a).
42		N-(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2-(metilamino)acetamida. $T_r = 1,68$ min; m/z 612 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 2; RMN ¹ H, δ : 1,27 (9H, s), 2,30 (3H, s), 3,29 (2H, s), 3,82 (3H, s), 6,37 (1H, s), 6,72 (1H, dd), 7,10 (2H, m), 7,39 (1H, d), 7,43 (2H, m), 7,62 (1H, s), 8,18 (1H, d), 8,21 (1H, d), 8,87 (1H, s), 9,18 (1H, s), 10,21 (1H, s a).
43		N-(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2-(dimetilamino)acetamida. $T_r = 1,73$ min; m/z 626 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 2; RMN ¹ H, δ : 1,27 (9H, s), 2,26 (6H, s), 3,08 (2H, s), 3,82 (3H, s), 6,37 (1H, s), 6,70 (1H, dd), 7,10 (2H, m), 7,39 (1H, d), 7,43 (2H, m), 7,62 (1H, d), 8,17-8,21 (2H, solapamiento m), 8,86 (1H, s), 9,17 (1H, s), 9,97 (1H, s).
44		N-(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida. $T_r = 5,37$ min; m/z 613/615 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 1 (básico); RMN ¹ H, δ : 1,27 (9H, s), 3,32 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,02 (2H, s), 6,37 (1H, s), 6,71 (1H, dd), 7,10 (2H, m), 7,40 (1H, d), 7,43 (2H, d), 7,60 (1H, d a), 8,19 (1H, d), 8,22 (1H, d), 8,86 (1H, s a), 9,17 (1H, s a), 10,15 (1H, s a).

Nº Ej.	Estructura	Nombre y datos analíticos
45		<i>N</i> -(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2-morfolinoacetamida. $T_r = 2,03$ min; m/z 668 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 2; RMN ¹ H, δ : 1,27 (9H, s), 2,48 (4H, m), 3,15 (2H, s), 3,60 (4H, m), 3,82 (3H, s), 6,38 (1H, s), 6,70 (1H, dd), 7,10 (2H, m), 7,39 (1H, d), 7,44 (2H, m), 7,62 (1H, d), 8,19 (1H, d), 8,21 (1H, d), 8,86 (1H, s), 9,16 (1H, s), 10,07 (1H, s).
46		<i>N</i> -(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2-(dimetilamino)acetamida. $T_r = 1,55$ min; m/z 626/628 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 2; RMN ¹ H, δ : 1,28 (9H, s), 2,27 (6H, s), 3,08 (2H, s), 4,57 (2H, s), 5,31 (1H, s a), 6,40 (1H, s), 6,69 (1H, dd), 7,38 (1H, d), 7,48 (4H, s), 7,62 (1H, d), 8,18 (1H, d), 8,21 (1H, d), 8,87 (1H, s a), 9,24 (1H, s a), 9,95 (1H, s a).
47		<i>N</i> -(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-4-(dimetilamino)butanamida. $T_r = 1,64$ min; m/z 654 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 2; RMN ¹ H, δ : 1,30 (9H, s), 1,69 (2H, tt), 2,13 (6H, s), 2,23 (2H, t), 2,38 (2H, t), 4,58 (2H, s), 5,08 (1H, s a), 6,37 (1H, s), 6,63 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,46-7,51 (4H, solapamiento m), 7,64 (1H, d), 8,13 (1H, d), 8,19 (1H, d), 8,69 (1H, s a), 9,05 (1H, s a), 10,34 (1H, s a).
48		<i>N</i> -(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2-morfolinoacetamida. $T_r = 1,80$ min; m/z 668 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 2; RMN ¹ H, δ : 1,28 (9H, s), 2,48 (4H, m), 3,15 (2H, s), 3,60 (4H, m), 4,58 (2H, d), 5,33 (1H, t), 6,40 (1H, s), 6,70 (1H, dd), 7,39 (1H, d), 7,48 (4H, s), 7,62 (1H, d), 8,19 (1H, d), 8,22 (1H, d), 8,88 (1H, s), 9,25 (1H, s), 10,07 (1H, s).
49		<i>N</i> -(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida. $T_r = 2,33$ min; m/z 611/613 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 2; RMN ¹ H, δ : 1,28 (9H, s), 3,32 (3H, s), 4,02 (2H, s), 4,58 (2H, d), 5,31 (1H, t), 6,40 (1H, s), 6,70 (1H, dd), 7,39 (1H, d), 7,48 (4H, s), 7,60 (1H, dd), 8,18 (1H, d), 8,21 (1H, d), 8,87 (1H, s), 9,23 (1H, s), 10,10 (1H, s).
50		1-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-metilureido)piridin-4-iloxi)fenil)urea. $T_r = 5,53$ min; m/z 582/584 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 1 (básico); RMN ¹ H, δ : 1,28 (9H, s), 2,38 (3H, s), 2,68 (3H, d), 6,39 (1H, s), 5,56 (1H, dd), 6,85 (1H, d a), 7,35-7,42 (5H, solapamiento m), 7,85 (1H, s a), 8,06 (1H, d), 8,17 (1H, d), 8,87 (1H, s a), 9,16 (1H, s a), 9,21 (1H, s a).
51		1-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-hidroxi)fenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-metilureido)piridin-4-iloxi)fenil)urea. $T_r = 4,87$ min; m/z 584/586 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 1 básico; RMN ¹ H, δ : 1,26 (9H, s), 2,68 (3H, d), 6,35 (1H, s), 6,55 (1H, dd), 6,85 (1H, d), 6,89-6,92 (2H, solapamiento m), 7,27-7,29 (2H, solapamiento m), 7,36 (1H, d), 7,86 (1H, s a), 8,08 (1H, d), 8,16 (1H, d), 8,88 (1H, s a), 9,10 (1H, s a), 9,16 (1H, s a), 9,80 (1H, s a).

Nº Ej.	Estructura	Nombre y datos analíticos
52		1-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-hidroxitilfenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-metil ureido)piridin-4-iloxi)fenil)urea. $T_r = 2,07$ min; m/z 598 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 2; RMN ¹ H, δ : 1,28 (1H, s), 2,67 (3H, d), 4,57 (2H, d), 5,31 (1H, t), 6,39 (1H, s), 6,54 (m, 1H), 6,85 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,47 (4H, s), 7,85 (1H, s a), 8,08 (1H, d), 8,18 (1H, d), 8,87 (1H, s), 9,15 (1H, s), 9,23 (1H, s).
53		1-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-hidroxitil-3-metoxi fenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-metilureido)piridin-4-iloxi)fenil)urea. $T_r = 1,97$ min; m/z 628/630 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 1 (básico); RMN ¹ H, δ : 1,28 (9H, s), 2,68 (3H, d), 3,83 (3H, s), 4,54 (2H, s), 6,41 (1H, s), 6,57 (1H, d), 6,84 (1H, d), 7,07-7,12 (2H, solapamiento m), 7,37 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,83 (1H, s a), 8,09 (1H, d), 8,17 (1H, d), 8,92 (1H, s), 9,21 (1H, s a), 9,24 (1H, s).
54		1-(3- <i>tert</i> -butil-1-(3-cloro-4-hidroxitil fenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-metilureido)piridin-4-iloxi)fenil)urea. $T_r = 2,27$ min; m/z 632/634 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 2; RMN ¹ H, δ : 1,28 (9H, s), 2,69 (3H, d), 6,61 (2H, s), 6,40 (1H, s), 6,76 (2H, s a), 7,43 (1H, d), 7,55 (1H, dd), 7,60 (1H, d), 7,62-7,70 (2H, solapamiento m), 8,12-8,16 (2H, solapamiento m), 8,93 (1H, s), 9,35 (1H, s), 9,85 (1H, s a).
55		1-(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-hidroxitil fenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-dicloro fenoxi)piridin-2-il)-3-ciclopropilurea. $T_r = 2,20$ min; m/z 624 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 2; RMN ¹ H, δ : 0,40 (2H, m), 0,63 (2H, m), 1,28 (9H, s), 2,51 (1H, m), 4,57 (2H, s), 5,33 (1H, s), 6,40 (1H, s), 6,56 (1H, dd), 6,94 (1H, s), 6,36 (1H, d), 7,48 (4H, s), 7,88 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,18 (1H, d), 8,87 (1H, s a), 9,02 (1H, s a), 9,24 (1H, s a).
56		1-(3- <i>tert</i> -butil-1-(p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(5-(2-(3-metilureido)piridin-4-iloxi)quinolin-8-il)urea. $T_r = 5,47$ min; m/z 565 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 1 (Básico); RMN ¹ H, δ : 1,30 (9H, s), 2,38 (3H, s), 2,66 (3H, d), 6,42 (1H, s), 6,60 (1H, dd), 6,85 (1H, d), 7,34 (2H, m), 7,39-7,44 (3H, solapamiento m), 7,65 (1H, dd), 7,89 (1H, s a), 8,06 (1H, d), 8,23 (1H, dd), 8,57 (1H, d), 8,95 (1H, dd), 9,07 (1H, s), 9,56 (1H, s), 10,0 (1H, s).
57		1-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(5-(2-(3-metilureido)piridin-4-iloxi)quinolin-8-il)urea. $T_r = 5,35$ min; m/z 581 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 1 (Básico); RMN ¹ H, δ : 1,29 (9H, s), 2,65 (3H, d), 3,82 (3H, s), 6,41 (1H, s), 6,60 (1H, dd), 6,85 (1H, d), 7,09 (2H, m), 7,39-7,46 (3H, solapamiento m), 7,65 (1H, dd), 7,88 (1H, s a), 8,07 (1H, d), 8,23 (1H, dd), 8,58 (1H, d), 8,95 (1H, dd), 9,07 (1H, s), 9,51 (1H, s), 9,99 (1H, s).
58		1-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(8-(2-(3-metilureido)piridin-4-iloxi)quinolin-5-il)urea. $T_r = 4,74$ min; m/z 581 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 1 (Básico); RMN ¹ H, δ : 1,27 (9H, s), 2,65 (3H, d), 3,83 (3H, s), 6,39 (1H, s), 6,45 (1H, dd), 6,71 (1H, s), 7,10 (2H, m), 7,48 (2H, m), 7,58-7,64 (2H, solapamiento m), 7,98-8,05 (3H, solapamiento m), 8,43 (1H, dd), 8,72 (1H, d), 8,84 (1H, dd), 9,03 (1H, s), 9,25 (1H, s).

Nº Ej.	Estructura	Nombre y datos analíticos
59		4-(3- <i>tert</i> -butil-5-(3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-metilureido)piridin-4-il oxifenil)ureido)-1H-pirazol-1-il)benzoato de metilo. $T_r = 5,49$ min; m/z 626/628 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 1 (Básico); RMN ¹ H, δ : 1,29 (9H, s), 2,68 (3H, d), 3,88 (3H, s), 6,45 (1H, s), 6,56 (1H, dd), 6,85 (1H, d), 7,36 (1H, d), 7,75 (2H, m), 7,82 (1H, s a), 8,07-8,14 (4H, solapamiento m), 8,84 (1H, s), 9,18 (1H, s a), 9,36 (1H, s).
60		ácido 4-(3- <i>tert</i> -butil-5-(3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-metilureido)piridin-4-il oxifenil)ureido)-1H-pirazol-1-il)benzoico. $T_r = 3,95$ min; m/z 612/614 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 1 (Básico); RMN ¹ H, δ : 1,29 (9H, s), 2,68 (3H, d), 6,43 (1H, s), 6,55 (1H, dd), 6,84 (1H, d), 7,36 (1H, d), 7,62 (2H, m), 7,89 (1H, s a), 8,01 (2H, m), 8,07 (1H, d), 8,16 (1H, d), 9,16 (1H, s), 9,3 (1H, s a), 9,7 (1H, s a).
61		1-(4-(8-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-hidroximetil)fenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)quinolin-5-iloxi)piridin-2-il)-3-metil urea. $T_r = 5,10$ min; m/z 581 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 1 (Básico); RMN ¹ H, δ : 1,30 (9H, s), 2,65 (3H, d), 4,57 (2H, d), 5,32 (1H, t), 6,43 (1H, s), 6,60 (1H, dd), 6,84 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,45-7,51 (4H, solapamiento m), 7,65 (1H, dd), 7,90 (1H, s a), 8,07 (1H, d), 8,23 (1H, dd), 8,57 (1H, d), 8,95 (1H, dd), 9,08 (1H, s), 9,60 (1H, s), 10,02 (1H, s).
62		1-(4-(5-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-hidroximetil)fenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)quinolin-8-iloxi)piridin-2-il)-3-metil urea. $T_r = 4,59$ min; m/z 581 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 1 (Básico); RMN ¹ H, δ : 1,29 (9H, s), 2,66 (3H, d), 4,59 (2H, d), 5,34 (1H, t), 6,42 (1H, s), 6,45 (1H, dd), 6,71 (1H, d), 7,49-7,55 (4H, solapamiento m), 7,59 (1H, d), 7,64 (1H, dd), 7,98-8,05 (3H, solapamiento m), 8,44 (1H, dd), 8,79 (1H, s), 8,85 (1H, dd), 9,03 (1H, s), 9,26 (1H, s).
63		3-(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-1,1-dimetilurea. $T_r = 5,24$ min; m/z 596/598 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 1 (básico); RMN ¹ H, δ : 1,27 (9H, s), 2,37 (3H, s), 2,88 (6H, s), 6,38 (1H, s), 6,57 (1H, dd), 7,33-7,42 (6H, solapamiento m), 8,12 (1H, d), 8,15 (1H, d), 8,84 (1H, s a), 8,93 (1H, s a), 9,19 (1H, s a).
64		3-(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-1,1-dimetilurea. $T_r = 5,34$ min; m/z 612/614 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 1 (básico); RMN ¹ H, δ : 1,27 (9H, s), 2,89 (6H, s), 3,82 (3H, s), 6,37 (1H, s), 6,58 (1H, dd), 7,10 (2H, m), 7,34 (1H, s), 7,36 (1H, d), 2,43 (2H, m), 8,12 (1H, d), 8,16 (1H, d), 8,84 (1H, s a), 8,94 (1H, s a), 9,16 (1H, s a).
65		1-(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-ciclopropilurea. $T_r = 5,64$ min; m/z 624/626 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 1 (Básico); RMN ¹ H, δ : 0,40 (2H, m), 0,63 (2H, m), 1,27 (9H, s), 2,55 (1H, m), 3,82 (3H, s), 6,37 (1H, s), 6,55 (1H, dd), 6,95 (1H, s), 7,09 (2H, m), 7,36 (1H, d), 7,43 (2H, m), 7,87 (1H, s a), 8,07 (1H, d), 8,17 (1H, d), 8,85 (1H, s), 9,01 (1H, s), 9,16 (1H, s).

Nº Ej.	Estructura	Nombre y datos analíticos
66		<p>1-(4-(4-(3-(3-<i>tert</i>-butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-(2-hidroxietyl)urea. $T_r = 5,18$ min; m/z 628/630 (M+H)⁺, (EN⁺), Método 1 (Básico); RMN ¹H, δ: 1,27 (9H, s), 3,18 (2H, dt), 3,43 (2H, dt), 3,82 (3H, s), 4,73 (1H, t), 6,37 (1H, s), 6,54 (1H, dd), 6,92 (1H, d), 7,10 (2H, m), 7,36 (1H, d), 7,43 (2H, m), 7,98 (1H, s a), 8,08 (1H, d), 8,16 (1H, d), 8,85 (1H, s a), 9,14 (1H, s), 9,15 (1H, s a).</p>
67		<p>1-(4-(4-(3-(3-<i>tert</i>-butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-(2-metoxietyl)urea. $T_r = 5,17$ min; m/z 626/628 (M+H)⁺, (EN⁺), Método 1 (Básico); RMN ¹H, δ: 1,27 (9H, s), 3,24-3,30 (5H, solapamiento m), 3,37 (2H, t), 3,82 (3H, s), 6,37 (1H, s), 6,55 (1H, dd), 6,92 (1H, d), 7,10 (2H, m), 7,36 (1H, d), 7,42 (2H, m), 7,97 (1H, s a), 8,08 (1H, d), 8,17 (1H, d), 8,85 (1H, s), 9,15 (1H, s), 9,16 (1H, s).</p>
68		<p>1-(4-(4-(3-(3-<i>tert</i>-butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-(2-morfolinoetyl)urea. $T_r = 5,43$ min; m/z 697/699 (M+H)⁺, (EN⁺), Método 1 (Básico); RMN ¹H, δ: 1,27 (9H, s), 2,34-2,38 (6H, solapamiento m), 3,23 (2H, td), 3,58 (4H, t), 3,82 (3H, s), 6,37 (1H, s), 6,55 (1H, dd), 6,86 (1H, s a), 7,90 (2H, m), 7,36 (1H, d), 7,43 (2H, m), 8,09 (1H, d), 8,06-8,12 (2H, solapamiento m), 8,86 (1H, s a), 9,16 (1H, s a), 9,20 (1H, s a).</p>
69		<p>1-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-3-(4-(4-(3-(3-<i>tert</i>-butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)urea. $T_r = 5,80$ min; m/z 692/694 (M+H)⁺, (EN⁺), Método 1 (Básico); RMN ¹H, δ: 1,27 (9H, s), 1,88 (2H, solapamiento t), 3,09 (2H, solapamiento de dc), 3,82 (3H, s), 3,98 (2H, t), 6,37 (1H, s), 6,55 (1H, dd), 6,88 (2H, s), 7,10 (2H, m), 7,18 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,43 (2H, m), 7,63 (1H, s), 8,03 (1H, s a), 8,10 (1H, d), 8,17 (1H, d), 8,85 (1H, s), 9,14 (1H, s), 9,15 (1H, s).</p>
70		<p>1-(3-<i>tert</i>-butil-1-(4-hidroxietylfenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-(2-(dimetilamino)etyl)ureido)piridin-4-iloxi)fenil)urea. $T_r = 5,40$ min; m/z 655 (M+H)⁺, (EN⁺), Método 1 (Básico); RMN ¹H, δ: 1,28 (9H, s), 2,18 (6H, s), 2,34 (2H, t), 3,21 (2H, td), 4,58 (2H, d), 5,31 (1H, t), 6,39 (1H, s), 6,54 (1H, dd), 6,94 (1H, d), 7,36 (1H, d), 7,45-7,52 (4H, solapamiento m), 7,85 (1H, s a), 8,07 (1H, d), 8,16 (1H, d), 8,86 (1H, s a), 9,15 (1H, s a), 9,22 (1H, s a).</p>
71		<p>1-(4-(4-(3-(3-<i>tert</i>-butil-1-(4-hidroxietylfenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-(2-morfolinoetyl)urea. $T_r = 1,55$ min; m/z 697/699 (M+H)⁺, (EN⁺), Método 2; RMN ¹H, δ: 1,28 (9H, s), 2,36-2,41 (6H, solapamiento m), 3,24 (2H, dt), 3,58 (4H, t), 4,58 (2H, d), 5,32 (1H, t), 6,39 (1H, s), 6,54 (1H, dd), 6,86 (1H, s a), 7,36 (1H, d), 7,48 (4H, s), 8,06-8,12 (2H, solapamiento m), 8,17 (1H, d), 8,87 (1H, s), 9,20 (1H, s a), 9,23 (1H, s).</p>

Nº Ej.	Estructura	Nombre y datos analíticos
72		<i>N</i> -(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1- <i>p</i> -tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida. $T_r = 5,60$ min; m/z 622/624 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 1 (básico); RMN ¹ H, δ : 1,27 (9H, s), 1,81 (4H, m), 2,38 (3H, s), 3,34 (4H, m), 6,39 (1H, s), 6,59 (1H, dd), 7,35-7,43 (6H, solapamiento m), 8,12 (1H, d), 8,17 (1H, d), 8,76 (1H, s a), 8,87 (1H, s a), 9,22 (1H, s a).
73		1-(3-(1-metilciclohexil)-1- <i>p</i> -tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-metil ureido)piridin-4-iloxi)fenil)urea. $T_r = 5,77$ min; m/z 622/624 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 1 básico; RMN ¹ H, δ : 1,17 (3H, s), 1,30-1,55 (8H, solapamiento m), 1,93-2,05 (2H, solapamiento m), 2,38 (3H, s), 2,68 (3H, d), 6,36 (1H, s), 6,61 (1H, s a), 6,82 (1H, s a), 7,34-7,43 (5H, solapamiento m), 7,78 (1H, s a), 8,10 (1H, d), 8,18 (1H, d), 8,88 (1H, s), 9,24 (1H, s), 9,35 (1H, s a).
74		<i>N</i> -(4-(2,3-dicloro-4-(3-(3-(1-metil ciclohexil)-1- <i>p</i> -tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)fenoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida. $T_r = 5,84$ min; m/z 662/664; (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 1, básico; RMN ¹ H, δ : 1,18 (3H, s), 1,32-1,55 (8H, solapamiento m), 1,85 (4H, s a), 1,94-2,02 (2H, solapamiento m), 2,38 (3H, s), 3,45 (4H, s a), 6,36 (1H, s), 6,98 (1H, s a), 7,11 (1H, s a), 7,35 (2H, d), 7,44 (2H, d), 7,47 (1H, d), 8,22-8,25 (2H, solapamiento m), 8,96 (1H, s), 9,31 (1H, s), 9,74 (1H, s a).
75		<i>N</i> -(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida. $T_r = 4,93$ min; m/z 624/626 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 1 (básico); RMN ¹ H, δ : 1,26 (9H, s), 1,80 (4H, m), 3,34 (4H, m), 6,35 (1H, s), 6,58 (1H, dd), 6,90 (2H, m), 7,29 (2H, m), 7,36 (1H, d), 7,43 (1H, d), 8,12 (1H, d), 8,17 (1H, d), 8,75 (1H, s), 8,88 (1H, s), 9,11 (1H, s), 9,80 (1H, s).
76		<i>N</i> -(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida. $T_r = 5,50$ min; m/z 638/640 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 1 (básico); RMN ¹ H, δ : 1,27 (9H, s), 1,80 (4H, m), 3,34 (4H, m), 3,82 (3H, s), 6,37 (1H, s), 6,59 (1H, dd), 7,10 (2H, m), 7,36 (1H, d), 7,41-7,45 (3H, solapamiento m), 8,12 (1H, d), 8,16 (1H, d), 8,75 (1H, s), 8,85 (1H, s), 9,16 (1H, s).
77		<i>N</i> -(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-hidroximetil fenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida. $T_r = 1,92$ min; m/z 638 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 2; RMN ¹ H, δ : 1,27 (9H, s), 1,48 (4H, m), 3,33 (4H, m), 4,57 (2H, s), 5,34 (1H, s a), 6,39 (1H, s), 6,60 (1H, s a), 7,36 (1H, d), 7,40 (1H, m), 7,48 (4H, s), 8,12 (1H, d), 8,16 (1H, d), 8,79 (1H, s a), 8,87 (1H, s), 9,24 (1H, s).
78		1-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-cloro-3-ciano-4-(2-(3-ciclopropilureido)piridin-4-iloxi)fenil) urea. $T_r = 5,28$ min; m/z 615 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 1 (Básico); RMN ¹ H, δ : 0,41 (2H, m), 0,64 (2H, m), 1,26 (9H, s), 2,55 (1H, m), 3,82 (3H, s), 6,37 (1H, s), 6,69 (1H, dd), 7,08-7,13 (3H, solapamiento m), 7,38-7,44 (3H, solapamiento m), 7,79 (1H, s a), 8,15 (1H, d), 8,44 (1H, d), 8,97 (1H, s), 9,09 (1H, s a), 9,15 (1H, s a).

Nº Ej.	Estructura	Nombre y datos analíticos
79		<i>N</i> -(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-3-cloro-2-ciano fenoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida. $T_r = 2,25$ min; m/z 629 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 2; RMN ¹ H, δ : 1,26 (9H, s), 1,81 (4H, m), 3,35 (4H, m), 3,82 (3H, s), 6,37 (1H, s), 6,73 (1H, dd), 7,10 (2H, m), 7,38 (1H, d), 7,43 (2H, m), 7,56 (1H, d), 8,20 (1H, d), 8,43 (1H, d), 8,89 (1H, s a), 8,96 (1H, s), 9,15 (1H, s).
80		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-hidroxi fenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-dicloro fenoxi)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamida. $T_r = 4,92$ min; m/z 667 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 1 (Básico); RMN ¹ H, δ : 1,26 (9H, s), 1,65 (1H, m), 2,01 (1H, m), 2,14 (6H, s), 2,61 (1H, m), 3,07 (1H, m), 3,28 (1H, m), 3,53 (1H, m), 3,62 (1H, m), 6,35 (1H, s), 6,58 (1H, dd), 6,89 (2H, m), 7,28 (2H, m), 7,35 (1H, d), 7,4 (1H, d), 8,11 (1H, d), 8,16 (1H, d), 8,79 (1H, s), 8,87 (1H, s), 9,11 (1H, s), 9,79 (1H, s).
81		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-dicloro fenoxi)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamida. $T_r = 5,24$ min; m/z 681/683 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 1 (básico); RMN ¹ H, δ : 1,27 (9H, s), 1,65 (1H, m), 2,00 (1H, m), 2,14 (6H, s), 2,61 (1H, m), 3,08 (1H, m), 3,28 (1H, m), 3,52 (1H, m), 3,62 (1H, m), 3,82 (3H, s), 6,37 (1H, s), 6,59 (1H, dd), 7,10 (2H, m), 7,35 (1H, d), 7,24-7,44 (3H, solapamiento m), 8,12 (1H, d), 8,17 (1H, d), 8,76 (1H, s a), 8,14 (1H, s a), 9,16 (1H, s a).
82		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-dicloro fenoxi)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamida. $T_r = 1,30$ min; m/z 681/683 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 2; RMN ¹ H, δ : 1,28 (9H, s), 1,68 (1H, m), 2,05 (1H, m), 2,20 (6H, s), 2,68 (1H, m), 3,13 (1H, m), 3,32 (1H, m), 3,55 (1H, m), 3,65 (1H, m), 3,83 (3H, m), 6,38 (1H, s), 6,60 (1H, dd), 7,10 (2H, m), 7,35 (1H, d), 7,42-7,46 (3H, solapamiento m), 8,13 (1H, d), 8,17 (1H, d), 8,82 (1H, s), 8,86 (1H, s), 9,18 (1H, s).
83		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-hidroxi metilfenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-dicloro fenoxi)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamida. $T_r = 1,40$ min; m/z 681/683 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 2; RMN ¹ H, δ : 1,28 (9H, s), 1,67 (1H, m), 2,03 (1H, m), 2,17 (6H, s), 2,66 (1H, m), 3,10 (1H, m), 3,32 (1H, m), 3,54 (1H, m), 3,64 (1H, m), 4,58 (2H, d), 5,33 (1H, d), 6,40 (1H, s), 6,60 (1H, dd), 7,36 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,50 (4H, s), 8,13 (1H, d), 8,17 (1H, d), 8,81 (1H, s), 8,88 (1H, s), 9,25 (1H, s).
84		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-hidroxi metil-3-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-dicloro fenoxi)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamida. $T_r = 1,38$ min; m/z 711 (M+H) ⁺ , (EN ⁺), Método 2; RMN ¹ H, δ : 1,29 (9H, s), 1,65 (1H, m), 2,05 (1H, m), 2,15 (6H, s), 2,63 (1H, m), 3,07 (1H, m), 3,29 (1H, m), 3,55 (1H, m), 3,63 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,55 (2H, d), 5,16 (1H, t), 6,42 (1H, s), 6,59 (1H, dd), 7,08-7,12 (2H, solapamiento m), 7,35 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,52 (1H, d), 8,13 (1H, d), 8,18 (1H, d), 8,80 (1H, s), 8,92 (1H, s), 9,24 (1H, s).

Nº Ej.	Estructura	Nombre y datos analíticos
85		<i>N</i> -(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida. T_r 5,20 min; m/z 654/656 ($M+H$) ⁺ , (EN^+), Método 1 (básico); RMN ¹ H, δ : 1,27 (9H, s), 1,77 (1H, m), 1,86 (1H, m), 3,26 (1H, m), 3,43 (3H, solapamiento m), 3,83 (3H, s), 4,25 (1H, s a), 4,93 (1H, s a), 6,37 (1H, s), 6,58 (1H, dd), 7,10 (2H, m), 7,36 (1H, d), 7,24-7,44 (3H, solapamiento m), 8,12 (1H, d), 8,16 (1H, d), 8,79 (1H, s a), 8,85 (1H, s a), 9,16 (1H, s a).
86		<i>N</i> -(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2,2-dimetilpirrolidin-1-carboxamida. T_r = 5,72 min; m/z 666/668 ($M+H$) ⁺ , (EN^+), Método 1 (Básico); RMN ¹ H, δ : 1,27 (9H, s), 1,35 (6H, s), 1,71-1,81 (4H, solapamiento m), 3,52 (2H, t), 3,82 (3H, s), 6,37 (1H, s), 6,48 (1H, dd), 7,10 (2H, m), 7,35 (1H, d), 7,43 (2H, m), 7,46 (1H, d), 8,10 (1H, d), 8,16 (1H, d), 8,38 (1H, s a), 8,84 (1H, s), 9,15 (1H, s).
87		<i>N</i> -(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-4-(dimetilamino)piperidin-1-carboxamida. T_r = 5,55 min; m/z 695/697 ($M+H$) ⁺ , (EN^+), Método 1 (Básico); RMN ¹ H, δ : 1,22 (2H, m), 1,27 (9H, s), 1,71 (2H, m), 2,15 (6H, s), 2,23 (1H, m), 2,74 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,09 (2H, m), 6,37 (1H, s), 6,56 (1H, dd), 7,10 (2H, m), 7,34 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,43 (2H, m), 8,12 (1H, d), 8,16 (1H, d), 8,85 (1H, s), 9,16 (1H, s), 9,23 (1H, s).
88		<i>N</i> -(4-(6-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-difluorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida. T_r = 5,25 min; m/z 565 ($M+H$) ⁺ , (EN^+), Método 1 básico; RMN ¹ H, δ : 1,25 (9H, s), 2,33 (3H, s), 3,33 (3H, s), 4,04 (2H, s), 6,31 (1H, s), 6,72 (1H, dd), 7,24-7,34 (4H, solapamiento m), 7,43 (1H, dd), 7,78 (1H, d), 8,00 (1H, ddd), 8,25 (1H, d), 8,75 (1H, s), 8,80 (1H, d), 10,26 (1H, s).
Ejemplos de pirimidina		
89		<i>N</i> -(6-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)pirimidin-4-il)-2-metoxiacetamida. T_r = 5,32 min; m/z 598/600 ($M+H$) ⁺ , (EN^+), Método 1 (Básico); RMN ¹ H, δ : 1,27 (9H, s), 2,38 (3H, s), 3,35 (3H, s), 4,12 (2H, s), 6,39 (1H, s), 7,33-7,45 (5H, solapamiento m), 7,66 (1H, d), 8,10 (1H, d), 8,50 (1H, d), 8,84 (1H, s a), 9,17 (1H, s a), 10,80 (1H, s a).
90		<i>N</i> -(4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)pirimidin-2-il)-2-metoxiacetamida. T_r = 5,25 min; m/z 598/600 ($M+H$) ⁺ , (EN^+), Método 1 (Básico); RMN ¹ H, δ : 1,27 (9H, s), 2,38 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,90 (2H, s), 6,38 (1H, s), 6,89 (1H, d), 7,33-7,44 (5H, solapamiento m), 8,15 (1H, d), 8,55 (1H, d), 8,84 (1H, s a), 9,17 (1H, s a), 10,42 (1H, s a).
91		<i>N</i> -(6-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)pirimidin-4-il)-2-metoxiacetamida. T_r = 5,22 min; m/z 614/616 ($M+H$) ⁺ , (EN^+), Método 1 (Básico); RMN ¹ H, δ : 1,27 (9H, s), 3,35 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,12 (2H, s), 6,37 (1H, s), 7,10 (2H, m), 7,39 (1H, d), 7,43 (2H, m), 7,66 (1H, d), 8,10 (1H, d), 8,50 (1H, d), 8,83 (1H, s a), 9,12 (1H, s a), 10,79 (1H, s a).

Nº Ej.	Estructura	Nombre y datos analíticos
92		<p><i>N</i>-(6-(4-(3-(3-<i>tert</i>-butil-1-(3-hidroximetil fenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-dicloro fenoxi)pirimidin-4-il)-2-metoxiacetamida. $T_r = 2,32$ min; m/z 614/616 (M+H)⁺, (EN⁺), Método 2; RMN ¹H, δ: 1,28 (9H, s), 3,35 (3H, s), 4,12 (2H, s), 4,59 (2H, d), 5,34 (1H, t), 6,39 (1H, s), 7,34-7,41 (3H, solapamiento m), 7,47-7,52 (2H, solapamiento m), 7,66 (1H, d), 7,89 (1H, d), 8,50 (1H, d), 8,82 (1H, s), 9,20 (1H, s), 10,77 (1H, s).</p>
93		<p><i>N</i>-(6-(4-(3-(3-<i>tert</i>-butil-1-(4-hidroximetil fenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-dicloro fenoxi)pirimidin-4-il)-2-metoxiacetamida. $T_r = 5,07$ min; m/z 614/616 (M+H)⁺, (EN⁺), Método 1 (Básico); RMN ¹H, δ: 1,28 (9H, s), 3,35 (3H, s), 4,12 (2H, s), 4,57 (2H, d), 5,33 (1H, t), 6,39 (1H, s), 7,39 (1H, d), 7,48 (4H, s a), 7,66 (1H, d), 8,10 (1H, d), 8,50 (1H, d), 8,85 (1H, s), 9,21 (1H, s), 10,80 (1H, s).</p>
94		<p><i>N</i>-(4-(4-(3-(3-<i>tert</i>-butil-1-(4-hidroximetil fenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-dicloro fenoxi)pirimidin-2-il)-2-metoxiacetamida. $T_r = 4,97$ min; m/z 614/616 (M+H)⁺, (EN⁺), Método 1 (Básico); RMN ¹H, δ: 1,28 (9H, s), 3,16 (3H, s), 3,90 (2H, s), 4,57 (2H, s), 6,39 (1H, s), 6,89 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,47 (4H, s), 8,15 (1H, d), 8,55 (1H, d), 8,86 (1H, s), 9,12 (1H, s), 10,43 (1H, s).</p>
95		<p>1-(3-<i>tert</i>-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(6-(3-metilureido)pirimidin-4-iloxi)fenil)urea. $T_r = 5,20$ min; m/z 583/585 (M+H)⁺, (EN⁺), Método 1 (Básico); RMN ¹H, δ: 1,27 (9H, s), 2,37 (3H, s), 2,69 (3H, d), 6,38 (1H, s), 7,17-7,23 (2H, solapamiento m), 7,33-7,38 (3H, solapamiento m), 7,41 (2H, m), 8,09 (1H, d), 8,36 (1H, d), 8,84 (1H, s a), 9,18 (1H, s a), 9,71 (1H, s).</p>
96		<p>1-(3-<i>tert</i>-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-metilureido)pirimidin-4-iloxi)fenil)urea. $T_r = 5,42$ min; m/z 583/585 (M+H)⁺, (EN⁺), Método 1 (Básico); RMN ¹H, δ: 1,27 (9H, s), 2,38 (3H, s), 2,48 (3H, d), 6,38 (1H, s), 6,78 (1H, d), 7,34 (2H, m), 7,41 (2H, m), 7,46 (1H, d), 8,09-8,17 (2H, solapamiento m), 8,48 (1H, d), 8,89 (1H, s), 9,16 (1H, s), 9,79 (1H, s).</p>
97		<p>1-(3-<i>tert</i>-butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(6-(3-metil ureido)pirimidin-4-iloxi)fenil) urea. $T_r = 5,09$ min; m/z 599/601 (M+H)⁺, (EN⁺), Método 1 (Básico); RMN ¹H, δ: 1,27 (9H, s), 2,70 (3H, d), 3,82 (3H, s), 6,37 (1H, s), 7,10 (2H, m), 7,16-7,23 (2H, solapamiento m), 7,36 (1H, d), 7,43 (2H, m), 8,09 (1H, d), 8,36 (1H, d), 8,82 (1H, s a), 9,12 (1H, s a), 9,71 (1H, s a).</p>
98		<p>1-(3-<i>tert</i>-butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-metil ureido)pirimidin-4-iloxi)fenil) urea. $T_r = 2,47$ min; m/z 599/601 (M+H)⁺, (EN⁺), Método 2; RMN ¹H, δ: 1,27 (9H, s), 2,48 (3H, d), 3,82 (3H, s), 6,37 (1H, s), 6,78 (1H, d), 7,09 (2H, m), 7,43 (2H, m), 7,46 (1H, d), 8,09-8,14 (2H, solapamiento m), 8,48 (1H, d), 8,88 (1H, s), 9,12 (1H, s), 9,79 (1H, s).</p>

Nº Ej.	Estructura	Nombre y datos analíticos
99		1-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(6-(3-metil ureido)pirimidin-4-iloxi)fenil)urea. $T_r = 4,89$ min; m/z 599/601 ($M+H$) ⁺ , (EN^+), Método 1 (Básico); RMN ¹ H, δ : 1,28 (9H, s), 2,69 (3H, d), 4,57 (2H, d), 5,33 (1H, t), 6,39 (1H, s), 7,16-7,23 (2H, solapamiento m), 7,36 (1H, d), 7,48 (4H, s a), 8,08 (1H, d), 8,36 (1H, d), 8,84 (1H, s), 9,20 (1H, s), 9,70 (1H, s).
100		1-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(6-(3-(2-(dimetilamino)etil)ureido)pirimidin-4-iloxi)fenil)urea. $T_r = 5,27$ min; m/z 656/658 ($M+H$) ⁺ , (EN^+), Método 1 (Básico); RMN ¹ H, δ : 1,27 (9H, s), 2,16 (6H, s), 2,33 (2H, t), 3,21 (2H, td), 3,82 (3H, s), 6,37 (1H, s), 7,10 (2H, m), 7,22-7,31 (2H, solapamiento m), 7,35 (1H, d), 7,43 (2H, m), 8,09 (1H, m), 8,35 (1H, d), 8,83 (1H, s a), 9,12 (1H, s a), 9,68 (1H, s a).
101		1-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(6-(3-(2-(dimetilamino)etil)ureido)pirimidin-4-iloxi)fenil)urea. $T_r = 5,15$ min; m/z 656/658 ($M+H$) ⁺ , (EN^+), Método 1 (Básico); RMN ¹ H, δ : 1,28 (9H, s), 2,17 (6H, s), 2,33 (2H, t), 3,22 (2H, dt), 4,77 (2H, d), 5,33 (1H, t), 6,39 (1H, s), 7,23-7,30 (2H, m), 7,36 (1H, d), 7,48 (4H, s a), 8,09 (1H, d), 8,34 (1H, d), 8,84 (1H, s a), 9,19 (1H, s a), 9,68 (1H, s a).
Ejemplo unido a metoxi éter		
102		1-(4-((4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)metil)piridin-2-il)-3-metilurea. $T_r = 5,39$ min; m/z 596/598 ($M+H$) ⁺ , (EN^+), Método 1 (Básico); RMN ¹ H, δ : 1,26 (9H, s), 2,37 (3H, s), 2,73 (3H, d), 5,23 (2H, s), 6,34 (1H, s), 6,96 (1H, dd), 7,17 (1H, d), 7,32-7,40 (5H, solapamiento m), 7,84 (1H, d), 8,10 (1H, s a), 8,18 (1H, d), 8,61 (1H, s), 8,96 (1H, s), 9,35 (1H, s).

Ensayos Biológicos: Métodos Experimentales y Resultados

Ensayo de Inhibición de Enzimas

5 Las actividades inhibitoras de enzimas de compuestos desvelados en el presente documento se determinaron por transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) usando péptidos sintéticos marcados con fluoróforos tanto donantes como aceptores (Z-LYTE, Invitrogen Ltd., Paisley, Reino Unido). Se diluyó MAPK γ p38 (MAPK12:Invitrogen) en tampón HEPES, se mezcló con el compuesto de ensayo a las concentraciones finales deseadas y se incubó durante 2 h a TA. Se añadieron el péptido de FRET (2 μ M) y ATP (100 μ M) a la mezcla de enzima/compuesto y se incubó durante 1 h. Se añadió reactivo de revelado (proteasa) durante 1 h antes de la detección en un lector de microplacas de fluorescencia (Varioskan® Flash, ThermoFisher Scientific). La proteasa específica de sitio escinde solamente péptido no fosforilado y elimina la señal de FRET. Se calcularon los niveles de fosforilación de cada reacción usando la relación de emisión de coumarina (donante) sobre emisión de fluoresceína (aceptor) para la que relaciones altas indican alta fosforilación y relaciones bajas indican bajos niveles de fosforilación. El porcentaje de inhibición de cada reacción se calculó en relación con el control no inhibido y después se calculó la concentración inhibitora al 50 % (valor CI_{50}) a partir de la curva de concentración-respuesta.

20 Para la isoforma MAPK α p38 (MAPK14: Invitrogen), se evaluó la actividad enzimática de forma indirecta determinando el nivel de activación/fosforilación de la molécula corriente abajo, MAPKAP-K2. La proteína MAPK α p38 se mezcló con el compuesto de ensayo durante 2 h a TA. Después se añadieron la diana inactiva de p38 α MAPKAP-K2 (Invitrogen) y péptido de FRET (2 μ M), que es una diana de fosforilación para MAPKAP-K2, y ATP (10 μ M) a la mezcla de enzimas/compuesto y se incubó la mezcla resultante durante 1 h. Después se añadió reactivo de revelado y la mezcla se incubó durante 1 h antes de completar el protocolo de ensayo con detección por fluorescencia.

25

Ensayos de Potencia Celular:

Liberación de TNF α / IL-8 inducida por LPS en células d-U937

5 Las células U937, una línea celular monocítica humana, se diferenciaron en células de tipo macrófago por incubación con acetato de forbol miristato (PMA; 100 ng/ml) durante 48 a 72 h. Las células se preincubaron con concentraciones finales de compuesto de ensayo durante 2 h y después se estimularon con LPS 0,1 μ g/ml (de *E. coli*: O111:B4, Sigma) durante 4 h. El sobrenadante se recogió para determinar las concentraciones de TNF α e IL-8 por ELISA de tipo sándwich (Duo-set, R&D systems). La inhibición de la producción de TNF α se calculó como un porcentaje de la conseguida por BIRB796 10 μ g/ml a cada concentración del compuesto de ensayo por comparación frente al control de vehículo. La concentración eficaz al 50 % relativa (CER₅₀) se determinó a partir de la curva de concentración-respuesta resultante. La inhibición de la producción de IL-8 se calculó a cada concentración del compuesto de ensayo por comparación con el control de vehículo. La concentración inhibidora al 50 % (CI₅₀) se determinó a partir de la curva de concentración-respuesta resultante.

Liberación de TNF α inducida por LPS en células THP-1

20 Se estimularon células THP-1, una línea celular monocítica humana, con LPS 3 μ g/ml (de *E. Coli*; 0111:B4, Sigma) durante 4 h y el sobrenadante se recogió para determinar la concentración de TNF α por ELISA de tipo sándwich (Duo-set, R&D systems). La inhibición de la producción de TNF α se calculó a cada concentración por comparación con el control de vehículo. La concentración inhibidora al 50 % (CI₅₀) se determinó a partir de la curva de concentración-respuesta resultante.

Inducción de ICAM-1 inducida por Poli I:C en células BEAS2B

25 Se transfectó Poli I:C (1 μ g/ml) (Invivogene Ltd., San Diego, CA) a células BEAS2B (células epiteliales bronquiales humanas, ATCC) con Oligofectamine (Invitrogen, Carlsbad, CA). Las células se preincubaron con concentraciones finales de compuestos de ensayo durante 2 h y se determinó el nivel de expresión de ICAM1 en la superficie celular por ELISA basado en células. En un punto temporal 18 h después de la transfección de poli I:C, las células se fijaron con formaldehído 4 % en PBS y después se inactivó la peroxidasa endógena mediante la adición de azida sódica 0,1 % y peróxido de hidrógeno 1 %. Las células se lavaron con tampón de lavado (Tween 0,1 % en PBS: PBS-Tween) y después de bloquear los pocillos con leche al 5 % en PBS-Tween durante 1 h, las células se incubaron con anticuerpo anti ICAM-1 humano (Cell Signaling Technology, Danvers, MA) en BSA PBS 1 % durante una noche a 4 °C. Las células se lavaron con PBS-Tween y se incubaron con el anticuerpo secundario (IgG anti conejo conjugado con HRP, Dako Ltd., Glostrup, Dinamarca). La señal de ICAM-1 se detectó añadiendo sustrato y leyendo la absorbancia a 450 nm frente a una longitud de referencia de 655 nm usando un espectrofotómetro. Las células se lavaron después con PBS-Tween y se determinaron los números de células totales en cada pocillo leyendo la absorbancia a 595 nm después de tinción con Violeta Crystal y elución por solución de SDS 1 %. Las lecturas de DO 450-655 medidas se corrigieron con respecto al número de células dividiendo por la lectura de DO595 en cada pocillo. Se calculó la inhibición de la expresión de ICAM-1 a cada concentración de compuesto de ensayo por comparación con el control de vehículo. Se determinó la concentración inhibidora al 50 % (CI₅₀) a partir de la curva de concentración-respuesta resultante.

Ensayo de Viabilidad Celular: Ensayo de MTT

45 Se preincubaron células U937 diferenciadas con cada compuesto de ensayo en dos protocolos: el primero durante 4 h en FCS 5 % y el segundo en FCS 10 % durante 24 h. El sobrenadante se reemplazó con 200 μ l de medio nuevo y se añadieron 10 μ l de solución madre MTT (5 mg/ml) a cada pocillo. Después de incubar durante 1 h se retiraron los medios, se añadieron 200 μ l de DMSO a cada pocillo y las placas se agitaron ligeramente durante 1 h antes de leer la absorbancia a 550 nm. Se calculó el porcentaje de pérdida de viabilidad celular para cada pocillo en relación con el tratamiento de vehículo (DMSO 0,5 %). En consecuencia se presenta en una tabla un aumento aparente de la viabilidad celular para el tratamiento farmacológico en relación con el vehículo como un porcentaje negativo.

55 Los perfiles *in vitro* de los ejemplos de compuestos desvelados en el presente documento, como se determina usando los protocolos descritos anteriormente, se presentan a continuación (Tabla 3).

Tabla 3: Perfiles *In Vitro* de ejemplos de compuestos de ensayo

Comp. De ensayo	Inhibición Enzimática		Perfiles Celulares					
			LPS/TNF α		LPS / IL-8	PoliIC / ICAM1	Ensayo de MTT (Viabilidad)	
	CI ₅₀		CI ₅₀ THP-1	CER ₅₀ d-U937	d-U937	CI ₅₀ BEAS2B	4 h	24 h
Ex. N°	p38 α	p38 γ					d-U937	
1	105,4	40,5	0,9	2,3	9,6	8,8	1,7	76,1
2	37,7	366,0	5,3	29,4	174,5	427,2	-3,1	32,7

ES 2 532 764 T3

Comp. De ensayo	Inhibición Enzimática		Perfiles Celulares					Ensayo de MTT (Viabilidad)	
			LPS/TNF α		LPS / IL-8	PolIIC / ICAM1	Ensayo de MTT (Viabilidad)		
	CI ₅₀		CI ₅₀ THP-1	CER ₅₀ d-U937	d-U937	CI ₅₀ BEAS2B		4 h	24 h
Ex. N°	p38 α	p38 γ					d-U937		
3	5,1	175,1	1,0	1,1	41,2	24,4	3,4	22,9	
4	4,5	237,9	0,2	0,1	0,1	1,1	-24,1	64,5	
5	18,7	1358	1,4	0,4	50,6	21,9	-3,5	18,7	
6	6,7	57,9	1,6	0,1	3,9	7,2	-21,3	-14,6	
7	1,3	36,6	111,3	112,1	124,2	149,5	-2,0	64,5	
8	7,6	17,2	0,5	0,9	4,7	2,4	-7,0	85,6	
9	19,1	67,2	1,0	0,2	0,8	0,3	-26,8	65,3	
10	36,7	184,0	0,4	0,8	1,2	1,7	-18,7	17,0	
11	15,9	38,7	0,7	0,8	4,5	1,8	-1,3	42,0	
12	24,7	57,2	1,6	1,7	0,2	2,7	5,0	24,1	
13	11,2	21,7	1,7	2,1	1,3	2,1	-6,4	63,9	
14	17,0	33,1	6,1	40,8	70,2	32,2	-7,9	49,6	
15	15,7	106,7	19,9	83,8	162,5	31,2	-12,2	12,4	
16	36,7	1445	> 1686	876,3	4956	>1686	-8,1	-21,3	
17	54,2	>16420	>1642	16233	17051	>1642	-11,5	4,0	
18	29,4	>16340	4,7	6,7	48,4	342,6	39,5	-4,6	
19	18,5	4371,5	12,3	25,6	837,1	23,7	-13,5	6,9	
20	30,7	>15337	45,2	69,5	1060	16,5	-19,1	9,6	
21	81,5	>17301	1768	163,8	12874	>1730	14,5	-12,0	
22	7,6	20,6	1,1	1,5	33,8	4,9	-20,9	85,2	
23	15,7	47,9	2,2	0,3	11,9	2,0	-37,1	-24,5	
24	5,7	46,3	1,7	1,7	1,1	10,5	-17,7	39,5	
25	10,7	139,2	1,7	1,2	2,5	10,8	-3,5	58,6	
26	29,0	2860	97,2	170,9	266,4	>155,5	10,5	-4,3	
27	18,8	110,8	0,6	0,5	3,3	6,3	7,2	54,9	
28	48,3	30,1	3,2	2,7	7,0	11,6	-3,8	71,0	
29	46,1	46,1	2,2	0,8	17,9	77,0	-0,7	30,8	
30	163,7	152,5	1,3	2,5	6,5	6,9	3,3	61,6	
31	153,5	289,6	143,4	175,7	263,7	108,1	1,1	49,3	
32	42,9	148,5	1,3	0,6	29,1	6,5	17,2	65,3	
33	25,3	59,7	1,5	6,4	4,8	3,0	-12,6	68,9	
34	134,5	24,0	0,4	0,3	2,2	2,5	2,4	82,1	
35	24,7	134,5	0,6	0,5	2,8	1,5	-0,2	73,1	
36	18,4	379,7	2,2	0,7	3,4	1,9	-11,2	68,8	
37	102,3	159,0	1,8	1,9	6,9	4,0	-0,4	24,7	
38	63,0	35,9	3,7	54,1	160,4	24,8	0,6	64,1	
39	11,5	3470	9,6	27,0	108,2	109,0	6,5	-3,0	
40	0,3	189,4	0,7	1,6	2,0	16,6	-10,7	28,4	
41	54,9	46,5	0,3	0,2	1,6	1,4	-24,0	76,5	
42	14,6	28,0	0,7	1,3	1,1	3,1	-4,4	67,9	
43	27,5	78,1	0,4	0,9	1,3	2,3	-18,7	79,1	
44	7,9	48,4	1,8	2,2	20,7	0,9	-25,9	87,1	
45	27,4	84,7	0,8	0,7	1,0	9,0	-4,8	56,2	
46	20,9	38,7	0,3	0,9	1,1	2,4	-12,6	82,7	
47	2,2	5,9	0,5	1,6	8,2	6,4	-42,5	85,0	
48	6,3	22,4	0,4	1,1	5,1	2,2	12,5	84,1	
49	16,5	36,0	1,2	0,7	2,2	1,5	-4,8	92,2	
50	41,2	59,2	1,3	0,2	0,6	1,1	-5,4	35,9	
51	34,2	174,3	0,7	1,2	6,8	0,7	-17,3	57,3	
52	16,8	32,1	1,0	0,5	1,9	2,4	-43,8	8,1	
53	46,9	35,8	1,8	1,3	7,7	2,2	-1,1	87,8	
54	87,7	52,8	2,2	0,3	3,2	2,5	-34,9	71,2	
55	50,1	200,1	4,8	1,0	3,1	1,7	-15,0	49,2	
56	52,4	193,9	8,6	0,9	4,6	12,3	-25,5	-28,0	
57	47,3	166,6	14,9	2,3	3,0	141,8	-23,6	-56,2	
58	34,1	175,7	2,2	2,1	3,3	13,2	-12,4	-29,0	
59	125,1	198,2	2,0	1,6	1,9	0,9	-24,8	0,0	
60	10,3	12,9	22,7	9,2	23,5	>163,3	-15,4	-52,4	

ES 2 532 764 T3

Comp. De ensayo	Inhibición Enzimática		Perfiles Celulares					
			LPS/TNF α		LPS / IL-8	PolIIC / ICAM1	Ensayo de MTT (Viabilidad)	
	CI ₅₀		CI ₅₀ THP-1	CER ₅₀ d-U937	d-U937	CI ₅₀ BEAS2B	4 h	24 h
Ex. N°	p38 α	p38 γ					d-U937	
61	32,7	94,0	2,5	181,5	234,7	11,4	-31,9	-12,9
62	37,2	135,3	7,1	17,6	25,8	70,8	-13,4	-22,9
63	28,9	140,0	0,5	0,3	11,4	3,0	-29,7	51,6
64	13,3	58,0	0,4	0,3	15,1	1,5	-37,2	37,2
65	37,7	121,7	2,7	2,0	3,8	17,5	-4,7	20,2
66	21,6	45,0	1,1	0,3	4,9	5,5	15,0	90,3
67	27,9	67,8	1,2	1,7	5,8	2,0	-11,4	40,9
68	18,2	137,3	1,4	0,2	10,3	3,3	11,3	73,3
69	15,2	68,3	1,4	0,6	4,2	22,2	8,8	75,5
70	3,5	30,1	2,4	1,5	5,7	10,1	6,1	94,1
71	19,4	60,4	0,7	1,1	1,4	1,9	-20,5	84,3
72	41,3	315,3	0,6	1,9	0,2	7,5	-13,7	26,9
73	150,9	242,6	12,8	1,7	1,9	1303	-27,3	12,3
74	327,7	743,6	11,5	0,5	2,7	4,6	1,2	5,5
75	147,2	181,3	0,4	1,3	1,7	0,3	-33,7	6,6
76	21,0	134,5	0,6	0,9	0,8	0,3	-25,5	27,2
77	18,4	24,3	0,4	0,2	0,4	2,5	-8,8	53,3
78	84,6	96,2	1,4	1,6	2,2	2,2	1,0	20,9
79	32,3	36,6	0,5	0,4	6,6	1,3	-13,9	23,2
80	12,3	59,3	0,6	0,8	3,6	2,3	-3,0	15,7
81	7,7	58,5	1,1	0,8	4,9	14,0	-8,7	33,3
82	14,1	33,6	0,3	1,8	4,6	2,1	-13,2	20,5
83	6,7	19,8	0,7	1,7	34,0	2,4	-9,9	34,3
84	13,8	27,0	1,2	1,4	9,6	2,6	3,2	56,7
85	12,8	27,2	0,3	1,1	5,4	0,6	-25,1	58,6
86	137,6	436,1	0,8	2,7	2,6	8,0	-5,1	26,7
87	14,5	16,9	1,0	1,7	2,1	1,0	7,1	39,3
88	2086	>17731	988,8	27,0	>1773	1691	12,3	10,0
89	58,8	175,3	1,7	0,3	13,4	1,8	-49,9	-7,5
90	45,4	126,5	1,3	1,3	2,3	6,8	-26,8	-0,5
91	58,3	162,3	1,6	1,2	5,9	2,9	-47,2	6,9
92	25,8	164,8	14,2	0,9	9,9	1,9	-14,4	81,0
93	8,9	159,7	0,8	1,3	19,2	0,5	-1,4	91,5
94	17,0	123,0	1,0	0,6	21,6	8,9	2,3	76,6
95	29,9	171,8	1,6	0,2	0,2	1,1	-38,0	22,5
96	21,2	152,2	2,6	0,2	1,9	30,0	-16,1	-13,4
97	33,2	203,1	1,4	0,1	0,1	1,2	-27,2	32,9
98	32,5	101,3	1,4	1,9	2,7	4,1	-25,9	-29,3
99	23,9	145,3	1,1	1,0	6,9	3,2	3,7	92,4
100	5,3	59,4	0,7	0,3	12,9	2,0	-43,0	17,2
101	5,6	57,7	10,4	1,1	3,1	5,2	2,8	73,9
102	44,1	140,4	3,5	4,7	4,8	25,4	-14,1	8,8

Acumulación de neutrófilos inducida por LPS en ratones

5 Se dosificó a ratones Balb/c sin ayuno por la vía intratraqueal bien con vehículo o bien con la sustancia de ensayo en los momentos indicados (dentro del intervalo de 2-8 h) antes de la estimulación de la respuesta inflamatoria por aplicación de una exposición a LPS. A T = 0, los ratones se colocaron en una cámara de exposición y se expusieron a LPS. Después de otras 8 h se anestesió a los animales, se canularon sus tráqueas y se extrajo BALF infundiendo y después retirando de sus pulmones 1,0 ml de PBS a través del catéter traqueal. Se midieron los recuentos de glóbulos blancos totales y diferenciales en las muestras de BALF usando un hemocitómetro Neubaur. Se prepararon frotis de Cytospin de las muestras de BALF mediante centrifugación a 200 rpm durante 5 min a TA y se tiñó usando un sistema de tinción DiffQuik (Dade Behring). Las células se contaron usando microscopía con aceite de inmersión.

15 Se descubrió que el tratamiento de ratones con el compuesto del Ejemplo 9 producía una inhibición dependiente de dosis de la acumulación de neutrófilos en el BALF cuando se administraba 2 h antes de la exposición a LPS. Además, los efectos del tratamiento fueron sostenidos y aún eran detectables cuando el compuesto se dosificaba 8 h antes de la exposición a endotoxina (Tabla 4).

Tabla 4: Los efectos del tratamiento con el Compuesto del Ejemplo 9 en neutrofilia de las vías respiratorias inducida por LPS en ratones.

Tratamiento con el Compuesto del Ejemplo 9 (mg/ml)	Números de neutrófilos en BAL x10 ⁵ /ml (% de inhibición)	
	2 h pre-dosis	8 h pre-dosis
Vehículo	16,88 ± 2,40 (0)	-
0,05	14,98 ± 2,25 (11)	-
0,2	8,75 ± 1,38 (48)	13,44 ± 2,03 (20)
1,0	5,80 ± 1,18 (66)	-

De forma similar, el tratamiento de ratones con los compuestos de los Ejemplos 24, 75, 76, 80 y 91 también mostró efectos inhibidores frente al flujo de entrada de neutrófilos en el BALF cuando se dosificaron 8 h antes del estímulo inflamatorio. Los efectos del tratamiento con el compuesto del Ejemplo 91 (Tabla 5) y el compuesto del Ejemplo 75 (Tabla 6) fueron particularmente notables.

Tabla 5: Los efectos del tratamiento con los Compuestos de los Ejemplos 24, 80 y 91 en neutrofilia de las vías respiratorias inducida por LPS en ratones

Tratamiento con el Compuesto del Ejemplo (0,2 mg/ml)	Números de neutrófilos en in BAL x10 ⁵ /ml 8 h pre-dosis	% de inhibición de flujo de entrada
Vehículo	17,29 ± 2,65	-
24	15,71 ± 2,48	9
80	15,22 ± 2,34	12
91	11,67 ± 2,07	33

Tabla 6: Los efectos del tratamiento con los Compuestos de los Ejemplos 75 y 76 en neutrofilia de las vías respiratorias inducida por LPS en ratones

Tratamiento con el Compuesto del Ejemplo (0,2 mg/ml)	Números de neutrófilos en BAL x10 ⁵ /ml 8 h pre-dosis	% de inhibición del flujo de entrada
Vehículo	14,03 ± 2,33	0
75	10,87 ± 2,13	23
76	12,94 ± 2,41	8

Modelos de Humo de Cigarrillos

Se expuso a ratones A/J (machos, 5 semanas de edad) a humo de cigarrillos (humo de cigarrillos 4 %, diluido con aires) durante 30 min/día durante 11 días usando un sistema de Experimento de Inhalación de Humo de Tabaco para animales pequeños (Modelo SIS-CS; Sibata Scientific Technology, Tokio, Japón). Se administraron sustancias de ensayo por vía intranasal (35 µl de solución en DM-SO/PBS 50 %) dos veces al día durante 3 días después de la exposición a humo de cigarrillos final. A las 12 h después de la última dosificación, se anestesió a cada uno de los animales, se canuló la tráquea y se recogió el fluido de lavado broncoalveolar (BALF). Se determinaron los números de macrófagos y neutrófilos alveolares por análisis de FACS (EPICS® ALTRA II, Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA, Estados Unidos) usando anticuerpo anti MOMA2 de ratón (macrófagos) o anticuerpo anti 7/4 de ratón (neutrófilos).

Los datos para los números de células se muestran como la media ± ETM. Se ha indicado que el modelo de humo de cigarrillos usado para este estudio es un sistema refractario a corticosteroides, (Medicherla S. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2008, 324(3):921-9) y se ha confirmado que el propionato de fluticasona no inhibía la acumulación de neutrófilos o macrófagos en las vías respiratorias a 1,75 µg/ratón (35 µl, bid, i.n.), la misma dosis que producía >80 % de inhibición de la acumulación de neutrófilos inducida por LPS.

Se descubrió que el tratamiento de ratones con el compuesto del Ejemplo 9 o el compuesto del Ejemplo 76 producía una inhibición dependiente de la dosis de la acumulación tanto de macrófagos como de neutrófilos en el BALF de animales previamente expuestos a humo de cigarrillos (Tablas 7 y 8 respectivamente).

Tabla 7: Los efectos del tratamiento con el Compuesto del Ejemplo 9 en la acumulación de macrófagos y neutrófilos en BALF de ratones expuestos a humo de cigarrillos.

Tratamiento: Compuesto del Ejemplo 9 (µg/ml)	Valores N	Números de células en BAL x10 ⁴ /ml (% de inhibición)	
		Macrófagos	Neutrófilos
Aire + vehículo	11	3,9 ± 0,27	1,8 ± 0,18
Humo de cigarrillos + Vehículo	10	19,0 ± 2,2	18,1 ± 2,0
Humo de cigarrillos + 9 (0,064)	5	16,2 ± 1,7 (19)	17,7 ± 2,5 (3)
Humo de cigarrillos + 9 (0,32)	5	16,5 ± 2,4 (17)	15,5 ± 0,47(16)
Humo de cigarrillos + 9 (1,6)	5	16,2 ± 1,3 (19)	14,7 ± 1,6 (21)
Humo de cigarrillos + 9 (8,0)	10	13,1 ± 1,2 (39)	13,4 ± 1,4 (29)

Humo de cigarrillos + 9 (40)	6	9,9 ± 1,6 (61)	11,2 ± 2,1 (42)
Humo de cigarrillos + 9 (200)	6	6,1 ± 0,93 (85)	6,3 ± 0,79 (72)

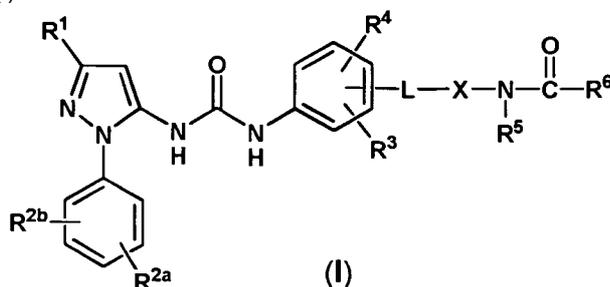
Tabla 8: Los efectos del tratamiento con el Compuesto del Ejemplo 76 en la acumulación de macrófagos y neutrófilos en BALF de ratones expuestos a humo de cigarrillos.

Tratamiento: Compuesto del Ejemplo 76 (µg/ml)	Valores N	Números de células en BAL x10 ⁴ /ml (% de inhibición)	
		Macrófagos	Neutrófilos
Aire + vehículo	6	3,3 ± 0,43	1,7 ± 0,14
Humo de cigarrillos + Vehículo	6	15,4 ± 1,3	18,4 ± 2,3
Humo de cigarrillos + 76 (8,0)	6	8,5 ± 0,35 (57)	9,6 ± 0,48 (52)
Humo de cigarrillos + 76 (40)	6	5,3 ± 0,36 (84)	7,4 ± 0,76 (66)
Humo de cigarrillos + 76 (200)	6	3,6 ± 0,39 (97)	4,0 ± 0,49 (86)

5 Los resultados de tratamiento con el compuesto del Ejemplo 9, en ratones expuestos a humo de cigarrillos, en la acumulación de neutrófilos y macrófagos alveolares activados se representan gráficamente en las figuras adjuntas (Fig. 1 y Fig 2 respectivamente).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5 en la que,

R¹ es H,
fenilo, o

10 una cadena acíclica o cíclica de alquileo C₁₋₁₀, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en la que uno o más carbonos en la cadena están opcionalmente reemplazados por uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S(O)_n y la cadena está opcionalmente sustituida con:
un grupo oxo y/o

uno o más átomos de halógeno;

15 R^{2a} es H, halo, una cadena de alquileo C₁₋₈, saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, en la que uno o más carbonos están opcionalmente reemplazados por uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S(O)_m y la cadena está opcionalmente sustituida con uno o más átomos de halógeno;

R^{2b} es H, halo, alcoxi C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con OH;

20 R³ es halo, haloalquilo, S(O)_palquilo C₁₋₆ o ciano;

R⁴ es H, halo, haloalquilo, o ciano; o

R³ y R⁴ tomados junto con los átomos de carbono a los que están acoplados forman: un anillo carbocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 5 a 6 miembros, o un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros, saturado o parcialmente insaturado o insaturado que contiene 1 o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

25 L es una cadena de alquileo C₁₋₆, saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, en la que uno o más carbonos están opcionalmente reemplazados por un heteroátomo seleccionado entre O y S, y la cadena está opcionalmente sustituida con uno o dos grupos oxo;

X es piridina o pirimidina opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃;

30 R⁵ es -H o alquilo C₁₋₄;

R⁶ se selecciona entre:

35 a) una cadena de alquilo C₁₋₁₀, saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, en la que opcionalmente que al menos un carbono está reemplazado por un heteroátomo seleccionado independientemente entre O, N y S(O)_p, en la que dicha cadena está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente entre oxo, halógeno, un grupo arilo C₆₋₁₀, un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros, un grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros y un grupo cicloalquilo C₃₋₈, portando cada arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo de 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino, mono C₁₋₄ o di C₂₋₈ alquil amino, mono C₁₋₄ o di C₂₋₈ acil amino, S(O)_qalquilo C₁₋₆, alquil C₀₋₆C(O)alquilo C₁₋₆ o alquil C₀₋₆C(O)alquil C₀₋₆ y alquil C₀₋₆C(O)heteroalquilo C₁₋₆, con la condición de que el átomo unido directamente al carbonilo en -NR⁵C(O)- no sea un átomo de oxígeno ni un átomo de azufre; y

40 b) un alquil C₀₋₈-heterociclo en el que el grupo heterociclilo tiene 5 o 6 miembros y comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N y S, y dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino, mono C₁₋₄ y di C₂₋₈ alquil amino, mono C₁₋₄ o di C₂₋₈ acil amino, S(O)_qalquilo C₁₋₆, alquil C₀₋₆C(O)alquilo C₁₋₆, alquil C₀₋₆C(O)alquil C₀₋₆ y alquil C₀₋₆C(O)heteroalquilo C₀₋₆;

n es 0, 1 o 2;

m es 0, 1 o 2;

50 p es 0, 1 o 2;

q es 0, 1 o 2; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo todos los estereoisómeros, tautómeros y derivados isotópicos de los mismos.

55

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R¹ es -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con OH, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆ o alquil C₁₋₆OC(O)CH₃ o fenilo.
3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 2, en la que R¹ es metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, butilo o *terc*-butilo.
4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que R^{2a} está en la posición 2, 3 o 4; o en la que R^{2a} es metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo o *terc*-butilo; o en la que R^{2a} es -OH; o en la que R^{2a} es halo; o en la que R^{2a} es -alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo hidroxilo; o en la que R^{2a} es -alcoxi C₁₋₆; o en la que R^{2a} es -Salquilo C₁₋₆; o en la que R^{2a} es -SO₂alquilo C₁₋₆; o en la que R^{2a} es -OCF₃; o en la que R^{2a} es -NR'R", en el que R' es H, -alquilo C₁₋₃ o -SO₂alquilo C₁₋₃, y R" es H o -alquilo C₁₋₃.
5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que R^{2b} es H o en la que R^{2b} es halo; o en la que R^{2a} es cloro y R^{2b} es cloro; o en la que R^{2a} es cloro y R^{2b} es -OCH₃; o en la que R^{2a} es -OCH₃ y R^{2b} es -OCH₃; o en la que R^{2a} es cloro y R^{2b} es -OH.
6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que R³ es flúor, cloro, -SO₂CH₃, o -CF₃.
7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que R⁴ es H, cloro o ciano.
8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que R³ y R⁴ representan respectivamente cloro y ciano o ambos representan cloro; o en la que R³ y R⁴, junto con el anillo fenilo al que están unidos representan 1H-indazolilo o 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo.
9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que L representa O, CH₂, C=O o S(O)_t, en el que t es 0, 1 o 2, o en el que L representa -OCH₂- o -OCH₂CH₂-.
10. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que X es piridina.
11. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que R⁵ es H.
12. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto es:
- N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-3-fluorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-3-(metilsulfonil)fenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-3-cloro-2-cianofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(5-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)quinolin-8-iloxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(7-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-1H-indazol-4-iloxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-(hidroximetil)fenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-dicloro fenoxi)piridin-2-il)-2-(metilamino)acetamida;
N-Metil-N'-4-(4-(3-(3-*terc*-butil-1-p-anisil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofen-1-iloxi)piridin-2-il)urea;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-(metiltio)fenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-dicloro fenoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida;
(R)-N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-dicloro fenoxi)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamida;
1-((4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-etilurea;
1-((3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-((2-(3-(2-(dimetilamino)etil)ureido)piridin-4-il)oxi)fenil)urea);
N-(4-((4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-((4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-((5-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)quinolin-8-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-((5-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)quinolin-8-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
1-((3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-((2-(3-(metilureido)piridin-4-il)metoxi)fenil)urea);
N-(4-((4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)metil)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida;
N-(4-((4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)metil)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida;
1-((3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(8-((2-(3-metilureido)piridin-4-il)metoxi)quinolin-5-il)urea;

- N*-(6-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetil)fenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-dicloro fenoxi)pirimidin-4-il)-4-(dimetilamino)butanamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)pirimidin-2-il)-2-metoxiacetamida;
5 1-((3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(6-(3-(2-(dimetilamino)etil)ureido)pirimidin-4-iloxi)fenil)urea;
1-((4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetil)fenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-dicloro fenoxi)pirimidin-2-il)-3-metilurea;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenil)metil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
10 *N*-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-3-clorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2-cianofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2-clorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2-trifluorometilfenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
15 *N*-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2-metilsulfonilfenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(3-Bromo-4-(3-(3-*terc*-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)fenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(2-Bromo-4-(3-(3-*terc*-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)fenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-difluorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-3-cloro-2-fluorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
20 *N*-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-3-cloro-2-trifluorometilfenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-5-cloro-2-fluorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,5-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(8-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)quinolin-5-iloxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
25 *N*-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2-(metilamino)acetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2-(dimetilamino)acetamida;
30 *N*-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-2-morfolinoacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-dicloro fenoxi)piridin-2-il)-2-(dimetilamino)acetamida;
35 *N*-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-dicloro fenoxi)piridin-2-il)-4-(dimetilamino)butanamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-dicloro fenoxi)piridin-2-il)-2-morfolinoacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-dicloro fenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
40 1-((3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-metilureido)piridin-4-iloxi)fenil)urea;
1-((3-*terc*-Butil-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-metilureido)piridin-4-iloxi)fenil)urea;
1-((3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-metilureido)piridin-4-iloxi)fenil)urea;
45 1-((3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetil-3-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-metilureido)piridin-4-iloxi)fenil)urea;
1-((3-*terc*-Butil-1-(3-cloro-4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-metilureido)piridin-4-iloxi)fenil)urea;
1-((4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-dicloro fenoxi)piridin-2-il)-3-ciclopropilurea;
50 1-((3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(5-(2-(3-metilureido)piridin-4-iloxi)quinolin-8-il)urea;
1-((3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(5-(2-(3-metilureido)piridin-4-iloxi)quinolin-8-il)urea;
1-((3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(8-(2-(3-metilureido)piridin-4-iloxi)quinolin-5-il)urea;
4-(3-*terc*-Butil-5-(3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-metilureido)piridin-4-iloxi)fenil)ureido)-1H-pirazol-1-il)benzoato de metilo;
Ácido 4-((3-*terc*-butil-5-(3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-metilureido)piridin-4-iloxi)fenil)ureido)-1H-pirazol-1-il)benzoico;
55 1-((4-(8-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)quinolin-5-iloxi)piridin-2-il)-3-metilurea;
1-((4-(5-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)quinolin-8-iloxi)piridin-2-il)-3-metilurea;
3-((4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-1,1-dimetilurea;
3-((4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-1,1-dimetilurea;
1-((4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-ciclopropilurea;
60 1-((4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-(2-hidroxietil)urea;
1-((4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-(2-metoxietil)urea;
1-((4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il)-3-(2-morfolinoetil)urea;
1-((3-(1H-Imidazol-1-il)propil)-3-(4-(4-(3-(3-*terc*-butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-dicloro fenoxi)piridin-2-il)urea;
65

- 1-((3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-(2-(dimetilamino)etil)ureido)piridin-4-iloxi)fenil)urea;
 1-((4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-dicloro
 5 fenoxi)piridin-2-il)-3-(2-morfolinoetil)urea;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)piridin-2-il) pirrolidin-1-carboxamida;
 1-((3-(1-Metilciclohexil)-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-metilureido) piridin-4-iloxi)fenil)urea;
N-(4-(2,3-Dicloro-4-(3-(3-(1-metilciclohexil)-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)fenoxi)
 piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida;
 10 *N*-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)
 piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida;
N-(4-(4-(3-(3-(*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)
 piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-dicloro
 fenoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida;
 15 1-((3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-cloro-3-ciano-4-(2-(3-ciclopropilureido)piridin-4-iloxi)-
 fenil)urea;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-3-cloro-2-ciano
 fenoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida;
 20 (S)-*N*-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-dicloro
 fenoxi)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamida;
 (R)-*N*-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-dicloro
 fenoxi)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamida;
 (S)-*N*-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-dicloro
 fenoxi)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamida;
 25 (S)-*N*-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-dicloro
 fenoxi)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamida;
 (S)-*N*-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetil-3-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-dicloro-
 fenoxi)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamida;
 30 *N*-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)
 piridin-2-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)
 piridin-2-il)-2,2-dimetilpirrolidin-1-carboxamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)
 piridin-2-il)-4-(dimetilamino)piperidin-1-carboxamida;
 35 *N*-(4-(6-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-difluorofenoxi)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(6-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)pirimidin-4-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)pirimidin-2-il)-2-metoxiacetamida;
N-(6-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)
 pirimidin-4-il)-2-metoxiacetamida;
 40 *N*-(6-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(3-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-dicloro
 fenoxi)pirimidin-4-il)-2-metoxiacetamida;
N-(6-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-dicloro
 fenoxi)pirimidin-4-il)-2-metoxiacetamida;
N-(4-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-dicloro
 fenoxi)pirimidin-2-il)-2-metoxiacetamida;
 45 1-((3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(6-(3-metilureido)pirimidin-4-iloxi)fenil)urea;
 1-((3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-metilureido)pirimidin-4-iloxi)fenil)urea;
 1-((3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(6-(3-metilureido) pirimidin-4-iloxi)fenil) urea;
 50 1-((3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-metilureido) pirimidin-4-iloxi)fenil) urea;
 1-((3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(6-(3-metil ureido)pirimidin-4-iloxi)fenil)urea;
 1-((3-*terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(6-(3-(2-(dimetilamino)etil)ureido)pirimidin-4-iloxi)
 fenil)urea;
 1-((3-*terc*-Butil-1-(4-hidroximetilfenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(6-(3-(2-(dimetilamino)etil)ureido)pirimidin-4-i
 loxi)fenil)urea;
 55 1-((4-((4-(3-(3-*terc*-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)-2,3-diclorofenoxi)metil)piridin -2-il)-3-metilurea;
 1-((3-(1-metilciclohexil)-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(2,3-dicloro-4-(2-(3-metilureido) piridin-4-iloxi)fenil)urea;

o una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los mismos, incluyendo todos los estereoisómeros, tautómeros y derivados isotópicos de los mismos.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en combinación con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

14. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para uso como un medicamento opcionalmente en combinación con uno o más principios activos adicionales para el tratamiento de trastornos respiratorios.

5 15. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en el tratamiento o prevención de una afección seleccionada de:

10 EPOC, asma, asma pediátrica, fibrosis quística, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis alérgica, rinitis, sinusitis, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis, dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, psoriasis, colitis ulcerosa, articulaciones inflamadas secundarias a la artritis reumatoide u osteoartritis, artritis reumatoide, pancreatitis, caquexia, inhibición del crecimiento y metástasis de tumores, incluyendo carcinoma de pulmón no microcítico, carcinoma de mama, carcinoma gástrico, carcinomas colorrectales y melanoma maligno.

Figura 1: El efecto de la administración intranasal del Compuesto del Ejemplo 9, en ratones expuestos a humo de cigarrillos, en la acumulación de neutrófilos en BALF.

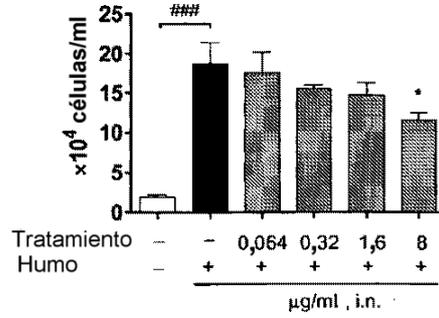


Figura 2: El efecto de la administración intranasal del Compuesto del Ejemplo 9, en ratones expuestos a humo de cigarrillos, en la acumulación de macrófagos MOMA2⁺ en BALF.

