

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 859**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/56** (2006.01)  
**C07D 261/20** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**A61K 31/416** (2006.01)  
**A61K 31/4162** (2006.01)  
**A61K 31/42** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2004 E 08164861 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015 EP 1997811**

54 Título: **Derivados de indazol, benzoxazol y pirazolopiridina como inhibidores de la cinasa p38**

30 Prioridad:

**03.03.2003 US 378164**  
**15.10.2003 US 688849**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.04.2015**

73 Titular/es:

**ARRAY BIOPHARMA INC. (100.0%)**  
**3200 WALNUT STREET**  
**BOULDER, CO 80301, US**

72 Inventor/es:

**MUNSON, MARK;**  
**MARESKA, DAVID A.;**  
**KIM, YOUNGBOO;**  
**GRONEBERG, ROBERT;**  
**RIZZI, JAMES;**  
**RODRIGUEZ, MARTHA;**  
**KIM, GANGHYEOK;**  
**VIGERS, GUY;**  
**RAO, CHANG;**  
**BALACHARI, DEVAN y**  
**HARVEY, DARREN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 534 859 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

Derivados de indazol, benzoxazol y pirazolopiridina como inhibidores de la cinasa p38

**Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

- 5 Esta invención se refiere a nuevos inhibidores de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAP cinasa) p38 y cinasas relacionadas, a composiciones farmacéuticas que contienen los inhibidores, y a métodos para preparar estos inhibidores. Dichos inhibidores son útiles para el tratamiento de la inflamación, osteoartritis, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer, enfermedades autoinmunes, y para el tratamiento de otras enfermedades mediadas por las citocinas.

**10 Descripción de los conocimientos actuales**

Muchas afecciones inflamatorias crónicas y agudas han sido asociadas con el exceso de producción de citocinas pro-inflamatorias. Dichas citocinas incluyen pero no se limitan al factor alfa de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ), interleucina 8 (IL-8) e interleucina 6 (IL-6). La artritis reumatoide (RA) es una enfermedad crónica en la que el TNF- $\alpha$  y la IL-1 $\beta$  están implicados en el inicio de la enfermedad y en la progresión de la destrucción de los huesos y articulaciones que se observa con esta enfermedad debilitante. Los tratamientos terapéuticos recientemente aprobados para la artritis reumatoide incluyen el antagonista soluble del receptor de TNF- $\alpha$  (etanercept) y el antagonista del receptor de IL-1 (anakinra). Estos tratamientos actúan bloqueando la capacidad de sus respectivas citocinas para unirse a sus receptores naturales. Actualmente se encuentran en investigación métodos alternativos para tratar enfermedades mediadas por citocinas. Uno de tales métodos incluye la inhibición de la ruta de señalización que regula la síntesis y producción de citocinas pro-inflamatorias tales como la p38.

La p38 (también CSBP o RK) es una proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK) de las serina/reonina cinasas que se ha demostrado que regula las citocinas pro-inflamatorias. La p38 fue identificada en primer lugar como una cinasa que se convierte en tirosina fosforilada en los monocitos de ratón después de tratamiento con lipopolisacáridos (LPS). Por primera vez fue establecida una conexión entre la p38 y la respuesta de las células a las citocinas por Saklatvala J., *et al.*, *Cell*, 78: 1039-1049 (1994), quien demostró que la IL-1 activa una cascada de proteínas cinasas que da como resultado la fosforilación de la pequeña proteína de choque térmico, Hsp27, probablemente por la proteína cinasa 2 activada por la proteína activada por mitógeno (MAPKAP cinasa-2). El análisis de las secuencias peptídicas derivadas de la cinasa purificada indicó que estaba relacionada con la MAPK p38 activada por lipopolisacáridos (LPS) en los monocitos de ratón, Han, J., *et al.*, *Science*, 265: 808-811 (1994). Al mismo tiempo se demostró que la MAPK p38 se activaba por sí misma mediante una cinasa corriente arriba en respuesta a una variedad de estrés celular, incluyendo la exposición a la radiación UV y el choque osmótico, y la identidad de la cinasa que fosforila directamente la Hsp27 fue confirmada como MAPKAP cinasa-2, Rouse, J., *et al.*, *Cell*, 78: 1027-1037 (1994). Posteriormente, los empleados de SmithKline Beecham demostraron que la MAPK p38 era la diana molecular de una serie de compuestos de piridinilimidazol que inhibían la producción de TNF a partir de monocitos humanos enfrentados a LPS, Lee, J., *et al.*, *Nature*, 372: 739-746. Este fue un descubrimiento clave y ha llevado al desarrollo de una serie de inhibidores selectivos de la MAPK p38 y al esclarecimiento de su papel en la señalización de citocinas.

Se sabe ahora que múltiples formas de la MAPK p38 ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ), cada una de ellas codificada por un gen separado, forman parte de una cascada de cinasas implicada en la respuesta de las células a una variedad de estímulos incluyendo el estrés osmótico, la luz UV y sucesos mediados por citocinas. Estas cuatro isoformas de p38 se cree que regulan diferentes aspectos de la señalización intracelular. Su activación es parte de una cascada de sucesos de señalización que llevan a la síntesis y producción de citocinas pro-inflamatorias tales como el TNF- $\alpha$ . La p38 funciona fosforilando los sustratos corriente abajo que incluyen otras cinasas y factores de transcripción. Se ha demostrado que los agentes que inhiben la cinasa p38 bloquean la producción de citocinas que incluyen pero no se limitan a TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 e IL-1 $\beta$  *in vitro* y en modelos *in vivo* Adams, J. L., *et al.*, *Progress in Medicinal Chemistry*, 38: 1-60 (2001).

Se ha demostrado que los monocitos de sangre periférica (los PBMC) expresan y segregan citocinas pro-inflamatorias cuando se estimulan con lipopolisacáridos (LPS) *in vitro*. Los inhibidores de p38 bloquean de manera eficiente este efecto cuando los PBMC son pretratados con dichos compuestos antes de la estimulación con LPS. Lee, J. C., *et al.*, *Int. J. Immunopharmacol.*, 10: 835-843 (1988). La eficacia de los inhibidores de p38 en modelos animales de enfermedad inflamatoria ha dado lugar a una investigación del mecanismo o mecanismos subyacentes que podrían explicar el efecto de estos inhibidores. Se ha investigado el papel de p38 en la respuesta de las células a IL-1 y TNF en una serie de sistemas celulares relevantes para la respuesta inflamatoria utilizando un inhibidor de piridinil-imidazol: células endoteliales e IL-8, Hashimoto, S., *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 293: 370-375 (2001), fibroblastos e IL-6/GM-CSF/PGE2 Beyaert, R., *et al.*, *EMBO J.*, 15: 1914-1923 (1996), neutrófilos e IL-8 Albany, E. A., *et al.*, *Infect. Immun.*, 68: 2053-2060 (2000) macrófagos e IL-1 Caivano, M. and Cohen, P., *J. Immunol.*, 164: 3018-3025 (2000), y células de músculo liso y RANTES Maruoka, S., *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 161: 659-668 (1999). Los efectos destructivos de muchas enfermedades son causados por el exceso de producción de

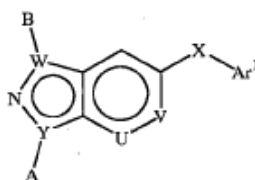
citocinas pro-inflamatorias. La capacidad de los inhibidores de p38 para regular este exceso de producción hace que sean excelentes candidatos para agentes modificadores de la enfermedad.

Los inhibidores de p38 son activos en una variedad de modelos de enfermedad ampliamente reconocidos y muestran efectos positivos en una serie de modelos animales estándares de inflamación incluyendo la artritis inducida por colágeno en la rata, Jackson, J. R., *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 284: 687-692 (1998); artritis inducida por adyuvante en la rata, Badger, A. M., *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 43: 175-183 (2000); Badger, A. M., *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 279: 1453-1461 (1996); y edema de la pata inducido por carragenina en el ratón, Nishikori, T., *et al.*, *Eur. J. Pharm.*, 451: 327-333 (2002). Se ha demostrado que las moléculas que bloquean la función de la p38 son eficaces para inhibir la resorción ósea, la inflamación, y otras patologías inmunes y basadas en la inflamación en estos modelos animales. Por lo tanto, un inhibidor seguro y eficaz de p38 proporcionaría un medio para tratar las enfermedades debilitantes que se pueden regular por modulación de la señalización de p38, tales como la artritis reumatoide, pero sin limitarse a ella.

Los inhibidores de p38 son bien conocidos por los expertos en la técnica. Las revisiones de los primeros inhibidores han ayudado a establecer la relación entre estructura y actividad importante para una mejor actividad tanto *in vitro* como *in vivo*. Véase, Salituro, E. G., *et al.*, *Current Medicinal Chemistry*, 6: 807-823 (1999) y Foster, M. L., *et al.*, *Drug News Perspect.*, 13: 488-497 (2000). Las revisiones más actuales se han enfocado sobre la diversidad estructural de nuevos inhibidores que son explorados como inhibidores de p38 Boehm, J. D. and Adams, J. L., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 10: 25-37 (2000). El documento WO 02100833A describe compuestos heterobíciclicos que son inhibidores de la Rho-cinasa. Esta invención describe una nueva serie de compuestos heteroaromáticos 2-aza-[4.3.0]-bíciclicos sustituidos como inhibidores de p38 que son útiles para el tratamiento de la inflamación, osteoartritis, artritis reumatoide, cáncer, enfermedades autoinmunes, y para el tratamiento de otras enfermedades mediadas por citocinas.

### Sumario de la descripción

Este documento describe compuestos, métodos para producir estos compuestos, y composiciones farmacéuticas que los contienen, que inhiben la p38 alfa y los sucesos asociados mediados por la p38 tales como la inhibición de la producción de citocinas. Dichos compuestos, generalmente denominados como anillos heteroaromáticos 2-aza-[4.3.0] bicíclicos, tienen utilidad como agentes terapéuticos para enfermedades que se pueden tratar por la inhibición de la ruta de señalización de p38. En general, el presente documento describe los inhibidores de p38 de la fórmula general I:



I

en la que Y es C, N;

W es C, N, S, u O, con la condición de que W es N, S, u O cuando Y es C, y W es C o N cuando Y es N;

U es CH o N; V es C-E o N;

X es O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>7</sup>, C=O, CHR<sup>7</sup>, -C=NOR<sup>1</sup>, -C=CHR<sup>1</sup>, o CHOR<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> es H, PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup> puede estar sustituido o insustituido;

Z es alquilenilo que tiene de 1 a 4 carbonos, o alquenilenilo o alquinilenilo que tiene cada uno de 2 a 4 carbonos, en donde dicho alquilenilo, alquenilenilo, o alquinilenilo puede estar sustituido o insustituido;

R<sup>7</sup> es H o metilo sustituido o insustituido;

Ar<sup>1</sup> es arilo o heteroarilo sustituido o insustituido;

A es H, OH, un grupo protector de amino, Z<sub>n</sub>-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, Z<sub>n</sub>-NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>2</sup>, Z<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, Z<sub>n</sub>-SOR<sup>2</sup>, Z<sub>n</sub>-SR<sup>2</sup>, Z<sub>n</sub>-OR<sup>2</sup>, Z<sub>n</sub>-(C=O)R<sup>2</sup>, Z<sub>n</sub>-(C=O)OR<sup>2</sup>, Z<sub>n</sub>-O-(C=O)R<sup>2</sup>, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en donde dicho alquilo, alilo,

alqueniilo, alquiniilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueniilo, heteroalquiniilo, alcoxi, heteroalcoxi,  $Z_n$ -cicloalquilo,  $Z_n$ -heterocicloalquilo, o  $Z_n$ -Ar<sup>1</sup> puede estar sustituido o insustituido;

5  $R^2$  y  $R^3$  son independientemente H, OH, un grupo protector de amino, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de tio, alquilo, alilo, alqueniilo, alquiniilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueniilo, heteroalquiniilo, alcoxi, heteroalcoxi,  $Z_n$ -cicloalquilo,  $Z_n$ -heterocicloalquilo, o  $Z_n$ -Ar<sup>1</sup>, en donde dicho alquilo, alilo, alqueniilo, alquiniilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueniilo, heteroalquiniilo, alcoxi, heteroalcoxi,  $Z_n$ -cicloalquilo,  $Z_n$ -heterocicloalquilo, o  $Z_n$ -Ar<sup>1</sup> puede estar sustituido o insustituido, o  $R^2$  junto con  $R^3$  y N forma un heterociclo saturado o parcialmente insaturado que tiene 1 o más heteroátomos, en donde dicho heterociclo puede estar sustituido o insustituido y en donde dicho heterociclo puede estar condensado con un anillo aromático;

10 B es H, NH<sub>2</sub>, o metilo sustituido o insustituido;

E es H,  $Z_n$ -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>,  $Z_n$ -(C=O)R<sup>4</sup>,  $Z_n$ -(C=O)R<sup>5</sup>,  $Z_n$ -NR<sup>5</sup>(C=O)R<sup>5</sup>,  $Z_n$ -O(C=O)R<sup>5</sup>,  $Z_n$ -OR<sup>5</sup>,  $Z_n$ -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,  $Z_n$ -SOR<sup>5</sup>,  $Z_n$ -SR<sup>5</sup>,  $Z_n$ -NH(C=O)NHR<sup>5</sup>, o R<sup>5</sup>;

R<sup>4</sup> es un aminoácido natural o no natural, sustituido o insustituido, un aminoácido natural o no natural, protegido, NH(CHR<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>5</sup> donde m es un número entero de 1 a 4, o NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>;

15 R<sup>5</sup> es H, OH, un grupo protector de amino, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de tio, alquilo, alilo, alqueniilo, alquiniilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueniilo, heteroalquiniilo, alcoxi, heteroalcoxi,  $Z_n$ -cicloalquilo,  $Z_n$ -heterocicloalquilo, o  $Z_n$ -Ar<sup>1</sup>, en donde dicho alquilo, alilo, alqueniilo, alquiniilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueniilo, heteroalquiniilo, alcoxi, heteroalcoxi,  $Z_n$ -cicloalquilo,  $Z_n$ -heterocicloalquilo, o  $Z_n$ -Ar<sup>1</sup> puede estar sustituido o insustituido;

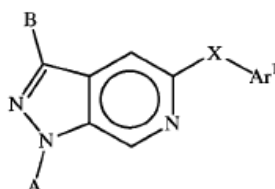
20 R<sup>6</sup> es una cadena lateral de un aminoácido natural,  $Z_n$ -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>,  $Z_n$ -OR<sup>5</sup>,  $Z_n$ -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,  $Z_n$ -SOR<sup>5</sup>, o  $Z_n$ -SR<sup>5</sup>; y

n es 0 o 1,

con la condición de que cuando B es H y A es CH=CH-R<sup>8</sup> donde R<sup>8</sup> es un alquilo sustituido o insustituido, alqueniilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, entonces X-Ar<sup>1</sup> es un sustituyente donde Ar<sup>1</sup> es distinto de arilo sustituido o insustituido, heteroarilo, NH-alquilo, NH-cicloalquilo, NH-heterocicloalquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alcoxi, o NH-dialquilamida cuando X es O, S, C=O, S=O, C=CH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, NH, o N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>).

25 El presente documento describe también profármacos farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos, y sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula I. Se describen también métodos para preparar los compuestos de la fórmula I.

En otra realización, este documento describe compuestos de la fórmula general II:

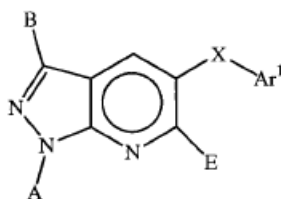


30

II

donde A, B, X y Ar<sup>1</sup> son como se han definido antes.

El presente documento describe los compuestos de la fórmula general III:

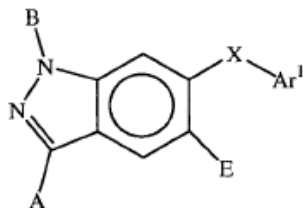


35

III

donde A, B, X, E y Ar<sup>1</sup> son como se han definido antes.

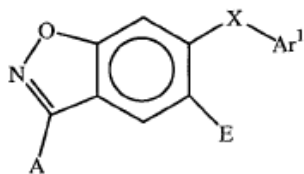
El presente documento describe los compuestos de la fórmula general IV:



IV

5 donde A, B, X, E y Ar<sup>1</sup> son como se han definido antes, con la condición de que cuando B es H y A es CH=CH—R<sup>8</sup> donde R<sup>8</sup> es un alquilo sustituido o insustituido, alqueno, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, entonces X-Ar<sup>1</sup> es un sustituyente donde Ar<sup>1</sup> es distinto de arilo sustituido o insustituido, heteroarilo, NH-alquilo, NH-cicloalquilo, NH-heterocicloalquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alcoxi, o NH-dialquilamida cuando X es O, S, C=O, S=O, C=CH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, NH, o N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>).

El presente documento describe los compuestos de la fórmula general V:

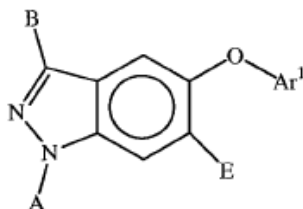


10

V

donde A, X, E y Ar<sup>1</sup> son como se han definido antes.

El presente documento describe los compuestos de la fórmula general VI:

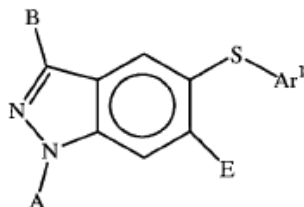


15

VI

donde A, B, E y Ar<sup>1</sup> son como se han definido antes.

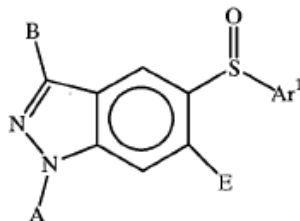
El presente documento describe los compuestos de la fórmula general VII:



VII

20 donde A, B, E y Ar<sup>1</sup> son como se han definido antes.

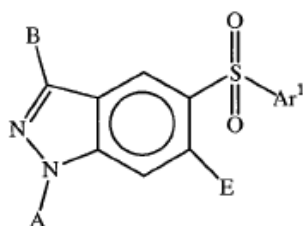
El presente documento describe compuestos de la fórmula general VIII:



VIII

donde A, B, E y Ar<sup>1</sup> son como se han definido antes.

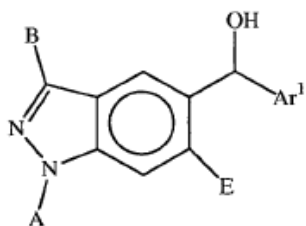
5 El presente documento describe compuestos de la fórmula general IX:



IX

donde A, B, E y Ar<sup>1</sup> se definen como antes.

El presente documento describe compuestos de la fórmula general X:

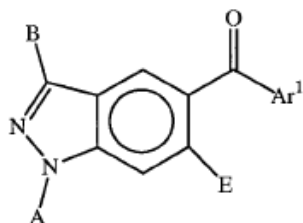


10

X

donde A, B, E y Ar<sup>1</sup> se definen como antes.

El presente documento describe compuestos de la fórmula general XI:

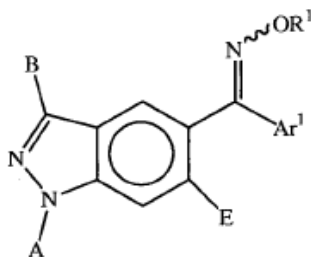


15

XI

donde A, B, E y Ar<sup>1</sup> se definen como antes.

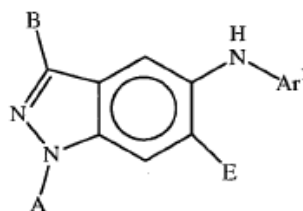
El presente documento describe compuestos de la fórmula general XII:



XII

donde A, B, E, R<sup>1</sup> y Ar<sup>1</sup> se definen como antes.

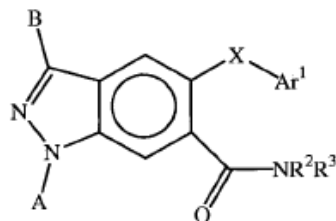
5 El presente documento describe compuestos de la fórmula general XIII:



XIII

donde A, B, E y Ar<sup>1</sup> se definen como antes.

El presente documento describe compuestos éter de la fórmula general XIV:

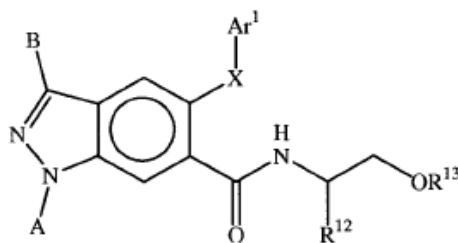


10

XIV

donde A, B, X, Ar<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se definen como antes.

El presente documento describe compuestos de la fórmula general XV:

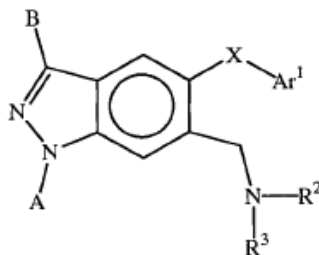


15

XV

donde A, B, X, y Ar<sup>1</sup> se definen como antes, y R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son independientemente alquilo, alilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde dicho alquilo, alilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo puede estar sustituido o insustituido.

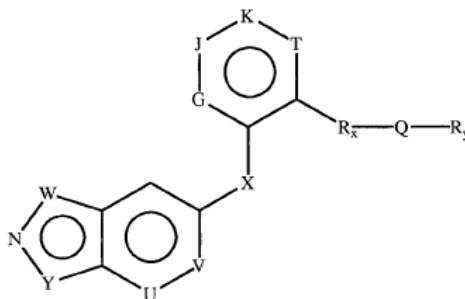
El presente documento describe compuestos de la fórmula general XVI:



XVI

donde A, B, X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y Ar<sup>1</sup> se definen como antes.

5 La invención proporciona compuestos de la fórmula general XVII:



XVII

donde Y es O, o NR<sup>2</sup>;

W es CR<sup>3</sup>;

10 R<sup>3</sup> es H, NH<sub>2</sub>, F, Cl, metilo o metilo sustituido;

R<sup>2</sup> es H, OH, un grupo protector de amino, Z<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, Z<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>(C=O)R<sup>b</sup>, Z<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, Z<sub>n</sub>-SOR<sup>a</sup>, Z<sub>n</sub>-SR<sup>a</sup>, Z<sub>n</sub>-OR<sup>a</sup>, Z<sub>n</sub>-(C=O)R<sup>a</sup>, Z<sub>n</sub>-(C=O)OR<sup>a</sup>, Z<sub>n</sub>-O-(C=O)R<sup>a</sup>, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, en donde dicho cicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, y Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup> puede estar sustituido o insustituido;

15

Ar<sup>1</sup> es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o insustituido;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente H, OH, un grupo protector de amino, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, en donde dicho cicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, y Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup> puede estar sustituido o insustituido,

20

25 o R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con los átomos a los que están ambos unidos forman un anillo heterociclo saturado o parcialmente insaturado que tiene 1 o más heteroátomos en dicho anillo, en donde dicho heterociclo puede estar sustituido o insustituido y en donde dicho heterociclo puede estar condensado con un anillo aromático;

Z es alquilenilo que tiene de 1 a 4 carbonos, o alquenilenilo o alquinilenilo que tiene cada uno de 2 a 4 carbonos, en donde dicho alquilenilo, alquenilenilo, o alquinilenilo puede estar sustituido o insustituido;

30 n es 0 o 1;

U es CR<sup>c</sup> o N;

V es CR<sup>c</sup> o N;



R<sup>c</sup> es H, F, Cl, metilo o metilo sustituido;

X es O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>, C=O, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Z<sub>n</sub>-OH, o C=NOR<sup>d</sup>;

R<sup>5</sup> es H, metilo o metilo sustituido;

5 R<sup>d</sup> es H, PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, en donde dicho cicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, y Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup> puede estar sustituido o insustituido,

10 G, H, J y T son independientemente N o CR<sup>z</sup>, con la condición de que cuando cualquiera de dichos G, H, J y T son N el número total de G, H, J o T que es N no excede de 2;

R<sup>z</sup> es H, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, alquilo inferior (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), CN, o NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente H, CF<sub>3</sub>, alquilo inferior (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o heteroalquilo inferior (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

Q es -NR<sup>8</sup>CONH-, -NHCO-, -NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>NH-, -NHSO<sub>2</sub>-, -CONR<sup>11</sup>-;

R<sup>8</sup> es H o alquilo inferior (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

15 R<sup>11</sup> es H o alquilo inferior (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sub>x</sub> es -(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>m</sub>-, -O(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>m</sub>-, -NH(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>m</sub>-, o -S(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>m</sub>-, con la condición de que Q es-CONR<sup>11</sup>- cuando R<sup>x</sup> es -O(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>m</sub>-, -NH(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>m</sub>-, o -S(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>m</sub>-;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente H, o alquilo inferior, o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con los átomos a los que están ambos unidos forman un anillo cicloalquilo que puede ser saturado o parcialmente insaturado;

20 m es 1-3;

25 R<sub>y</sub> es H, PO<sub>3</sub>H, un grupo protector de amino, un grupo protector de oxígeno, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, en donde dicho cicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>2</sup>, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-Ar<sup>2</sup> y Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo puede estar sustituido o insustituido;

30 Ar<sup>2</sup> es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o insustituido, en donde dicha sustitución puede ser de 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, CN, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, en donde dicho cicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, y Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup> puede estar sustituido o insustituido;

35 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son independientemente H, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, en donde dicho cicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, y Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup> puede estar sustituido o insustituido,

40 en donde cuando Ar<sup>2</sup> está sustituido con -SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>12</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> pueden formar un anillo cicloalquilo o anillo heterocicloalquilo que puede estar sustituido o insustituido en donde dicha sustitución puede ser de sustituyentes seleccionados de alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, en donde dicho cicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, -COR<sup>14</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo y Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, puede estar sustituido o insustituido;

45 en donde cuando Q es -CONR<sup>11</sup>-, R<sub>y</sub> en combinación con R<sup>11</sup> es adicionalmente anillo cicloalquilo o anillo heterocicloalquilo que puede estar sustituido o insustituido con grupos seleccionados de alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, en donde dicho cicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, -COR<sup>14</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, -COR<sup>14</sup>, y -SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, puede estar sustituido o insustituido; y

- 5  $R^{14}$  es alquilo, alilo, alquenido, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenido, heteroalquinilo,  $Z_n$ -cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado,  $Z_n$ -heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, o  $Z_n$ - $Ar^1$ , en donde dicho alquilo, alilo, alquenido, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenido, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi,  $Z_n$ -cicloalquilo,  $Z_n$ -heterocicloalquilo y  $Z_n$ - $Ar^1$ , puede estar sustituido o insustituido;
- 10 y en donde el sustituyente o los sustituyentes de cada grupo se seleccionan entre: halo, alquilo, alilo, alquenido, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenido, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi,  $Z_n$ -cicloalquilo,  $Z_n$ -heterocicloalquilo,  $Z_n$ -OR,  $Z_n$ -NO<sub>2</sub>,  $Z_n$ -CN,  $Z_n$ -CO<sub>2</sub>R,  $Z_n$ -(C=O)R,  $Z_n$ -O(C=O)R,  $Z_n$ -O-alquilo,  $Z_n$ -OAr,  $Z_n$ -SH,  $Z_n$ -SR,  $Z_n$ -SOR,  $Z_n$ -SO<sub>2</sub>R,  $Z_n$ -S-Ar,  $Z_n$ -SOAr,  $Z_n$ -SO<sub>2</sub>Ar, arilo, heteroarilo,  $Z_n$ -Ar,  $Z_n$ -(C=O)NR'R'',  $Z_n$ -NR'R'',  $Z_n$ -NR(C=O)R,  $Z_n$ -SO<sub>2</sub>NR'R'', PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, grupos protectores de amino, grupos protectores de alcohol, grupos protectores de azufre, o grupos protectores de ácido, donde:
- Z es alquileno que tiene de 1 a 4 carbonos o alquilenilo o alquinileno que tiene cada uno de 2 a 4 carbonos,
- n es cero o 1,
- 15 R, R' y R'' son alquilo, alilo, alquenido, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenido, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi,  $Z_n$ -cicloalquilo o  $Z_n$ -heterocicloalquilo, y
- Ar es arilo o heteroarilo,
- los enantiómeros resueltos, diastereoisómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- En un aspecto adicional la presente invención proporciona compuestos que inhiben la producción de citocinas tales como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 e IL-8 que comprenden los compuestos de la fórmula XVII.
- 20 El presente documento describe un método de tratamiento de enfermedades o afecciones médicas mediadas por citocinas que comprende administrar a un animal de sangre caliente una cantidad eficaz de un compuesto de las fórmulas I-XVII, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus profármacos escindibles *in vivo*.
- El presente documento describe un método para inhibir la producción de citocinas tales como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 e IL-8 que comprende administrar a un animal de sangre caliente una cantidad eficaz de un compuesto de las fórmulas I-XVII, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus profármacos escindibles *in vivo*.
- 25 El presente documento describe un método para proporcionar un efecto inhibitor de la cinasa p38 que comprende administrar a un animal de sangre caliente una cantidad eficaz de un compuesto de las fórmulas I-XVII, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus profármacos escindibles *in vivo*.
- El presente documento describe el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por p38, que comprende administrar una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir dicha enfermedad mediada por p38 o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto, a un ser humano o animal que lo necesite, en donde dicho compuesto es un compuesto de las fórmulas I-XVII, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus profármacos escindibles *in vivo*. La enfermedad mediada por p38 que se puede tratar según los métodos de esta invención incluye enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune, trastorno óseo destructivo, trastorno proliferativo, enfermedad infecciosa, enfermedad viral, o enfermedad neurodegenerativa.
- 30 Los compuestos descritos son útiles también en métodos para prevenir la muerte celular y la hiperplasia y por lo tanto se pueden usar para tratar o prevenir la reperusión/isquemia en el ictus, infartos de miocardio, e hipoxia de órganos. Los compuestos de esta invención son útiles también en métodos para prevenir la agregación plaquetaria inducida por trombina.
- 40 Los compuestos de la invención de la fórmula XVII se pueden usar ventajosamente en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos.
- La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un agente seleccionado de los compuestos de la fórmula XVII o uno de sus enantiómeros resueltos, diastereoisómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables.
- 45 La presente invención se refiere a los compuestos según la fórmula XVII o uno de sus enantiómeros resueltos, diastereoisómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables, para uso en terapia
- La presente invención se refiere a los compuestos según la fórmula XVII o uno de sus enantiómeros resueltos, diastereoisómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento o prevención de una afección mediada por p-38.
- 50 La presente invención se refiere a los compuestos según la fórmula XVII o uno de sus enantiómeros resueltos, diastereoisómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento o prevención de

enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune, trastorno óseo destructivo, trastorno óseo proliferativo, enfermedad infecciosa, enfermedad viral, o enfermedad neurodegenerativa.

La invención proporciona compuestos de la fórmula XVII que se seleccionan del grupo constituido por:

- 1-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-piridin-3-ilmetil]-urea,
- 5 - 1-[5-ciclopropil-2-(4-trifluorometilfenil)-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-bencil]-urea,
- 1-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-ciclobutilmetil-1H-indazol-5-ilamino)-5-fluorobencil]-urea,
- 1-(5-*terc*-butil-2-*p*-clorofenil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-metil-1H-indazo-5-ilsulfanil)-5-fluorobencil]-urea,
- 1-(5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-[1-(3-isopropilamino-propil)-1H-indazo-5-ilamino]-bencil]-urea,
- 10 - 1-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-urea,
- 1-[5-*terc*-butil-2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-urea,
- 3-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-1-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-1-metilurea,
- 1-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-1-metilurea,
- 1-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-*c*]piridin-5-iloxi)-bencil]-urea,
- 15 - 2-(5-{2-[3-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureidometil]-4-fluorofenoxi}-indazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
- 1-[5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-urea,
- 1-[3-*terc*-butil-isoxazol-5-il)-3-[5-fluoro-2-[1-(2-piperazin-1-il-etil)-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-urea,
- 1-[3-*terc*-butil-isoxazol-5-il)-3-[2-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indazol-5-iloxi)-5-fluorobencil]-urea,
- 1-[5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-urea,
- 20 o sus enantiómeros resueltos, diastereosímeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables.

#### Breve descripción de las figuras

Los dibujos adjuntos, que se incorporan aquí y forman parte de la memoria descriptiva, ilustran realizaciones de la presente invención, y junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la invención.

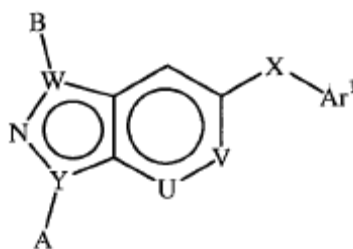
En las figuras:

- 25 La Figura 1 presenta un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 6n;
- La Figura 2 presenta un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 13p;
- La Figura 3 presenta un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 16p;
- Las figuras 4A-B presentan un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 9q-1 y 9q-2;
- La Figura 5 presenta un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 6r-2;
- 30 Las figuras 6A-B presentan un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 8s-2;
- La Figura 7 presenta un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 7t-2;
- La Figura 8 presenta un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 28t;
- La Figura 9 presenta un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 32t;
- La Figura 10 presenta un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 4u;
- 35 La Figura 11 presenta un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 47d.

#### Descripción detallada de la invención

El presente documento describe los compuestos de las fórmulas I-XVI (no incluidos dentro del alcance de la invención) y de la fórmula XVII (según la invención) que son útiles para inhibir la p38 alfa y los sucesos asociados mediados por la p38 tal como la producción de citocinas. Dichos compuestos tienen utilidad como agentes

terapéuticos para enfermedades que se pueden tratar mediante la inhibición de la ruta de señalización de p38. En general, el presente documento describe compuestos de la fórmula general I:



I

- 5 en la que Y es C, N;
- W es C, N, S, u O, con la condición de que W es N, S, u O cuando Y es C, y W es C o N cuando Y es N;
- U es CH o N;
- V es C-E o N;
- X es O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>7</sup>, C=O, CHR<sup>7</sup>, -C=NOR<sup>1</sup>, -C=CHR<sup>1</sup>, o CHOR<sup>1</sup>;
- 10 R<sup>1</sup> es H, PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup> puede estar sustituido o insustituido;
- Z es alquileno que tiene de 1 a 4 carbonos, o alquenileno o alquinileno que tienen cada uno de 2 a 4 carbonos, en donde dicho alquileno, alquenileno, o alquinileno puede estar sustituido o insustituido;
- 15 R<sup>7</sup> es H o metilo sustituido o insustituido;
- Ar<sup>1</sup> es arilo o heteroarilo sustituido o insustituido;
- A es H, OH, un grupo protector de amino, Z<sub>n</sub>-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, Z<sub>n</sub>-NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>2</sup>, Z<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, Z<sub>n</sub>-SOR<sup>2</sup>, Z<sub>n</sub>-SR<sup>2</sup>, Z<sub>n</sub>-OR<sup>2</sup>, Z<sub>n</sub>-(C=O)R<sup>2</sup>, Z<sub>n</sub>-(C=O)OR<sup>2</sup>, Z<sub>n</sub>-O-(C=O)R<sup>2</sup>, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup> puede estar sustituido o insustituido;
- 20 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente H, OH, un grupo protector de amino, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de tio, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup> puede estar sustituido o insustituido, o R<sup>2</sup> junto con R<sup>3</sup> y N forma un heterociclo saturado o parcialmente insaturado que tiene 1 o más heteroátomos, en donde dicho heterociclo puede estar sustituido o insustituido y en donde dicho heterociclo puede estar condensado con un anillo aromático;
- 25 B es H, NH<sub>2</sub>, o metilo sustituido o insustituido;
- 30 E es H, Z<sub>n</sub>-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, Z<sub>n</sub>-(C=O)R<sup>4</sup>, Z<sub>n</sub>-(C=O)R<sup>5</sup>, Z<sub>n</sub>-NR<sup>5</sup>(C=O)R<sup>5</sup>, Z<sub>n</sub>-O(C=O)R<sup>5</sup>, Z<sub>n</sub>-OR<sup>5</sup>, Z<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, Z<sub>n</sub>-SOR<sup>5</sup>, Z<sub>n</sub>-SR<sup>5</sup>, Z<sub>n</sub>-NH(C=O)NHR<sup>5</sup>, o R<sup>5</sup>;
- R<sup>4</sup> es un aminoácido natural o no natural, sustituido o insustituido, un aminoácido natural o no natural, protegido, NH(CHR<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>5</sup> donde m es un número entero de 1 a 4, o NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>;
- 35 R<sup>5</sup> es H, OH, un grupo protector de amino, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de tio, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup> puede estar sustituido o insustituido;
- 40 R<sup>6</sup> es una cadena lateral de un aminoácido natural, Z<sub>n</sub>-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, Z<sub>n</sub>-OR<sup>5</sup>, Z<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, Z<sub>n</sub>-SOR<sup>5</sup>, o Z<sub>n</sub>-SR<sup>5</sup>; y
- n es 0 o 1,

con la condición de que cuando B es H y A es  $\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^8$  donde  $\text{R}^8$  es un alquilo sustituido o insustituido, alqueno, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, entonces  $\text{X}-\text{Ar}^1$  es un sustituyente donde  $\text{Ar}^1$  es distinto de arilo sustituido o insustituido, heteroarilo, NH-alquilo, NH-cicloalquilo, NH-heterocicloalquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alcoxi, o NH-dialquilamida cuando X es O, S,  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{S}=\text{O}$ ,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ,  $\text{CO}_2$ , NH, o N(alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_8$ ).

5 El término “alquilo” como se usa en la presente memoria se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono, en donde el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, *terc*-pentilo, hexilo, isohexilo, y similares.

10 “Alquilenilo” significa un radical hidrocarburo divalente saturado lineal o ramificado de uno a doce átomos de carbono, p. ej., metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, pentileno, y similares.

El término “alqueno” se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono, que contiene al menos un doble enlace, p. ej., etenilo, propenilo, y similares, en donde el radical alqueno puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos aquí, e incluye radicales que tienen orientaciones “cis” y “trans”, o alternativamente, orientaciones “E” y “Z”.

15 El término “alquilenilo” se refiere a un radical hidrocarburo divalente lineal o ramificado de dos a doce carbonos, que contiene al menos un doble enlace, en donde el radical alquilenilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos aquí. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etenileno, propenileno, y similares.

20 El término “alquinilo” se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono, que contiene al menos un triple enlace. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propinilo, y similares, en donde el radical alquinilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria.

25 El término “alquinileno” se refiere a un radical hidrocarburo divalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono, que contiene al menos un triple enlace, en donde el radical alquinileno puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria.

30 El término “alilo” se refiere a un radical que tiene la fórmula  $\text{RC}=\text{CHCHR}$ , en donde R es alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, o cualquier sustituyente como se define en la presente memoria, en donde el alilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria.

35 El término “cicloalquilo” se refiere a un radical hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de tres a doce átomos de carbono, en donde el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria. El término “cicloalquilo” incluye además estructuras de cicloalquilo bicíclico y tricíclico, en donde las estructuras bicíclicas y tricíclicas pueden incluir un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado condensado con un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo saturado o parcialmente insaturado o a un anillo arilo o heteroarilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares.

40 El término “heteroalquilo” se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono, en donde al menos uno de los átomos de carbono está reemplazado por un heteroátomo seleccionado de N, O, o S, y en donde el radical puede ser un radical carbono o radical heteroátomo (esto es, el heteroátomo puede aparecer en el medio o en el extremo del radical). El radical heteroalquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria. El término “heteroalquilo” engloba los radicales alcoxi y heteroalcoxi.

45 El término “heterocicloalquilo” se refiere a un radical cíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 átomos en el anillo en el cual al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo C los restantes átomos del anillo, donde uno o más átomos del anillo pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación y en donde el anillo heterocicloalquilo puede ser saturado o parcialmente insaturado. El radical puede ser un radical carbono o un radical heteroátomo. “Heterocicloalquilo” incluye también radicales en los que los radicales heterociclo están condensados con anillos aromáticos o heteroaromáticos. Los ejemplos de anillos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, pirrolidina, piperidina, piperazina, tetrahidropiranilo, morfolina, tiomorfolina, homopiperazina, ftalimida, y sus derivados.

55 El término “heteroalqueno” se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono, que contiene al menos un doble enlace, p. ej., etenilo, propenilo, y similares, en donde al menos uno de los átomos de carbono está reemplazado por un heteroátomo seleccionado de N, O, o S, y en donde el radical puede ser un radical carbono o un radical heteroátomo (esto es, el heteroátomo puede aparecer en el medio o en el extremo del radical). El radical heteroalqueno puede estar opcionalmente sustituido

independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria, e incluye radicales que tienen orientaciones “cis” y “trans”, o alternativamente, orientaciones “E” y “Z”.

5 El término “heteroalquinilo” se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono, que contiene al menos un triple enlace. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propinilo, y similares, en donde al menos uno de los átomos de carbono está reemplazado por un heteroátomo seleccionado de N, O, o S, y en donde el radical puede ser un radical carbono o radical heteroátomo (esto es, el heteroátomo puede aparecer en el medio o en el extremo del radical). El radical heteroalquinilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria.

10 El término “heteroalilo” se refiere a radicales que tienen la fórmula  $RC=CHCHR$ , en donde R es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, o cualquier sustituyente definido en esta memoria, en donde al menos uno de los átomos de carbono está reemplazado por un heteroátomo seleccionado de N, O, o S, y en donde el radical puede ser un radical carbono o radical heteroátomo (esto es, el heteroátomo puede aparecer en el medio o en el extremo del radical). El heteroalilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria.

15 “Arilo” significa un radical hidrocarburo monocíclico monovalente de 6 a 10 átomos en el anillo o un hidrocarburo aromático policíclico, opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria. Más específicamente el término arilo incluye, pero no se limita a fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, y sus derivados.

20 “Heteroarilo” significa un radical aromático monocíclico monovalente de 5 a 10 átomos en el anillo o un radical aromático policíclico, que contiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O, o S, siendo C los restantes átomos del anillo. El radical aromático está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazinilo, indolilo, tiofen-2-ilo, quinolilo, benzopirano, tiazolilo, y sus derivados.

25 El término “halo” representa fluoro, cloro, bromo o yodo.

“Grupo protectores de amino” se refiere a aquellos grupos orgánicos destinados a proteger los átomos de nitrógeno frente a reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos e incluyen, pero no se limitan a, bencilo, benciloxicarbonilo (CBZ), *tert*-butoxicarbonilo (Boc), trifluoroacetilo, y similares.

30 “Grupos protectores de alcohol” se refiere a aquellos grupos orgánicos destinados a proteger los grupos o sustituyentes alcohol frente a reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos e incluyen, pero no se limitan a, (trimetilsilil)etoximetilo (SEM), *tert*-butilo, metoximetilo (MOM), y similares.

“Grupos protectores de azufre” se refiere a aquellos grupos orgánicos destinados a proteger los grupos o sustituyentes azufre frente a reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos e incluyen, pero no se limitan a, bencilo, (trimetilsilil)etoximetilo (SEM), *tert*-butilo, tritilo y similares.

35 “Grupos protectores de ácido” se refiere a aquellos grupos orgánicos destinados a proteger los grupos o sustituyentes ácidos frente a reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos e incluyen, pero no se limitan a, bencilo, (trimetilsilil)etoximetilo (SEM), metiletilo y ésteres de *tert*-butilo, y similares.

40 En general, los diferentes restos o grupos funcionales de los compuestos de las fórmulas I-XVII descritos, pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados para los fines de esta invención incluyen, pero no se limitan a, halo, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi,  $Z_n$ -cicloalquilo,  $Z_n$ -heterocicloalquilo,  $Z_n$ -OR,  $Z_n$ -NO<sub>2</sub>,  $Z_n$ -CN,  $Z_n$ -CO<sub>2</sub>R,  $Z_n$ -(C=O)R,  $Z_n$ -O(C=O)R,  $Z_n$ -O-alquilo,  $Z_n$ -OAr,  $Z_n$ -SH,  $Z_n$ -SR,  $Z_n$ -SOR,  $Z_n$ -SOsR,  $Z_n$ -S-Ar,  $Z_n$ -SOAr,  $Z_n$ -SO<sub>2</sub>Ar, arilo, heteroarilo,  $Z_n$ -Ar,  $Z_n$ -(C=O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>,  $Z_n$ -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>,  $Z_n$ -NR(C=O)R,  $Z_n$ -SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, grupos protectores de amino, grupos protectores de alcohol, grupos protectores de azufre, o grupos protectores de ácido, donde:

Z es alquileo que tiene de 1 a 4 carbonos, o alquenileno o alquinileno que tiene cada uno de 2 a 4 carbonos, en donde dicho alquileo, alquenileno, o alquinileno puede estar sustituido o insustituido;

n es cero o 1,

50 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup> son alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi,  $Z_n$ -cicloalquilo, o  $Z_n$ -heterocicloalquilo, y

Ar es arilo o heteroarilo, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi,  $Z_n$ -cicloalquilo,  $Z_n$ -heterocicloalquilo, Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup> puede estar además sustituido o insustituido.

Los compuestos descritos pueden tener uno o más centros asimétricos; dichos compuestos pueden ser producidos por tanto como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como mezclas de los mismos. A menos que se indique otra cosa, la descripción o denominación de un compuesto particular en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, se pretende que incluya tanto los enantiómeros individuales como las mezclas, racémicas o no, de los mismos. Por consiguiente, el presente documento describe racematos y enantiómeros resueltos, y compuestos diastereoisómeros de las fórmulas I-XVII. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y para la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (véase la exposición en el Capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992).

En adición a los compuestos de las fórmulas I-XVII, el presente documento describe también los solvatos, profármacos farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos. El término "solvato" se refiere a un agregado de una molécula con una o más moléculas de disolvente. Un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un compuesto que se puede convertir en condiciones fisiológicas o por solvolisis en el compuesto específico o en una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto (no incluidos dentro del alcance de la invención).

Un "metabolito farmacéuticamente activo" es un producto farmacológicamente activo producido a través del metabolismo en el cuerpo, de un compuesto específico o sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto se pueden identificar utilizando métodos de rutina conocidos en la técnica y sus actividades se pueden determinar utilizando ensayos tales como los descritos en esta memoria (no incluidos dentro del alcance de la invención).

Los profármacos y metabolitos activos de un compuesto se pueden identificar utilizando métodos de rutina conocidos en la técnica. Se conocen en la técnica diferentes formas de profármacos. Para ejemplos de dichos derivados profármacos, véase, por ejemplo, a) *Design of Prodrugs*, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985); b) *A Textbook of Drug Design and Development*, editado por Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992); d) H. Bundgaard, *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 (1988); y e) N. Kakeya, *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, 32: 692 (1984).

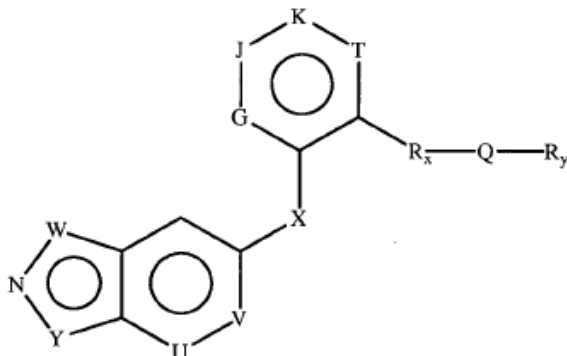
Una "sal farmacéuticamente aceptable" es una sal que retiene la eficacia biológica de los ácidos y bases libres del compuesto específico y que no es biológicamente ni de otra manera indeseable. Un compuesto de la invención puede tener grupos funcionales suficientemente ácidos, suficientemente básicos, o ambos, y en consecuencia puede reaccionar con cualquiera de una serie de bases inorgánicas u orgánicas, y de ácidos inorgánicos u orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas sales preparadas por reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico o una base inorgánica, incluyendo dichas sales sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexin-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitro-benzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos,  $\gamma$ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, y mandelatos.

Si el compuesto es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar por cualquier método disponible en la técnica, por ejemplo, por tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido de piranosidilo, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico o similares.

Si el compuesto es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar por cualquier método adecuado, por ejemplo, por tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalino-térreo, o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

Los compuestos se pueden preparar utilizando las rutas de reacción y esquemas de síntesis que se describen a continuación, empleando los métodos disponibles en la técnica utilizando materiales de partida que están fácilmente disponibles.

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula general XVII:



donde Y es O, o  $\text{NR}^2$ ;

W es  $\text{CR}^3$ ;

5  $\text{R}^3$  es H,  $\text{NH}_2$ , F, Cl, metilo o metilo sustituido;

$\text{R}^2$  es H, OH, un grupo protector de amino,  $\text{Z}_n\text{-NR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{Z}_n\text{-NR}^a(\text{C}=\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{Z}_n\text{-SO}_2\text{R}^a$ ,  $\text{Z}_n\text{-SOR}^a$ ,  $\text{Z}_n\text{-SR}^a$ ,  $\text{Z}_n\text{-OR}^a$ ,  $\text{Z}_n\text{-(C}=\text{O)R}^a$ ,  $\text{Z}_n\text{-(C}=\text{O)OR}^a$ ,  $\text{Z}_n\text{-O-(C}=\text{O)R}^a$ , alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi,  $\text{Z}_n\text{-cicloalquilo}$ , en donde dicho cicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado,  $\text{Z}_n\text{-heterocicloalquilo}$  en donde dicho heterocicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, o  $\text{Z}_n\text{-Ar}^1$ , en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi,  $\text{Z}_n\text{-cicloalquilo}$ ,  $\text{Z}_n\text{-heterocicloalquilo}$ , y  $\text{Z}_n\text{-Ar}^1$  puede estar sustituido o insustituido;

$\text{Ar}^1$  es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o insustituido;

15  $\text{R}^a$  y  $\text{R}^b$  son independientemente H, OH, un grupo protector de amino, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi,  $\text{Z}_n\text{-cicloalquilo}$ , en donde dicho cicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado,  $\text{Z}_n\text{-heterocicloalquilo}$ , en donde dicho heterocicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, o  $\text{Z}_n\text{-Ar}^1$ , en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi,  $\text{Z}_n\text{-cicloalquilo}$ ,  $\text{Z}_n\text{-heterocicloalquilo}$ , y  $\text{Z}_n\text{-Ar}^1$  puede estar sustituido o insustituido,

20 o  $\text{R}^a$  y  $\text{R}^b$  junto con los átomos a los que están ambos unidos forman un anillo heterociclo saturado o parcialmente insaturado que tiene 1 o más heteroátomos en dicho anillo, en donde dicho heterociclo puede estar sustituido o insustituido y en donde dicho heterociclo puede estar condensado con un anillo aromático;

Z es alquilenilo que tiene de 1 a 4 carbonos, o alquenileno o alquinileno que tiene cada uno de 2 a 4 carbonos, en donde dicho alquilenilo, alquenileno, o alquinileno puede estar sustituido o insustituido;

25 n es 0 o 1;

U es  $\text{CR}^c$  o N;

V es  $\text{CR}^c$  o N;

$\text{R}^c$  es H, F, Cl, metilo o metilo sustituido;

X es O, S, SO,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{NR}^5$ , C=O,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Z}_n\text{-OH}$ , o  $\text{C}=\text{NOR}^d$ ;

30  $\text{R}^5$  es H, metilo o metilo sustituido;

$\text{R}^d$  es H,  $\text{PO}_3\text{H}_2$ ,  $\text{SO}_3\text{H}_2$ , alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi,  $\text{Z}_n\text{-cicloalquilo}$ , en donde dicho cicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado,  $\text{Z}_n\text{-heterocicloalquilo}$ , en donde dicho heterocicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, o  $\text{Z}_n\text{-Ar}^1$ , en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi,  $\text{Z}_n\text{-cicloalquilo}$ ,  $\text{Z}_n\text{-heterocicloalquilo}$ , y  $\text{Z}_n\text{-Ar}^1$  puede estar sustituido o insustituido;

G, H, J y T son independientemente N o  $\text{CR}^z$ , con la condición de que cuando cualquiera de dichos G, H, J y T son N el número total de G, H, J o T que es N no excede de 2;

$\text{R}^z$  es H, F, Cl, Br,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OR}^6$ ,  $\text{SR}^6$ , alquilo inferior ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), CN, o  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ;



$R^6$  y  $R^7$  son independientemente H,  $CF_3$ , alquilo inferior ( $C_1-C_4$ ), o heteroalquilo inferior ( $C_1-C_4$ );

Q es  $-NR^8CONH-$ ,  $-NHCO-$ ,  $-NR^8SO_2NH-$ ,  $-NHCO_2-$ ,  $-CONR^{11}-$ ;

$R^8$  es H o alquilo inferior ( $C_1-C_4$ );

$R^{11}$  es H o alquilo inferior ( $C_1-C_4$ );

- 5  $R_x$  es  $-(CR^9R^{10})_m-$ ,  $-O(CR^9R^{10})_m-$ ,  $-NH(CR^9R^{10})_m-$ , o  $-S(CR^9R^{10})_m-$ , con la condición de que Q es  $-CONR^{11}-$  cuando  $R^x$  es  $-O(CR^9R^{10})_m-$ ,  $-NH(CR^9R^{10})_m-$ , o  $-S(CR^9R^{10})_m-$ ;

$R^9$  y  $R^{10}$  son independientemente H, o alquilo inferior, o  $R^9$  y  $R^{10}$  junto con los átomos a los que están ambos unidos forman un anillo cicloalquilo que puede ser saturado o parcialmente insaturado;

m es 1-3;

- 10  $R_y$  es H,  $PO_3H$ , un grupo protector de amino, un grupo protector de oxígeno, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi,  $Z_n$ -cicloalquilo, en donde dicho cicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado,  $Z_n$ -heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, o  $Z_n-Ar^2$ , en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi,  $Z_n$ -cicloalquilo,  $Z_n-Ar^2$ , y  $Z_n$ -heterocicloalquilo puede estar sustituido o insustituido;

- 15  $Ar^2$  es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o insustituido, en donde dicha sustitución puede ser de 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br,  $CF_3$ , CN, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-SO_2R^{12}$ ,  $-SO_2NR^{13}R^{12}$ ,  $-NR^{13}SO_2R^{12}$ ,  $Z_n$ -cicloalquilo, en donde dicho cicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado,  $Z_n$ -heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, o  $Z_n-Ar^1$ , en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi,  $Z_n$ -cicloalquilo,  $Z_n$ -heterocicloalquilo, y  $Z_n-Ar^1$  puede estar sustituido o insustituido;

- 20  $R^{12}$  y  $R^{13}$  son independientemente H, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo,  $Z_n$ -cicloalquilo, en donde dicho cicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado,  $Z_n$ -heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, o  $Z_n-Ar^1$ , en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi,  $Z_n$ -cicloalquilo,  $Z_n$ -heterocicloalquilo, y  $Z_n-Ar^1$  puede estar sustituido o insustituido,

- 25 en donde cuando  $Ar^2$  está sustituido con  $-SO_2NR^{13}R^{12}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  pueden formar un anillo cicloalquilo o anillo heterocicloalquilo que puede estar sustituido o insustituido en donde dicha sustitución puede ser de sustituyentes seleccionados de alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi,  $Z_n$ -cicloalquilo, en donde dicho cicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado,  $-COR^{12}$ ,  $-SO_2R^{12}$ ,  $Z_n$ -heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, o  $Z_n-Ar^1$ , en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi,  $Z_n$ -cicloalquilo,  $Z_n$ -heterocicloalquilo y  $Z_n-Ar^1$ , puede estar sustituido o insustituido;

- 30 en donde cuando Q es  $-CONR^{11}-$ ,  $R_y$  en combinación con  $R^{11}$  es adicionalmente anillo cicloalquilo o anillo heterocicloalquilo que puede estar sustituido o insustituido con grupos seleccionados de alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi,  $Z_n$ -cicloalquilo, en donde dicho cicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado,  $Z_n$ -heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado,  $Z_n-Ar^1$ ,  $-COR^{14}$ ,  $-SO_2R^{14}$ , en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi,  $Z_n$ -cicloalquilo,  $Z_n$ -heterocicloalquilo,  $Z_n-Ar^1$ ,  $-COR^{14}$ , y  $-SO_2R^{14}$ , puede estar sustituido o insustituido; y

- 35  $R^{14}$  es alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo,  $Z_n$ -cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado,  $Z_n$ -heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, o  $Z_n-Ar^1$ , en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi,  $Z_n$ -cicloalquilo,  $Z_n$ -heterocicloalquilo y  $Z_n-Ar^1$ , puede estar sustituido o insustituido;

- 40 y en donde el sustituyente o sustituyentes de cada grupo se seleccionan entre: halo, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi,  $Z_n$ -cicloalquilo,  $Z_n$ -heterocicloalquilo,  $Z_n-OR$ ,  $Z_n-NO_2$ ,  $Z_n-CN$ ,  $Z_n-CO_2R$ ,  $Z_n-(C=O)R$ ,  $Z_n-O(C=O)R$ ,  $Z_n-O$ -alquilo,  $Z_n-OAr$ ,  $Z_n-SH$ ,  $Z_n-SR$ ,  $Z_n-SOR$ ,  $Z_n-SO_2R$ ,  $Z_n-S-Ar$ ,  $Z_n-SOAr$ ,  $Z_n-SO_2Ar$ , arilo, heteroarilo,  $Z_n-Ar$ ,  $Z_n-(C=O)NR'R''$ ,  $Z_n-NR'R''$ ,  $Z_n-NR(C=O)R$ ,  $Z_n-SO_2NR'R''$ ,  $PO_3H_2$ ,  $SO_3H_2$ , grupos protectores de amino, grupos protectores de alcohol, grupos protectores de azufre, o grupos protectores de ácido, donde:

Z es alquilenos que tiene de 1 a 4 carbonos o alquenileno o alquinileno que tiene cada uno de 2 a 4 carbonos,

n es cero o 1,

R, R' y R" son alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Zn-cicloalquilo o Zn-heterocicloalquilo, y

Ar es arilo o heteroarilo,

Las figuras 1-11 muestran ejemplos de la síntesis de compuestos específicos que tienen la fórmula general XVII.

5 Para tratar enfermedades mediadas por modulación o regulación de proteínas cinasas se pueden usar cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de la invención. Una "cantidad eficaz" quiere significar aquella cantidad de compuesto que, cuando se administra a un mamífero que necesita dicho tratamiento, es suficiente para el efecto del tratamiento sobre una enfermedad mediada por la actividad de una o más proteínas cinasas, tales como los sucesos mediados por p38 alfa y las p38 asociadas tales como la producción de citocinas. Así, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula XVII o una de sus sales, metabolitos activos o profármacos, es una cantidad suficiente para modular, regular, o inhibir la actividad de una o más proteína cinasas de tal modo que una enfermedad que está mediada por dicha actividad se reduce o se alivia.

10 La cantidad de un agente dado que corresponderá a dicha cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la enfermedad y su gravedad, la identidad (p. ej., peso) del mamífero que necesita el tratamiento, pero sin embargo puede ser determinada rutinariamente por un experto en la técnica. "Tratamiento" quiere significar al menos la atenuación de una enfermedad en un mamífero, tal como un ser humano, que se ve afectada, al menos en parte, por la actividad de una o más proteínas cinasas, tal como p38, e incluye, pero no se limita a, prevenir la aparición de la enfermedad en un mamífero, particularmente cuando se encuentra que el mamífero está predispuesto a tener la enfermedad pero todavía no ha sido diagnosticado como que la tiene; modular y/o inhibir la enfermedad; y/o aliviar la enfermedad.

15 Con el fin de utilizar un compuesto de la fórmula XVII, o una sal farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento terapéutico (incluyendo el tratamiento profiláctico) de los mamíferos incluyendo los seres humanos, se formula normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica. Según este aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula XVII, o una sal farmacéuticamente aceptable, como se ha definido anteriormente en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo como comprimidos, comprimidos para chupar, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos dispersables o gránulos, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo como cremas, pomadas, geles, o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo como polvo finamente dividido o como aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo como polvo finamente dividido) o para parenteral administración parenteral (por ejemplo como una solución estéril acuosa u oleosa para administración intravenosa, subcutánea, o intramuscular o como un supositorio para administración rectal). Por ejemplo, las composiciones destinadas a uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, aromatizantes y/o conservantes.

25 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación de comprimidos incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes de granulación y disgregación tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, y anti-oxidantes, tales como ácido ascórbico. Las formulaciones de comprimidos pueden ser no recubiertos o recubiertos para modificar su desintegración y la posterior absorción del ingrediente activo dentro del tracto gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y/o aspecto, en cualquier caso, utilizando agentes y procedimientos de recubrimiento convencionales bien conocidos en la técnica.

30 Las composiciones para uso oral pueden estar en la forma de cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

35 Las suspensiones acuosas generalmente contienen el ingrediente activo en forma de polvo finamente dividido junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinil-pirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos (por ejemplo estearato de polioxetileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno-sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno-sorbitol. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes (tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, anti-oxidantes (tal como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes aromatizantes y/o agentes edulcorantes (tales como sacarosa, sacarina o aspartamo).

- 5 Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal (tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o en un aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones oleosas pueden contener también un agente espesante tal como cera de abejas, parafina sólida o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los indicados anteriormente, y agentes aromatizantes para preparar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un anti-oxidante tal como ácido ascórbico.
- 10 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua generalmente contienen el ingrediente activo junto con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Ejemplos de los agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión son los ya mencionados antes. También pueden estar presentes excipientes adicionales tales como agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.
- 15 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en la forma de emulsiones aceite-en-agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, tal como por ejemplo parafina líquida o una mezcla cualquiera de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas naturales tales como goma arábica o goma tragacanto, fosfátidos naturales tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo monooleato de sorbitán) y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno tales como monooleato de polioxietilén-sorbitán. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.
- 20 Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa, y pueden contener también un agente suavizante, conservante, aromatizante y/o colorante.
- 25 Las composiciones farmacéuticas pueden estar también en la forma de una suspensión inyectable estéril acuosa u oleosa, que puede ser formulada según procedimientos conocidos utilizando uno o más de los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión, que se han mencionado antes. Una preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo una solución en 1,3-butanodiol.
- 30 Las formulaciones de supositorios se pueden preparar mezclando el ingrediente activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a las temperaturas ordinarias pero que es líquido a la temperatura rectal y que fundirá por tanto en el recto para liberar el fármaco. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles.
- 35 Las formulaciones tópicas, tales como cremas, pomadas, geles y soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, se pueden obtener en general formulando un ingrediente activo con un vehículo o diluyente convencional, tópicamente aceptable, utilizando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica.
- 40 Las composiciones para administración por insuflación pueden estar en la forma de un polvo finamente dividido que contiene partículas con un diámetro medio de, por ejemplo, 30  $\mu\text{m}$  o mucho menos, comprendiendo el propio o bien el ingrediente activo solo o bien diluido con uno o más vehículos fisiológicamente aceptables tales como lactosa. El polvo para insuflación se llena después convenientemente en una cápsula que contiene, por ejemplo, 1 a 50 mg de ingrediente activo para uso con un dispositivo turbo-inhalador, tal como el usado para insuflación del agente conocido cromoglicato de sodio.
- 45 Las composiciones para administración por inhalación pueden estar en la forma de un aerosol convencional presurizado dispuesto para dispensar el ingrediente activo o como un aerosol que contiene un sólido finamente dividido o como gotitas líquidas. Se pueden usar propelentes convencionales de aerosol tales como hidrocarburos o hidrocarburos fluorados volátiles y el dispositivo de aerosol está convenientemente dispuesto para dispensar una cantidad medida de ingrediente activo.
- 50 Para información adicional sobre formulaciones, véase el capítulo 25.2 del volumen 5 de *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.
- 55 La cantidad de un compuesto de esta invención que se combina con uno o más excipientes para producir una forma farmacéutica individual variará necesariamente dependiendo del hospedante tratado y de la particular vía de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a administración oral a seres humanos contendrá, por ejemplo, de 0,5 mg a 2 g de agente activo mezclado con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que pueden variar desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 98 por ciento en peso de la composición total. Las formas farmacéuticas unitarias contendrán generalmente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un ingrediente activo. Para información adicional sobre vías de administración y regímenes posológicos, véase el capítulo 25.3 del volumen 5 de *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

El tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de la fórmula XVII variará naturalmente según la naturaleza y gravedad de las enfermedades, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración, según principios bien conocidos de la medicina.

5 En un aspecto de esta invención, los compuestos de esta invención o las sales farmacéuticas de los mismos pueden ser formulados en composiciones farmacéuticas para administración a animales o seres humanos para tratar o prevenir una enfermedad mediada por p38. El término "enfermedad mediada por p38" como se usa aquí significa cualquier enfermedad u otra condición nociva en la que se sabe que p38 desempeña un papel. Esto incluye enfermedades que se sabe que son causadas por exceso de producción de IL-1, TNF, IL-6 o IL-8. Dichas enfermedades incluyen, sin limitación, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos óseos  
10 destructivos, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas, enfermedad viral, y enfermedades neurodegenerativas.

Las enfermedades inflamatorias que se pueden tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, asma, alergias, y síndrome de distrés respiratorio en el adulto.

15 Las enfermedades autoinmunes que se pueden tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes mellitus (Tipo I) insulino-dependiente, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis crónica activa, miastenia gravis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, o enfermedad de injerto contra hospedante.

20 Los trastornos óseos destructivos que pueden ser tratados o prevenidos incluyen, pero no se limitan a, osteoporosis, osteoartritis y trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple.

Las enfermedades proliferativas que se pueden tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, y mieloma múltiple.

25 Las enfermedades infecciosas que se pueden tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, septicemia, choque septicémico, y Shigellosis.

Las enfermedades víricas que se pueden tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, infección de hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por HIV y retinitis por CMV.

30 Las condiciones o enfermedades degenerativas que se pueden tratar o prevenir por los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral y otras enfermedades neurodegenerativas.

Las "condiciones mediadas por p38" incluyen también la isquemia/reperfusión en el ictus, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, hipoxia de órganos, hiperplasia vascular, hipertrofia cardíaca y agregación plaquetaria inducida por trombina.

35 En adición, los inhibidores de p38 de esta invención también son capaces de inhibir la expresión de proteínas pro-inflamatorias inducibles tales como la prostaglandina-endoperóxido-sintasa-2 (PGHS-2), denominada también ciclooxigenasa-2 (COX-2). Por lo tanto, otras "condiciones mediadas por p38" son edema, analgesia, fiebre y dolor, tal como dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor de cáncer, dolor dental y dolor de artritis.

40 Las condiciones y enfermedades que se pueden tratar o prevenir por los inhibidores de p38 de esta invención se pueden agrupar también convenientemente según la citocina (p. ej., IL-1, TNF, IL-6, IL-8) que se cree que es responsable de la enfermedad.

45 De este modo, una enfermedad o condición mediada por la IL-1 incluye artritis reumatoide, osteoartritis, ictus, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, reacción inflamatoria inducida por endotoxinas, enfermedad inflamatoria intestinal, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubeola, sinovitis aguda, diabetes, enfermedad pancreática de células  $\beta$  y enfermedad de Alzheimer.

50 Una enfermedad o condición mediada por el TNF incluye artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, septicemia, choque septicémico, choque endotóxico, septicemia gram negativa, síndrome de choque tóxico, síndrome de distrés respiratorio del adulto, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedades de resorción ósea, lesión por reperfusión, reacción injerto frente a hospedante, rechazos de aloinjertos, fiebre y mialgias debidas a infección, caquexia secundaria a infección, SIDA, ARC o tumores malignos, formación de queloides, formación de tejido cicatrizante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o piresis. Las enfermedades mediadas por TNF incluyen también infecciones víricas, tales como HIV, CMV, gripe y herpes; e infecciones víricas veterinarias, tales como infecciones por lentivirus, que incluyen pero no se limitan a virus de la anemia infecciosa equina, virus de la artritis caprina, virus

visna o virus maedi; o infecciones de retrovirus, incluyendo el virus de la inmunodeficiencia felina, el virus de la inmunodeficiencia bovina, o el virus de la inmunodeficiencia canina.

5 La enfermedad o condición mediada por IL-8 incluye enfermedades caracterizadas por infiltración masiva de neutrófilos, tal como la psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, asma, lesión por reperfusión cardiaca y renal, síndrome de distrés respiratorio del adulto, trombosis y glomerulonefritis.

En adición, los compuestos de esta invención se pueden usar tópicamente para tratar o prevenir las afecciones causadas o exacerbadas por IL-1 o TNF. Dichas afecciones incluyen articulaciones inflamadas, eczema, psoriasis, afecciones inflamatorias de la piel tales como eritema solar, afecciones inflamatorias del ojo tales como conjuntivitis, piresis, dolor y otras condiciones asociadas con la inflamación.

10 Los compuestos de esta invención se pueden usar en combinación con otros fármacos y terapias usadas en el tratamiento de enfermedades que se podrían beneficiar de la inhibición de citocinas, en particular IL-1, TNF, IL-6 o IL-8.

15 Por ejemplo, en virtud de su capacidad para inhibir las citocinas, los compuestos de la fórmula XVII son de valor en el tratamiento de ciertas enfermedades inflamatorias y no inflamatorias que son tratadas actualmente con un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (NSAID) inhibidor de la ciclooxigenasa tal como indometacina, ketorolaco, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, sulindac, tolmetina y piroxicam. La co-administración de un compuesto de la fórmula XVII con un NSAID puede dar como resultado la reducción de la cantidad del último agente necesaria para producir un efecto terapéutico, y por lo tanto se reduce la probabilidad de efectos secundarios adversos de los NSAID tales como efectos gastrointestinales. Por lo tanto según una característica adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula XVII, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o un éster del mismo escindible *in vivo*, conjuntamente o en mezcla con un agente anti-inflamatorio no esteroideo inhibidor de la ciclooxigenasa, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Los compuestos de la fórmula XVII se pueden usar también en el tratamiento de enfermedades tales como artritis reumatoide en combinación con agentes antiartríticos tales como oro, metotrexato, esteroides y penicilamina, y en enfermedades tales como osteoartritis en combinación con esteroides.

30 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también en las enfermedades degenerativas, por ejemplo osteoartritis, con agentes condroprotectores, anti-degenerativos y/o reparadores tales como Diacerhein, formulaciones de ácido hialurónico tales como Hyalan, Rumalon, Artepardon y sales de glucosamina tales como Anril.

Los compuestos de la fórmula XVII se pueden usar también en el tratamiento de asma en combinación con agentes antiasmáticos tales como broncodilatadores y antagonistas de leucotrieno.

35 Aunque los compuestos de la fórmula XVII son de valor principalmente como agentes terapéuticos para uso en animales de sangre caliente (incluyendo el hombre), son útiles también siempre que se requiera inhibir los efectos de las citocinas. Por lo tanto, son útiles como estándares farmacológicos para uso en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos y en la investigación de nuevos agentes farmacológicos.

40 La actividad de los compuestos de esta invención se puede ensayar en cuanto a la inhibición de p38 *in vitro*, *in vivo*, o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad cinasa o de la actividad ATPasa de la p38 activada. Alternativamente los ensayos *in vitro* cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a p38 y se puede medir o por radiomarcaje del inhibidor antes de la unión, aislamiento del complejo inhibidor/p38 y determinación de la cantidad de radiomarcador unido, o por realización de un experimento de competición en el que se incuban nuevos inhibidores con p38 unida a radioligandos conocidos. Estos y otros ensayos *in vitro* y en cultivo celular son bien conocidos por los expertos en la técnica.

45 Los ensayos en cultivo celular del efecto inhibidor de los compuestos de esta invención se pueden usar para determinar las cantidades de TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 o IL-8 producidas en la sangre completa o en fracciones celulares de la misma en células tratadas con inhibidor en comparación con células tratadas con controles negativos. El nivel de estas citocinas se puede determinar mediante el uso de ELISAs comercialmente disponibles o como se describe en la sección de Ejemplos biológicos que sigue.

### Ejemplos biológicos

50 Las actividades biológicas de los compuestos de la invención se demostraron por los siguientes ensayos *in vitro*.

#### Ensayo bioquímico de p38

Se ensayó la actividad de p38 a temperatura ambiente en una reacción de 100  $\mu$ L que contenía enzima p38 $\alpha$  activada 5 nM y ATF-2 (proteína de fusión Factor de transcripción activador 2) 1  $\mu$ M como sustrato en HEPES 25 mM (pH 7,4), Vanadato 100  $\mu$ M, DTT 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM y [ <sup>33</sup>P]-ATP 10  $\mu$ M (~0,1  $\mu$ Ci P<sup>33</sup>/reacción). Se terminó la

reacción después de 30-40 minutos añadiendo TCA al 25 %, se dejó estar durante 5 minutos y después se transfirió directamente a una placa filtrante de membrana GF-B. Se lavó el filtro dos veces durante 30 segundos con ácido fosfórico al 0,5 % utilizando un cosechador automático Tomtec Mach III. Después de lavado, se continuó el vacío durante 30 segundos para secar el filtro. Se añadieron aproximadamente 30  $\mu$ L de líquido de centelleo por pocillo a la placa filtrante y después se leyó en un contador de centelleo líquido (Packard TopCount HTS).

#### Ensayo PBMC

La capacidad de los compuestos de esta invención para inhibir la producción de TNF- $\alpha$  se evaluó utilizando las células mononucleares de sangre periférica humana ("PBMC") que sintetizan y segregan TNF- $\alpha$  cuando se estimulan con lipopolisacáridos.

10 Se prepararon soluciones del compuesto de ensayo preparando diluciones de 5 veces en serie en DMSO, cuyas diluciones se diluyeron después hasta stocks 5 $\times$  diluyendo con MEM, suero fetal bovino inactivado por calor al 2 % ("FBS"), HEPES 20 mM, L-glutamina 2 mM, y penicilina/estreptomicina al 1 %.

15 Se aislaron las PBMC de la sangre humana como sigue. Se recogieron muestras de sangre completa de voluntarios humanos en CPT Vacutainer™ de Becton Dickinson. Se mezclaron los tubos y se centrifugaron a temperatura ambiente (18-25 °C) en un rotor horizontal durante un mínimo de 15 minutos a 1500-1800 RCF (fuerza centrífuga relativa). Para cada donante, se reunieron las capas leucocitarias en un único tubo y se lavaron dos veces con solución salina tamponada con fosfato ("PBS"). Se resuspendió el sedimento celular en MEM, suero fetal bovino inactivado por calor al 2 % ("FBS"), HEPES 20 mM, L-glutamina 2 mM, y penicilina/estreptomicina al 1 %. Se determinó el número total de células utilizando un hemocitómetro y la suspensión celular se ajustó a 2 $\times$ 10<sup>6</sup> células/mL.

20 Se añadieron 0,1 mL de suspensión celular a cada pocillo de una placa de cultivo celular de 96 pocillos. Se añadieron 30  $\mu$ L de una solución de compuesto de ensayo, y se incubaron las células en un incubador a 37 °C/5 % de CO<sub>2</sub> durante 1 hora. Se añadieron entonces a cada pocillo 20  $\mu$ L de lipopolisacárido a 7,5 ng/mL (LPS *E. Coli* K-235), y se volvieron las células al incubador a 37 °C/5 % de CO<sub>2</sub> durante 16-20 horas. Se centrifugaron las células durante 15 minutos a 1100 RCF. Se transfirieron aproximadamente 0,12 mL del sobrenadante a una placa limpia de polipropileno de 96 pocillos. Las muestras o bien se analizaron inmediatamente o bien se mantuvieron a -80 °C hasta el ensayo. Se determinaron los niveles de TNF- $\alpha$  en cada muestra utilizando un ensayo ELISA para TNF- $\alpha$  humano tal como el que se describe a continuación.

30 Se determinaron los niveles de TNF- $\alpha$  utilizando el siguiente ensayo. Se prepararon placas recubiertas de anticuerpos TNF-alfa añadiendo 150  $\mu$ L de 2  $\mu$ g/mL de IgG monoclonal de ratón purificada anti-TNF- $\alpha$  en tampón carbonato-bicarbonato (paquete de tampón carbonato-bicarbonato BupH™) a los pocillos de una placa de 96 pocillos de Immulon 4 (Immulon 4 ELISA Flat Bottom Plate; Dynex, catalog number 011-010-3855) y se incubaron durante la noche a 2-8 °C. Se separó la solución de recubrimiento y se añadieron 200  $\mu$ L de "tampón de bloqueo" (HEPES 20 mM pH 7,4, NaCl 150 mM, BSA al 2 %) y se conservaron las placas a 2-8 °C hasta su uso. Se preparó una curva estándar de TNF- $\alpha$  recombinante humano de diez puntos mediante una dilución en serie 1:2 en el "diluyente de la muestra" (HEPES 20 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, BSA al 1 %) con una concentración máxima de 6000 pg/mL.

40 Se separó la solución de bloqueo de las placas ELISA para TNF- $\alpha$  lavando cinco veces con 300  $\mu$ L de "tampón de lavado" (HEPES 20 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, Tween-20 al 0,02 %). Se añadieron 50  $\mu$ L de "diluyente de la muestra" a todos los pocillos, y después se añadieron 50  $\mu$ L de una solución de la curva estándar de TNF- $\alpha$  o del sobrenadante del compuesto de ensayo a todos los pocillos. Se incubó la placa a temperatura ambiente durante una hora con agitación (300 rpm). Se lavó la placa cinco veces con 300  $\mu$ L de "tampón de lavado". Se añadieron por pocillo 100  $\mu$ L de anticuerpo de cabra biotinilado anti-TNF- $\alpha$  humano a 0,2  $\mu$ g/mL en el "diluyente de anticuerpo" (HEPES 20 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, BSA al 1 %, Tween-20 al 0,02 %), y se incubó la placa a temperatura ambiente durante una hora con agitación (300 rpm). Se lavó la placa cinco veces con 300  $\mu$ L de "tampón de lavado" por pocillo. Se añadieron 100  $\mu$ L de estreptavidina fosfatasa alcalina al 0,02  $\mu$ g/mL en "diluyente de anticuerpo" por pocillo, y se incubó la placa a temperatura ambiente durante una hora con agitación (300 rpm). Se lavó la placa cinco veces con 300  $\mu$ L de tampón de lavado por pocillo. Se añadieron por pocillo 200  $\mu$ L de pNPP (p-nitrofenil-fosfato) a 1 mg/ml en tampón de dietanolamina con MgCl<sub>2</sub> 0,5 mM, y se incubó la placa durante 30 a 45 minutos a temperatura ambiente con agitación (300 rpm). Se hizo seguimiento del progreso de la reacción determinando la densidad óptica: cuando el estándar máximo alcanzó una densidad óptica entre 2,0 y 3,0, se añadieron 50  $\mu$ L de NaOH 2 N por pocillo. Se determinó la densidad óptica de cada pocillo antes de 30 minutos, utilizando un lector de placas de microtitulación fijado a 405 nm. Se analizaron los datos en XL fit utilizando un ajuste de curva de 4 parámetros.

55 Los siguientes reactivos se utilizaron en los ensayos descritos antes. Solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco sin calcio ni magnesio (Gibco número de catálogo 14190); medio mínimo esencial Eagle (MEM; Gibco número de catálogo 11090); penicilina-estreptomicina (Gibco número de catálogo 15140); L-glutamina, 200 mM (Gibco número de catálogo 25030); HEPES, 1 M (Gibco número de catálogo 15630); suero fetal bovino ("FBS"; HyClone número de catálogo SH30070.03); lipopolisacáridos de *Escherichia coli* K-235 ("LPS"; Sigma número de

- catálogo L2018); IgG monoclonal de ratón purificada anti-TNF- $\alpha$ , (R&D Systems número de catálogo MAB210); Pack tampón carbonato-bicarbonato BupH™ (Pierce número de catálogo 28382); HEPES (FW 238.3; Sigma número de catálogo H3575); NaCl (Sigma número de catálogo S7653); seroalbúmina bovina ("BSA"; Jackson ImmunoResearch número de catálogo 001-000-162); monolaurato de polioxietileno 20 sorbitán (Sigma número de catálogo P2287);
- 5 cloruro de magnesio, hexahidrato (Sigma número de catálogo M2670); TNF- $\alpha$  humano recombinante (R&D Systems número de catálogo 210TA010); IgG de cabra purificada con afinidad TNF- $\alpha$  (R&D Systems número de catálogo BAF210); fosfatasa alcalina con estreptavidina (Jackson ImmunoResearch número de catálogo 016-050-084); Tampón sustrato de dietanolamina (Pierce número de catálogo 34064); p-nitrofenil-fosfato (Sigma número de catálogo N2765).
- 10 La Tabla 3 presenta los resultados de inhibición de p38 e inhibición de secreción de TNF- $\alpha$  inducida por LPS de las células mononucleares de sangre periférica humana ("PBMC"). Un compuesto "activo" se define como un compuesto que tiene una IC<sub>50</sub> inferior a 500 nM.

Tabla 3

Compuesto	Inhibición de p38 IC <sub>50</sub> (nM)	PBMC IC <sub>50</sub> (nM)
28t	activo	-
9q-2	activo	-
7t-1	activo	-
6n	activo	-
16p	activo	-

15 Ensayo en ratón

Modelo en ratón de producción de TNF- $\alpha$  inducida por LPS

- Se indujo el TNF- $\alpha$  en ratones machos DBA-2J (de Jackson Laboratories) por inyección en la vena caudal con 2 mg/kg de lipopolisacárido (de Sigma, St. Louis). Noventa minutos más tarde los ratones anestesiados con isoflurano se sangraron por punción cardíaca. Después se dejaron coagular las muestras de sangre durante dos horas a 4 °C y
- 20 se centrifugaron. Se separó el suero en tubos eppendorf para posterior análisis de TNF- $\alpha$ . Se realizó el análisis de TNF- $\alpha$  utilizando un kit de ELISA (Quantikina, MN) y se llevó a cabo siguiendo las instrucciones que acompañan al kit.

- Se preparó el compuesto AR-00112190 (no incluido en el alcance de la invención) con 10 % de DMSO más 90 % de 2-hidroxil- $\beta$ -ciclodextrina (HPCD) al 20 %. Se diluyó después el compuesto de manera seriada con vehículo (10 % de DMSO, 90 % de HPCD al 20 %) para preparar las concentraciones necesarias para los niveles de dosis inferiores. El compuesto se disolvió con la adición de DMSO, pero después dejó de estar en solución con la adición de HPCD al 20 %. Por lo tanto, se administraron los compuestos como suspensiones. Siete grupos de ratones machos DBA-2J (siete/grupo) recibieron la administración oral de AR-00112190 (10, 30 y 100 mg/kg) 30 minutos antes de la inyección de LPS.
- 25

- 30 El tratamiento con el compuesto AR-00112190 (10, 30 y 100 mg/kg) también disminuyó significativamente los niveles de TNF- $\alpha$ . El AR-00112190 demostró una inhibición similar (42 %) observada con la dosis de 100 mg/kg (Tabla 4).

Los resultados de este estudio demostraron efectos beneficiosos importantes con 10, 30 y 100 mg/kg de AR-00112190 (29 %, 44 % y 42 %).

35

Tabla 4

Compuesto	Tratamiento	Animal	Nivel de TNF pg/mL	Media	SE	% de inhibición
I	LPS + vehículo	1	3290	3825	390	0
		2	3545			
		3	3212			
		4	5604			
		5	4978			
		6	2947			
		7	3196			
II	LPS + AR- 00112190 10 mg/kg	1	3373	2706	206	29
		2	2047			
		3	2782			
		4	2080			
		5	2365			
		6	3298			
		7	2967			
III	LPS + AR- 00112190 30 mg/kg	1	2815	2126	292	44
		2	1826			
		3				
		4	1464			
		5	3135			
		6	1393			
		7	2124			
IV	LPS + AR- 00112190 100 mg/kg	1	2074	2216	224	42
		2	1783			
		3	1832			
		4	2333			
		5	3257			
		6	1553			
		7	1683			

### Ejemplos preparativos

Con el fin de ilustrar la invención, se incluyen los siguientes ejemplos.

#### 5 Ejemplos

En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se expresan en grados Celsius. Los reactivos se compraron de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique otra cosa. El tetrahidrofurano (THF), N,N-dimetilformamida (DMF), diclorometano, tolueno, dioxano y 1,2-difluoroetano se compraron de Aldrich en frascos sellados Sure y se usaron como se recibieron.

Las reacciones indicadas a continuación se realizaron generalmente con presión positiva de nitrógeno o de argón o con un tubo de secado (a menos que se indique otra cosa) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción estaban típicamente provistos de un septum de goma para la introducción de sustratos y reactivos mediante una jeringa. El material de vidrio se secó en estufa y/o se secó con calor.

15 Se realizó la cromatografía en columna en un sistema Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) con una columna de gel de sílice o un cartucho SepPak de sílice (Waters).

Los espectros de <sup>1</sup>H-NMR se registraron en un instrumento Bruker operando a 300 MHz o en un instrumento Varian operando a 400 MHz. Los espectros de <sup>1</sup>H-NMR se obtuvieron como soluciones en CDCl<sub>3</sub> (registrados en ppm), utilizando cloroformo como el estándar de referencia (7,25 ppm). Se utilizaron otros disolventes para NMR cuando fue necesario. Cuando se registran multiplicidades de picos, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se registran en Hertzios (Hz).

Los ejemplos 1-23 describen la síntesis de compuestos de anilina de la fórmula general XVII.



## Ejemplo 1

Preparación de 1-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-piridin-3-ilmetil]-urea (6n)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 6n se muestra en la Figura 1.

5 Etapa A: 2-(1-Metil-1H-indazol-5-iloxi)nicotinonitrilo (3n): Se suspendieron en DMSO (2 mL), 1-metil-1H-indazol-5-ol (1n) (sintetizado como se describe en el Ejemplo 7) (0,10 g, 0,68 mmol) y 2-cloro-nicotinonitrilo (2n) (0,11 g, 0,81 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 110 °C durante 18 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractores orgánicos reunidos se secaron, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron a presión reducida para dar el producto crudo. Por purificación por cromatografía rápida en columna (EtOAc/hexano 20 – 100 %) se obtuvo el producto deseado (3n) (0,152 g, 90 % de rendimiento). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,27-8,25 (m, 1H), 8,23-8,20 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 4,10 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 251 (M+H) detectado.

15 Etapa B: C-[2-(1-Metil-1H-indazol-5-iloxi)-piridin-3-il]metilamina (4n): Se suspendió 2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)nicotinonitrilo (3n) (0,132 g, 0,528 mmol) en MeOH (6 mL). Se añadió Pd(OH)<sub>2</sub> (0,060 mg, 0,427 mmol) en atmósfera de nitrógeno seguido por HCl acuoso concentrado (0,6 mL). Se purgó el sistema con H<sub>2</sub> gas y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas en atmósfera de H<sub>2</sub> gas. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de celita y se lavó a su través con MeOH. Los extractores orgánicos se concentraron a presión reducida para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía rápida en columna (MeOH/Et<sub>3</sub>N/EtOAc) para obtener el producto deseado (4n) (0,047 g, 35 % de rendimiento). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,96 (s, 1H), 7,90 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,95 (s, 2H).

25 Etapa C: 1-(5-*terc*-Butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-piridin-3-ilmetil]-urea (6n): Se pusieron en un vial de reacción de 10 mL C-[2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-piridin-3-il]metilamina (4n) (0,017 g, 0,067 mmol) y éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido (5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (5n) y se disolvieron en DMF (5 mL). Se añadió DIEA (0,058 mL, 0,334 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó el sistema a 80 °C durante 18 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para obtener el producto crudo. El material crudo se purificó por cromatografía rápida en columna utilizando un cartucho de sílice Sep-pak de 10 g (35 cc) (EtOAc al 50 %/hexano) para obtener el producto deseado (6n) (0,034 g, 100 % de rendimiento). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,32 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,94 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 4,37 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,25 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 510 (M+H) detectado.

## Ejemplo 2

Preparación de 2-(4-2-[2-(1-ciclobutilmetil-1H-indazol-5-iloxi)-5-fluorofenil-acetil]piperazin-1-il)-N-isopropilacetamida (13p)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 13p se muestra en la Figura 2.

35 Etapa A: 1-Aliloxi-4-fluorobenceno (3p): A una solución de 4-fluorofenol (1p) (30 g, 268,0 mmol) en acetona (250 mL), se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (65 g, 468,3 mmol) seguido por 3-bromo-propeno (2p) (28 mL, 321,1 mmol). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió sobre agua y hielo (500 mL). Se extrajo la capa acuosa con éter (3 x 250 mL) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaOH 2 M (2 x 250 mL) y se secaron sobre una mezcla de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se separó el disolvente a vacío para obtener el producto deseado (3p) (40,4 g, 99 %) como un aceite amarillo claro. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,01-6,92 (m, 2H), 6,89-6,82 (m, 2H), 6,10-6,82 (m, 1H), 5,44-5,41 (m, 1H), 5,39-5,37 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 2H).

45 Etapa B: 2-Alil-4-fluorobenceno (4p): Se calentó el intermedio (3p) (14,7 g, 96,6 mmol) a 210 °C durante 7 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se dejó en reposo durante la noche. Se comprobó la reacción por cromatografía en capa fina. Se observó una nueva mancha en la TLC (Rf: ~ 0,65 en hexano/acetato de etilo, 7:3). La HPLC de la mezcla cruda dio un pico principal con un tiempo de retención de 2,07 min y un pico menor a 2,36 min. El producto principal, crudo (4p) se confirmó como el producto deseado y se pasó a la siguiente etapa directamente sin purificación. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,88-6,78 (m, 2H), 6,78-6,72 (m, 1H), 6,05-5,93 (m, 1H), 5,21-5,13 (m, 2H), 4,8 (br s, OH), 3,38 (d, J = 6,26 Hz, 2H).

50 Etapa C: Éster de ácido acético y 2-alil-4-fluorofenilo (5p): Al producto crudo (4p), se añadieron anhídrido acético (36,5 mL, 386,4 mmol) y piridina (37,5 mL, 463,7 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 horas, se comprobó por HPLC al día siguiente (la reacción pareció casi completa). Se vertió entonces la mezcla sobre H<sub>2</sub>O/Et<sub>2</sub>O frío, se extrajo la capa acuosa con Et<sub>2</sub>O (2x), las capas orgánicas reunidas se lavaron secuencialmente con HCl al 10 % (3x), NaHCO<sub>3</sub> saturado (2x), H<sub>2</sub>O (2x) y salmuera, y después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de concentración, se comprobó la pureza del producto crudo por cromatografía en capa fina (hexano/acetato de etilo, 7:3) y HPLC. No se observó ningún ión másico. El producto crudo (5p) se pasó a la

siguiente etapa directamente sin purificación posterior. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,04-6,91 (m, 3H), 6,09-5,65 (m, 1H), 5,19-5,06 (m, 2H), 3,27 (d, J = 6,26 Hz, 2H), 2,30 (s, CH<sub>3</sub>).

5 Etapa D: Ácido (2-acetoxi-5-fluorofenil)-acético (6p-2): A una solución de (5p) (10 g, 51,5 mmol) en 100 mL de CCl<sub>4</sub>/acetonitrilo (1:1), se añadió una solución de metaperiodato de sodio (NaIO<sub>4</sub>, 33,6 g, 154,5 mmol) en 500 mL de H<sub>2</sub>O. Después de agitar durante varios minutos, se añadió hidrato de tricloruro de rutenio (0,93 g, 4,12 mmol). Se agitó la mezcla oscura a temperatura ambiente durante 2 horas y se añadió DCM (600 mL). Se separaron las capas, se extrajo la fase acuosa con DCM (3x) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con H<sub>2</sub>O y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Por filtración a través de celita 545 y evaporación se obtuvo una mezcla de un aldehído (6p-1) y un ácido (6p-2) (9,1 g, 83 %) como un aceite pardo que se pasó a la siguiente etapa sin purificación.

10 Etapa E: Ácido (2-acetoxi-5-fluoro-fenil)-acético (7p): Se añadió una solución de cloruro de sodio (52,16 g, 576,7 mmol) y dihidrogenofosfato de sodio (44,5 g, 371 mmol) en 225 mL de H<sub>2</sub>O a una solución de ácido (6p-2) y aldehído (6p-1) en 100 mL de *i*-PrOH a 0 °C. Se agitó la solución resultante a 0 °C durante 3 horas, se diluyó con éter y después se separaron las capas. Se lavó la fase orgánica con H<sub>2</sub>O, tiosulfato de sodio al 10 % (2x), H<sub>2</sub>O y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de evaporación hasta un pequeño volumen, se añadieron unas gotas de hexano.  
15 Se formaron cristales gradualmente y se recogieron por filtración y se lavaron con éter/hexano frío para dar el compuesto deseado (7p) (3,95 g, 36 % de rendimiento aislado). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,12-6,98 (m, 3H), 3,57 (s, 2H), 2,29 (s, CH<sub>3</sub>); MS (APCI-) m/z 422,7 (2M-H) detectado.

20 Etapa F: Ácido (5-fluoro-2-hidroxifenil)-acético (8p): Se disolvió el compuesto (7p) (3,5 g, 16,5 mmol) en 65 mL de MeOH, y se añadieron 7 mL de hidróxido de amonio (49,5 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y después se comprobó por TLC (DCM/MeOH/AcOH (9:1:0,15)), HPLC y MS. No se observó ningún material de partida. Se concentró el material a sequedad para dar el producto deseado (8p) que se pasó a la siguiente etapa directamente. MS (APCI-) m/z 168,9 (M-H), 338,7 (2M-H) detectado.

25 Etapa G: Ácido [2-(1-ciclobutilmetil-1H-indazol-5-iloxi)-5-fluorofenil]-acético (10p): Se añadió carbonato de cesio (24,2 g, 74,24 mmol) a una solución de (8p) (2,8 g, 16,5 mmol) en 6 mL de NMP, y la mezcla de reacción se solidificó. Se añadieron 12 mL adicionales de NMP y carbonato de cesio (6,29 g, 19,3 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno. Después de agitación vigorosa, se añadieron el compuesto (9p) (5,25 g, 19,8 mmol) y 2,2,6,6-tetrametilheptano-3,5-diona (90,86 mL, 4,12 mmol). Se desgasificó la mezcla de reacción y se purgó con nitrógeno. Se añadió cloruro de cobre(I) (0,82 g, 8,24 mmol) y se desgasificó la mezcla de reacción, se purgó con nitrógeno y se calentó a 140 °C. Después de agitación durante 18 horas, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente (aproximadamente 23 °C), se diluyó con Et<sub>2</sub>O y se filtró. Los sólidos recogidos se lavaron varias veces con éter, se disolvieron en H<sub>2</sub>O, se acidificaron con HCl 6 N y se extrajeron con DCM (4x). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de concentración, se purificó el residuo por cromatografía en fase normal utilizando hexano/EtOAc/AcOH (9:1:0,15) para dar el producto deseado (10p) (1,01 g, 17 % de rendimiento aislado). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,84 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,62 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,35 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,61, 2,35 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,61, 3,13 Hz, 1H), 6,92 (ddd, J = 8,61, 8,61, 3,13 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,61, 4,70 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 7,04 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,93-2,82 (m, 1H), 2,06 – 1,97 (m, 2H), 1,94 – 1,76 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 355 (M+H) detectado.  
30  
35

40 Etapa H: 2-(4-2-[2-(1-Ciclobutilmetil-1H-indazol-5-iloxi)-5-fluorofenil-acetil]piperazin-1-il)-N-isopropilacetamida (12p): Se disolvió el compuesto (10p) (0,087 g, 0,247 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (1,6 mL), se mezcló con EDCI (0,072 g, 0,372 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió N-isopropil-2-piperazin-1-il-acetamida (12p) (0,069 g, 0,372 mmol) seguido por 0,8 mL adicionales de CHCl<sub>3</sub>. Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió PS-isocianato (0,850 g, 1,6 mmol/g) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. Después de filtración, se lavó el filtrado con H<sub>2</sub>O (2x) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía (Sep-Pak, 10 g) (DCM, EtOAc) para dar el producto deseado (12p) (0,12 g, 77 %). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,87 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 7,13-7,06 (m, 3H), 6,91 (ddd, J = 8,61, 8,61, 3,13 Hz, 1H), 6,83 – 6,72 (m, 2H), 4,38 (d, J = 7,04 Hz, 2H), 4,15 – 4,02 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,67 – 3,60 (m, 2H), 3,55 – 3,49 (m, 2H), 2,99 – 2,87 (m, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,44 – 2,33 (m, 4H), 2,10 – 2,00 (m, 2H), 1,97 – 1,79 (m, 4H), 1,16 (s, CH<sub>3</sub>), 1,15 (s, CH<sub>3</sub>); MS (APCI-) m/z 522,2 (M+H) detectado.  
45

### Ejemplo 3

50 Preparación de 2-[2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-fenil]-N-(4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida (16p)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 16p se muestra en la Figura 3.

55 Etapa A: 5-Bromo-1-isobutil-1H-indazol (14p): Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a una solución de 5-bromoindazol en DMF. Se calentó la mezcla a 105 °C. Después de la desaparición del 5-bromoindazol se vertió la mezcla de reacción sobre DCM/salmuera. Se separaron las dos capas y se extrajo la capa acuosa con DCM (2x) y se comprobó por TLC. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con H<sub>2</sub>O (2x) y salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtración, se concentró el filtrado y el residuo resultante se purificó por cromatografía con hexano/EtOAc 9,5:0,5 para obtener el producto deseado (14p)

Etapa B: Ácido [2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-fenil]-acético (15p): A una suspensión desgasificada de ácido 2-hidroxibenzoico (2,4 g, 15,8 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,72 g, 23,7 mmol) en NMP (13 mL), se añadieron 2,2,6,6-tetrametilheptano-3,5-diona (0,41 mL, 1,97 mmol) y el compuesto 14p (2,0 g, 7,90 mmol) seguido de una pequeña cantidad de NMP para enjuagar. Se desgasificó de nuevo la mezcla resultante con nitrógeno y después se añadió CuCl (0,39 g, 3,95 mmol) y se desgasificó de nuevo la reacción. Se calentó la mezcla a 140-150 °C. Después de mezclar durante 22 horas, se vertió la mezcla de reacción sobre éter/H<sub>2</sub>O. Se separaron las dos capas y la capa acuosa (pH ~ 11) se lavó con éter. La capa acuosa se acidificó a pH 7 y se extrajo con éter (4x) y las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se separó el disolvente a presión reducida. Se formó gradualmente un precipitado en un pequeño volumen de una mezcla de disolventes éter/hexano/DCM y se recogió por filtración para obtener el producto deseado (15p) (0,93 g, 36 % de rendimiento aislado). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,87 (br s, 1H), 7,38-7,28 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,13 (d, J = 9,39 Hz, 1H), 7,10-7,03 (m, 1H), 6,79 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 4,15 (br s, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,40-2,27 (m, 1H), 0,93 (s, 3H), 0,92 (s, 3H); MS (APCI+) m/z 325 (M+H), MS (APCI-) m/z 322,8 (M-H) y 646,8 (2M-H) detectado.

Etapa C: 2-[2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-fenil]-N-(4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida (16p): A una solución de compuesto (15p) (0,04 g, 0,123 mmol) se añadieron PyBOP (0,135 g, 0,26 mmol) y DIEA (0,02 mL, 0,12 mmol) en CDCl<sub>3</sub> (2 mL) y 4-morfolin-4-il-fenilamina (0,044 g, 0,247 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas, se trató con resina AP-trisamina (0,25 g, 2,49 mmol/g) y finalmente se separó el disolvente a presión reducida después de filtración de la resina. El residuo resultante se purificó por cromatografía (Sep-Pak, 10 g) con éter para obtener el producto deseado (16p) (0,024 g, 40 %). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 (s, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,45 (dd, J = 7,83, 1,57 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 9,39 Hz, 2H), 7,31-7,26 (m, 3H), 7,23 (dd, J = 7,83, 1,57 Hz, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 6,86-6,79 (m, 3H), 4,17 (d, J = 7,04 Hz, 2H), 3,86-3,82 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,11-3,06 (m, 4H), 2,41-2,29 (m, 1H), 0,95 (s, CH<sub>3</sub>), 0,94 (s, CH<sub>3</sub>); MS (APCI+) m/z 485,2 (M+H) detectado.

#### Ejemplo 4

Preparación de 1-[5-ciclopropil-2-(4-trifluorometilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-bencil]-urea (9q-1) y 1-(5-*terc*-butil-2-p-toilil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-ciclobutilmetil-1H-indazol-5-ilamino)-5-fluorobencil]-urea (9q-2)

El esquema de reacción para la síntesis de los compuesto 9q-1 y 9q-2 se muestra en las Figuras 4A y B.

Etapa A: 2-Azido-5-fluorobenzonitrilo (1q): Una mezcla de NaN<sub>3</sub> (1,17 g, 1,8 mmol) y difluorobenzonitrilo (0,5 g, 3,6 mmol) en DMA (60 mL) se calentó a 100 °C durante 30 minutos. Se diluyó después la mezcla con agua (300 mL) y éter (300 mL). Se lavó la capa orgánica tres veces con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida en columna utilizando éter:hexano (1:5) para dar el producto deseado (1q) como cristales blancos (0,3 g, 53 % de rendimiento aislado). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38-7,31 (m, 2H), 7,27-7,18 (m, 1H).

Etapa B: 2-Amino-5-fluorobenzonitrilo (2q): A una solución de CoBr<sub>2</sub> (15 mg, 0,068 mmol) en etanol (3 mL), se añadió 2,2'-dipiridilo (10 mg, 0,068 mmol) a temperatura ambiente seguido por la adición de NaBH<sub>4</sub> (40 mg, 1,02 mmol). Se enfrió la mezcla de reacción a -10 °C y después se añadió el intermedio (2q) (0,22 g, 1,36 mmol) en etanol (1 mL) gota a gota en 10 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos y después se sofocó con ácido acético y metanol a -10 °C. Se disolvió entonces el residuo en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se separaron los disolventes a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida en columna utilizando éter:hexano (1:2) como eluyente para dar el compuesto (2q) como cristales blancos (0,16 g, 87 % de rendimiento aislado). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,12-7,08 (m, 2H), 6,7 (dd, J = 10,4, 4,8 Hz, 1H), 4,3 (br s, 2H).

Etapa C: (2-Ciano-4-fluorofenil)-bis(éster de ácido carbámico y *terc*-butilo) (3q):

A una solución de (2q) (33 mg, 0,24 mmol) en THF (3 mL), se añadió Boc<sub>2</sub>O (200 mg, 0,72 mmol) y DMAP (5,9 mg, 0,048 mmol) a temperatura ambiente. Se mantuvo a reflujo la mezcla de reacción durante 2,5 horas y después se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida en columna utilizando éter:hexano (1:3) como eluyente para dar el compuesto (3q) como cristales blancos (0,108 g, 98 % de rendimiento aislado). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,4-7,26 (m, 3H), 1,45 (s, 18H).

Etapa D: (2-Aminometil-4-fluorofenil)-bis(éster de ácido carbámico y *terc*-butilo) (4q): A una solución de (3q) (1 g, 2,97 mmol) en etanol (3 mL), se añadieron CoBr<sub>2</sub> (27 mg, 0,12 mmol), 2,2'-dipiridilo (57 mg, 0,36 mmol) a temperatura ambiente seguido por la adición de NaBH<sub>4</sub> (350 mg, 9,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos y se sofocó con ácido acético y metanol a 0 °C. Se disolvió entonces el residuo en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se separaron los disolventes a presión reducida. El producto crudo se utilizó directamente en la siguiente etapa (1 g, 100 % de rendimiento crudo).

Etapa E: Sal HCl de 2-aminometil-4-fluorofenilamina (5q): Se disolvió el intermedio crudo (4q) (0,95 g, 2,8 mmol) en MeOH/DCM (15 mL). A continuación se añadió HCl 4 N (10,5 mL, 42,0 mmol) en dioxano y se agitó a temperatura

ambiente durante 1 hora. Se separó el disolvente a presión reducida y el residuo (5q) se pasó a la siguiente etapa sin purificación adicional ni caracterización.

Etapa F: Éster de ácido (2-aminometil-4-fluorofenil)-carbámico y *tert*-butilo (6q):

5 Una solución de anhídrido Boc (0,49 g, 2,5 mmol) en dioxano (5 mL), se añadió gota a gota a una solución enfiada en baño de hielo de (5q) (2,8 mmol, 1 equivalente) en 5,7 mL de NaHCO<sub>3</sub> (5,63 mmol) y dioxano (11,2 mL) (1:2). Se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 18 horas. Al día siguiente, se diluyó la mezcla con Et<sub>2</sub>O y se lavó con salmuera. Se separaron las capas. La capa acuosa (salmuera) se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3x) y las capas orgánicas reunidas se extrajeron con KHSO<sub>4</sub> al 10 % (3x) y se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de concentración, el producto crudo obtenido se purificó por cromatografía (Sep-Pak) con hexano/ EtOAc (9:1) para dar el producto (6q) (0,34 g, 50 % de rendimiento aislado). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,85-6,75 (m, 2H), 6,6 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 4,82 (br s, NH), 4,21 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,06 (br s, NH<sub>2</sub>), 1,45 (s, 9H). LC-MS (ESI+) m/z 241 (M+H) detectado.

15 Etapa G: Éster de ácido [5-fluoro-2-(1-ciclobutilmetil-1H-indazol-5-ilamino)bencil]-carbámico y *tert*-butilo (7q-2): A un matraz que contenía ácido borónico (0,175 g, 0,76 mmol), amina (6q) (0,22 g, 0,915 mmol, Cu(OAc)<sub>2</sub> (0,135 g, 0,76 mmol) y tamices 4 Å (0,2 g) en DCM, se añadió lentamente Et<sub>3</sub>N (0,52 mL, 3,7 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió DCM a la mezcla de reacción y se filtró. Se lavó el filtrado con H<sub>2</sub>O (2x), salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de concentración, se purificó el residuo por cromatografía (Sep-Pak; 10 g) con hexano/Et<sub>2</sub>O (3:1). Las fracciones que contienen el producto se reunieron para obtener (7q-2) (0,12 g, 37 % de rendimiento). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,24 (br s, 1H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,94-6,84 (m, 3H), 5,02 (br s, NH), 4,35 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,29 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,98-2,85 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,95-1,79 (m, 4H), 1,44 (s, 9H); MS (APCI+) m/z 425 (M+H) detectado.

20 Etapa H: (2-Aminometil-4-fluoro-fenil-(1-ciclobutilmetil-1H-indazol-5-il)-amina (8q-2): Se disolvió el intermedio (7q-2) (0,076 g, 0,18 mmol) en DCM/*i*-PrOH (5 mL, 1:1), se añadieron 0,5 mL de HCl (1,97 mmol) en dioxano y se agitó la mezcla de reacción durante 3 días. Se evaporó el disolvente para dar el producto (9q-2) que se pasó a la siguiente etapa. MS (ESI+) m/z 308 (M-NH<sub>2</sub>) detectado. Ambos intermedios (7q-1 y (8q-1) se llevaron hasta la etapa final utilizando el protocolo de los análogos 7q-2 y 8q-2.

30 Etapa I: 1-[5-Ciclopropil-2-(4-trifluorometilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-bencil]-urea (9q-1): Una solución de (8q-1) (0,15 g, 0,54 mmol) en DMF (4,5 mL), se trató con carbamato 10q (0,26 g, 0,6 mmol) seguido por DIEA (0,35 mL, 2,0 mmol) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla a 80 °C durante 18 horas y después se evaporó el disolvente a presión reducida. Se recogió el residuo en DCM y se lavó con HCl 1 N. La capa orgánica se filtró por papel 1PS y se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó después por HPLC para obtener el producto (9q-1) (0,027 g, 9 % de rendimiento aislado). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,96 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 7,43 Hz, 2H), 7,57 (br s, NH), 7,37 (d, J = 8,49 Hz, 1H), 7,22-7,16 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,99-6,91 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,14-0,98 (m, 2H), 0,90-0,83 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 564 (M+H) detectado.

35 Etapa J: 1-(5-*tert*-Butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-ciclobutilmetil-1H-indazol-5-ilamino)-5-fluorobencil]-urea (9q-2): Se disolvió el compuesto (8q-2) (0,18 mmol) en DMF (2,5 mL), se añadió el carbamato 10q (0,08 g, 0,20 mmol) seguido por DIEA (0,1 mL, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se recogió el residuo en DCM y se lavó con HCl 1 N. La capa orgánica se filtró a través de papel 1PS y se evaporó a presión reducida hasta un aceite. El producto crudo se purificó después por HPLC para obtener el producto (9q-2) (0,045 g, 44 % de rendimiento aislado). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,81 (s, 1H), 7,7 (br s, NH), 7,32 (d, J = 9,39 Hz, 1H), 7,18-7,06 (m, 7H), 6,94-6,85 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,37-4,30 (m, 6H), 2,96-2,81 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,94-1,76 (m, 4H), 1,34 (s, 9H); MS (APCI+) m/z 580 (M+H) detectado

#### 45 Ejemplo 5

Preparación de 1-(5-*tert*-butil-2-*p*-clorofenil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-metil-1H-indazo-5-ilsulfanil)-5-fluorobencil]-urea (6r-2)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 6r-2 se muestra en la Figura 5.

50 Etapa A: 5-Bromo-1H-indazol (1r): Se añadieron 4-bromo-2-metil-anilina (20 g, 107 mmol), tetrafluoroborato de amonio (23 g, 215 mmol) y HCl concentrado (45 mL, 537 mmol) a AcOH/H<sub>2</sub>O (350 mL, 2:1) y se sometieron a ultrasonidos. A continuación, se añadió lentamente NaNO<sub>2</sub> (8,9 g, 129 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a ultrasonidos durante 10 minutos adicionales (la reacción se volvió de color pardo y se formó un precipitado inmediatamente). Se dejó la reacción en agitación durante la noche. No se observó ningún material de partida al día siguiente. Se evaporó la mezcla en un vacío de velocidad a 65 °C, después se sometió a destilación azeotrópica con tolueno hasta sequedad. El material pasó directamente a la siguiente etapa sin purificación adicional. Se añadieron a cloroformo (300 mL) el material crudo anterior, acetato de potasio (42 g, 428 mmol) y 18-corona-6 (2,8 g, 11 mmol) y se sometió a ultrasonidos durante 10 minutos. Se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se pasó el material a través de un embudo filtrante con gel de sílice/celita/arena y se lavó repetidamente con CHCl<sub>3</sub> (no

se recogió el material). A continuación, se lavó la columna con EtOAc, obteniéndose un material anaranjado que se recogió, se juntó y se evaporó para dar aproximadamente 16 g de material. El producto crudo se sometió entonces a cromatografía rápida con gel de sílice utilizando DCM:MeOH (5 %) como eluyente y se secó en alto vacío durante la noche para dar el producto deseado (1r) (8 g, 50 % de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,9 (br s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 197,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa B: 5-Bromo-1-metil-1H-indazol (2r): Se añadió lentamente 5-bromo-1H-indazol (1r) (10 g, 51 mmol) en THF a una solución fría de NaH (2,2 g, al 60 % en peso en aceite, 56 mmol) en THF bajo nitrógeno. Después de 15 minutos, se añadió yodometano (10,8 g, 76 mmol) a la solución oscura a 0 °C. Después de 2 horas, se vertió la mezcla sobre HCl 1 N (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 50 mL), y los extractos reunidos se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. Por cromatografía en columna (gel de sílice): hexano:EtOAc (10-40 %) se obtuvieron 8,2 g de producto final (2r). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,9 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H); MS (ESI) m/z 213 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa C: 5-(Triisopropilsulfanil)-1-metil-1H-indazol (3r): Se lavó KH (1,3 g, al 30 % en peso, 9,8 mmol) con THF y después se suspendió en THF (10 mL) a 5 °C. Se añadió triisopropilsililol (1,8 g, 9,3 mmol) durante 15 minutos con desprendimiento vigoroso de hidrógeno gas. Se agitó la mezcla a 5 °C durante una hora y después a 25 °C durante 1 hora. Se añadió esta solución a una solución de 1-metil-5-bromoindazol (2r) (2 g, 9,5 mmol) y (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd (1,1 g, 0,93 mmol) en THF (15 mL). Se agitó la suspensión amarilla durante 1 hora a 70 °C. Después de enfriar, se añadió éter y se lavó la solución con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 3 % en hexano) para dar 5-(triisopropilsulfanil)-1-metil-1H-indazol (3r) (1,8 g, 59 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,89 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 1,28-1,19 (m, 3H), 1,08 (d, J = 7,6 Hz, 18H).

Etapa D: 2-(1-Metil-1H-indazol-5-ilsulfanil)-5-fluorobenzonitrilo (4r): Se pusieron en un vial de reacción de 60 mL, el compuesto (3r) (0,65 g, 2 mmol), carbonato de potasio (0,34 g, 2,4 mmol), CsF (0,46 g, 3 mmol), 2,5-difluorobenzonitrilo (0,56 g, 4,1 mmol) y DMF (5 mL) y se selló el vial. Se calentó la mezcla a 100 °C durante 16 horas. Se separó el exceso de DMF a presión reducida. Se recogió este material en DCM (50 mL) y se lavó con agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (3×). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (2×) y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de un tapón de celita/gel de sílice y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice con hexano/EtOAc (20 %) para dar el producto final como un líquido viscoso (4r) (0,43 g, 75 % de rendimiento aislado). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,99 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 16,8, 8,8 Hz, 2H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,14-7,07 (m, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 4,1 (s, 3H); MS (ESI) m/z 284,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa E: 2-(1-Metil-1H-indazol-5-ilsulfanil)-5-fluorobencilamina (5r): Una solución de compuesto (4r), (0,43 g, 1,5 mmol) en MeOH (30 mL), se purgó con nitrógeno y se trató con catalizador Pd(OH)<sub>2</sub>/C (15 % en peso, 280 mg, 0,3 mmol) seguido por HCl concentrado (0,38 mL, 4,6 mmol). Después de purgar más con nitrógeno, se colocó un balón lleno de hidrógeno sobre la parte superior del matraz. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, la cromatografía de líquidos demostró que no quedaba material de partida. A continuación, se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,5 g). Se filtró a través de un tapón de gel de sílice/celita/arena y se lavó con CHCl<sub>3</sub>/Et<sub>3</sub>N y se separó el disolvente a presión reducida. La espuma resultante de color amarillo pálido (5r), (0,43 g, 87 % de rendimiento aislado) se conservó en atmósfera de nitrógeno. MS (ESI) m/z 287,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa F: 1-(5-Ciclopropil-2-p-clorofenil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-metil-1H-indazo-5-ilsulfanil)-5-fluoro-bencil]-urea (6r-1): Una solución de compuesto (5r), (70 mg, 0,21 mmol) en DMF (1 mL), se trató con el correspondiente carbamato (97 mg, 0,24 mmol) seguido por DIEA (70 µL, 0,54 mmol). Se calentó la mezcla a 80 °C durante 18 horas bajo atmósfera de nitrógeno. El producto crudo se purificó después por cromatografía en capa fina preparativa utilizando hexano/EtOAc (1:1) como eluyente (R<sub>f</sub>=0,6) para dar el producto final (6r-1) (80 mg, 68 % de rendimiento aislado). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,34-7,26 (m, 5H), 7,2-7,14 (m, 2H), 6,97 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 6,92-6,84 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 5,7 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,4 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,89 (m, 1H), 0,95-0,9 (m, 2H), 0,75-0,71 (m, 2H); MS (ESI) m/z 547,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa G: 1-(5-*terc*-Butil-2-p-clorofenil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-metil-1H-indazo-5-ilsulfanil)-5-fluorobencil]-urea (6r-2): Una solución de amina (5r), (70 mg, 0,21 mmol) en DMF (1 mL), se trató con el correspondiente carbamato (100 mg, 0,24 mmol) seguido por DIEA (70 µL, 0,54 mmol). Se calentó la mezcla a 80 °C durante 18 horas bajo atmósfera de nitrógeno. El producto crudo se purificó después por cromatografía en capa fina preparativa utilizando hexano/EtOAc (1:1) como eluyente (R<sub>f</sub>=0,6) para dar el producto final (6r-2) (80 mg, 66 % de rendimiento aislado). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,39-7,26 (m, 5H) 7,21-7,14 (m, 2H), 6,98 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,88 (d(t), J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,64 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 1,3 (s, 9H); MS (ESI) m/z 563,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6 Preparación de 1-(5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-[1-(3-isopropilamino-propil)-1H-indazol-5-ilamino]-bencil]-urea (8s-2)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 8s-2 se muestra en las Figuras 6A-B.

- 5 Etapa A: 1-Alil-5-bromo-1H-indazol (1s): Se calentaron 5-bromoindazol (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11: 1153-1156 (2001)) (3,94 g, 20,0 mmol), bromuro de alilo (2,6 mL, 30 mmol) y carbonato de potasio (4,15 g, 30,0 mmol) en DMF (25 mL) a 100 °C durante 18 horas. Se enfrió la reacción, se filtró a través de celita, y los sólidos se lavaron con EtOAc. Se concentró la solución casi a sequedad y después se sometió a reparto entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con NaHCO<sub>3</sub>, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se concentró, y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 7 %/hexano) para obtener el isómero N1 (que eluye más rápidamente) 1-alil-5-bromo-1H-indazol (1s) (1,7 g, 36 % de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,06-5,97 (m, 1H), 5,24 (dd, J = 10,2, 1,6 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,01-5,00 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 237, 239 (M+H, modelo Br) detectado; HPLC (5 a 95 %) 2,98 min.
- 10 Etapa B: 3-(5-Bromoindazol-1-il)-propan-1-ol (2s): Se disolvió 1-alil-5-bromo-1H-indazol (1s) (0,50 g, 2,1 mmol) en 2 mL de THF y se enfrió a 0 °C. Se añadió entonces lentamente una solución de 9-BBN en THF (solución 0,5 M, 8,9 mL, 4,4 mmol) mediante una jeringa bajo nitrógeno y agitación. Se calentó la reacción a temperatura ambiente durante 6,5 horas. Después, se añadió lentamente a la solución, una solución de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> acuosa (solución al 30 % en peso; 1,4 mL) en NaOH 1 N (14 mL, 14 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. Se diluyó la reacción con H<sub>2</sub>O y Et<sub>2</sub>O. Se separaron las capas y la fase orgánica se lavó con salmuera. Se extrajeron las fases acuosas una vez con Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron a vacío. El material crudo (2s) pasó a la siguiente etapa sin caracterización.
- 15 Etapa C: 5-Bromo-1-[3-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-propil]-1H-indazol (3s): Se disolvieron 3-(5-bromoindazol-1-il)-propan-1-ol (2s) crudo (2,1 mmol) e imidazol (0,22 g, 3,2 mmol) en 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se añadió cloruro de *terc*-butildifenilsililo (0,58 g, 2,1 mmol) a la solución y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron cantidades adicionales de imidazol (0,07 g, 1,0 mmol) y cloruro de *terc*-butildifenilsililo (0,16 g, 0,63 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla con Et<sub>2</sub>O y se lavó secuencialmente con una solución acuosa de HCl al 3 % y salmuera. Se extrajeron las fases acuosas una vez con Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó sobre gel de sílice con Et<sub>2</sub>O/hexano 1:6 para obtener el producto (3s) (1,0 g, 96 % en dos etapas) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 4H), 7,44-7,42 (m, 3H), 7,36-7,33 (m, 5H), 4,53 (t, J = 10,2 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 2,16-10 (m, 2H), 1,08 (s, 9H); HPLC (5 a 95 %) 4,72 min.
- 20 Etapa D: Ácido 1-[3-(*terc*-butil-difenilsilaniloxi)-propil]-1H-indazol-5-borónico (4s): Se disolvió 5-bromo-1-[3-(*terc*-butil-difenilsilaniloxi)-propil]-1H-indazol (3s) (200 mg, 0,41 mmol) en 4,0 mL de THF y se enfrió a -78 °C. Se añadió lentamente una solución de *n*-butil-litio en hexano (2,5 M, 0,17 mL). Se agitó la solución amarilla durante 30 minutos. Se añadió borato de trimetilo (130 mg, 1,2 mmol) y se calentó la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se sofocó la reacción con 10 mL de una solución acuosa de HCl al 0,3 % y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. Se diluyó la reacción con Et<sub>2</sub>O y se separaron las capas. Se lavó la fase orgánica con salmuera. Se extrajeron las fases acuosas una vez con Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó parcialmente sobre gel de sílice con MeOH al 3 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para obtener el producto (4s) (97 mg, 52 %). MS (ESI+) m/z 459 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (5 a 95 %) 3,74 min. Esta mezcla pasó a la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 25 Etapa E: 1-(2-Aminobencil)-3-(5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-urea (5s): Se disolvieron parcialmente en DCE (100 mL), 5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamina (10s) (4,8 g, 31 mmol) y carbonil-diimidazol (4,6 g, 32 mmol) y se calentaron a 70 °C durante 2 horas. Se enfrió la reacción y se añadió 2-aminometil-fenilamina (9s) (4,2 g, 34 mmol) y la reacción se agitó durante 14 horas. Se concentró la reacción para eliminar el disolvente y después se sometió a reparto entre EtOAc y HCl 0,5 N (60 mL). Se lavó la fase orgánica con NH<sub>4</sub>Cl y agua y se secó (MgSO<sub>4</sub>). Se concentró la solución y se recristalizó en EtOAc (200 mL) para obtener el producto deseado (5s) (4,6 g, 49 % de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,31 (s, 1H), 6,98 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,96 (dt, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 6,63 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,48 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,12 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 1,16 (s, 9H).
- 30 Etapa F: 1-(2-{1-[3-(*terc*-Butildifenilsilaniloxi)-propil]-1H-indazol-5-ilamino}-bencil)-3-(5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-urea (6s): Se suspendieron en 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ácido borónico 4 (240 mg, 0,52 mmol), 1-(2-amino-bencil)-3-(5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-urea (5s) (170 mg, 0,58 mmol), acetato de cobre (II) (90 mg, 0,52 mmol), y 240 mg de tamices moleculares de 4 angstrom. Se añadió trietilamina (0,36 mL, 2,6 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche mientras se exponía al aire. Se añadieron 3 mL adicionales de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se filtró la mezcla a través de Celita y los compuestos volátiles se eliminaron a vacío. El producto crudo se purificó sobre gel de sílice con MeOH 2-4 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para obtener el producto (6s) (170 mg, 45 % de rendimiento) como un alquitrán pardo. MS (ESI+) m/z 714 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC (5 a 95 %) 4,32 min.
- 35 Etapa G: 1-(5-*terc*-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-[1-(3-hidroxi-propil)-1H-indazol-5-ilamino]-bencil]-urea (7s): Se disolvió en 0,5 mL de THF, 1-(2-{1-[3-(*terc*-butildifenil-silaniloxi)-propil]-1H-indazol-5-ilamino}-bencil)-3-(5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-urea (6s) (40 mg, 0,056 mmol) y se trató con TBAF (solución 1,0 M en THF, 0,11 mL, 0,11 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió TBAF adicional (0,3 mL, 0,3 mmol) y se agitó la reacción durante 2 horas adicionales. Se diluyó la reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con H<sub>2</sub>O. La fase acuosa
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

se extrajo una vez con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas se reunieron, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron, y se concentraron a vacío. Se purificó el producto sobre gel de sílice con  $\text{MeOH}$  al 5 %/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para obtener el compuesto deseado (7s) (8 mg, 30 %, 90 % de pureza por  $^1\text{H}$  NMR y HPLC).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,81 (s, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,21-7,12 (m, 4H), 6,85 (s, 1H), 6,81 (t,  $J = 10,6$  Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,41-5,38 (m, 1H), 4,49 (t,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 4,43 (d,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 3,57 (t,  $J = 8,2$  Hz, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,13-2,07 (m, 2H), 1,25 (s, 9H); MS (APCI)  $m/z$  476 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; HPLC (5 a 95 %) 2,79 min.

5 Etapa H: 1-(5-*terc*-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3-dimetilamino-propil)-1H-indazol-5-ilamino]-bencil}-urea (8s-1): Se añadió anhídrido metanosulfónico (12 mg, 0,070 mmol) a una solución de alcohol (7s) (24 mg, 0,050 mmol) y diisopropiletilamina (20 mg, 0,15 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la solución durante 1 hora. Se añadió dimetilamina (2,0 M en THF, 0,25 mL, 0,50 mmol) y se agitó la reacción durante la noche. Se añadió dimetilamina adicional (2,0 M en THF, 0,25 mL, 0,50 mmol) y se agitó la reacción durante 2 días adicionales. Se sometió entonces la mezcla a reparto entre  $\text{CHCl}_3$  y agua. La fase acuosa se extrajo una vez con  $\text{CHCl}_3$ . Las fases orgánicas se reunieron, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron, y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó sobre gel de sílice con  $\text{MeOH}$  al 5 %/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  que contenía  $\text{Et}_3\text{N}$  al 1 % para obtener el compuesto deseado (8s-1) (11 mg, 43 % de rendimiento) como una espuma oscura.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,81 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 4H), 6,80-6,75 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,55 (m, 1H), 4,43 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 4,38 (t,  $J = 10,5$  Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,24 (t,  $J = 10,5$  Hz, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,24 (s, 9H); MS (ESI+)  $m/z$  503 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; HPLC (5 a 95 %) 2,59 min.

20 Etapa I: 1-(5-*terc*-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3-isopropilaminopropil)-1H-indazol-5-ilamino]-bencil}-urea (8s-2): Se añadió anhídrido metanosulfónico (18 mg, 0,11 mmol) a una solución de alcohol (7s) (36 mg, 0,076 mmol) y diisopropiletilamina (29 mg, 0,23 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la solución durante 1 hora. Se añadió isopropilamina (0,13 mL, 1,50 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 60 horas. Los compuestos volátiles se eliminaron a vacío. El producto crudo se purificó sobre gel de sílice con  $\text{MeOH}$  al 5 %/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  que contenía  $\text{Et}_3\text{N}$  al 1 % y después sobre sílice  $\text{C}_{18}$  con  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  para obtener el compuesto deseado (8s-2) (8 mg, 20 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD}$ )  $\delta$  7,88 (s, 1H), 7,51 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,31-7,24 (m, 3H), 7,17-7,16 (m, 2H), 6,93-6,89 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,52 (t,  $J = 10,2$  Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,03 (t,  $J = 11,7$  Hz, 2H), 2,29-2,22 (m, 2H), 1,29 (d,  $J = 6,3$  Hz, 6H), 1,26 (s, 9H); MS (ESI+)  $m/z$  517 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; HPLC (5 a 95 %) 2,61 min.

#### Ejemplo 7

30 Preparación de 1-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]urea (7t-1) y 1-[5-*terc*-butil-2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]urea (7t-2)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 7t-2 se muestra en la Figura 7.

35 Etapa A: 5-Metoxi-1-metil-1H-indazol (2t): Una solución de 6-metoxi-indazol (1t) (5 g, 33,75 mmol; véase *Tet Lett.*, 43(15): 2695 (2002)) en DMF (200 mL), se trató con carbonato de potasio (6,06 g, 43,87 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió yoduro de metilo (2,33 mL, 37,12 mmol). La mezcla resultante se calentó a 110 °C durante 18 horas. La cromatografía de líquidos (LC) demostró que quedaba poco material de partida. Se añadió yoduro de metilo adicional (2,33 mL) y se continuó agitando durante 18 horas adicionales. La LC mostró una mezcla 2:1 de los isómeros alquilados N1 a N2. Se evaporó el disolvente a vacío y el residuo se recogió en DCM y se lavó con HCl 1 N. La capa orgánica se filtró a través de papel 1PS, se evaporó a vacío y se purificó sobre Biotage eluyendo con hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  4:3, 3:1. Las fracciones deseadas reunidas (isómero N1) se evaporaron a vacío para obtener el producto deseado (2t) como un aceite amarillo (2,57 g; 47 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,17 (dd,  $J = 7,8, 1,6$  Hz, 1H), 7,13 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 5,19-5,18 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 2,53-2,45 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  163 ( $\text{M}+\text{H}$ ) detectado.

45 Etapa B: 1-Metil-1H-indazol-5-ol (3t): A una solución de (2t) (0,99 g, 6,1 mmol) en tolueno (30 mL), se añadió  $\text{AlCl}_3$  (2,44 g, 18,3 mmol) a temperatura ambiente, después de lo cual se formó una mezcla de color púrpura. Después de mantener a reflujo durante 20 minutos, se formó una mezcla de color aceituna. Se mantuvo la mezcla a reflujo durante 2 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre un baño de hielo-agua. Los sólidos insolubles se recogieron por filtración (398 mg). Se extrajo el filtrado con DCM, se filtró a través de papel 1PS, se evaporó a vacío y se purificó sobre Biotage eluyendo con  $\text{Et}_2\text{O}/\text{DCM}$  (1:9) después (3:7) y finalmente  $\text{DCM}/\text{Et}_2\text{O}$  (1:1). Las fracciones de producto se evaporaron a vacío obteniéndose el compuesto (3t) como una espuma parda (122 mg). Rendimiento total combinado, 520 mg (58 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,17 (dd,  $J = 7,8, 1,6$  Hz, 1H), 7,13 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 5,19-5,18 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 2,53-2,45 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  149 ( $\text{M}+\text{H}$ ) detectado.

55 Etapa C: 5-Fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-benzonitrilo (4t): Una solución de (3t) (0,70 g, 4,74 mmol) en DMF (50 mL), se enfrió a 0 °C y se trató con hidruro de sodio al 60 % en peso (0,28 g, 7,11 mmol). Después de agitar a esta temperatura durante 20 minutos, se añadió el fluoruro de arilo (0,79 g, 5,69 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Después se enfrió la mezcla a 0 °C y se trató con agua (50 mL), se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 150 mL) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 20 mL),

salmuera (2 × 20 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron a vacío hasta un aceite. Este material se purificó por cromatografía rápida en columna (EtOAc/hexano=2:3; cargada con mezcla caliente de tolueno y DMF). Las fracciones deseadas se evaporaron a vacío y se destilaron azeotrópicamente con tolueno. Se obtuvo el compuesto (4t) como cristales blancos, 1,09 g (86 % de rendimiento aislado). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,19-5,18 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 2,53-2,45 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 268 (M+H) detectado.

Etapa D: Hidrocloruro de 5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencilamina (5t): Una solución de (4t) (0,32 g, 1,22 mmol) en MeOH (20 mL), se purgó con nitrógeno y se trató con catalizador Pd(OH)<sub>2</sub> al 20 %/C (15 % en peso, 180 mg) seguido por HCl concentrado (0,3 mL, 3,6 mmol). Después de purgar adicionalmente con nitrógeno, se puso un balón que contenía hidrógeno sobre la parte superior del matraz. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, la LC indicó que no quedaba más material de partida. Se filtró el catalizador a través de un tapón de gel de sílice/celita/arena y se lavó con MeOH. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se co-evaporó en éter. La espuma resultante de color amarillo pálido (5t) se conservó en N<sub>2</sub>, 0,34 g (91 % de rendimiento aislado). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,19-5,18 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 2,53-2,45 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 272 (M+H) detectado.

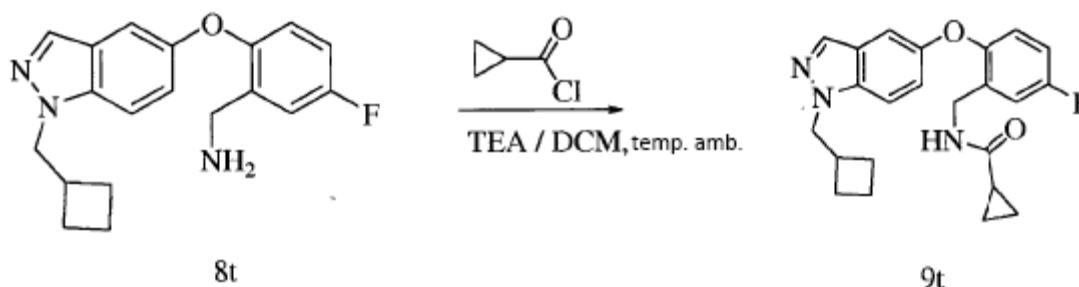
Etapa E: 1-(5-*terc*-Butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]urea (7t-1): Una solución de (5t) (70 mg, 0,23 mmol) en DMF (1 mL), se trató con el correspondiente carbamato (6t-1) (100 mg, 0,25 mmol) seguido por DIEA (99 μL, 0,57 mmol). Se calentó la mezcla a 80 °C durante 18 horas bajo purga de nitrógeno. Se evaporó el disolvente a vacío y se recogió el residuo en DCM y se lavó con HCl 1 N. La capa orgánica se filtró a través de papel 1PS y se evaporó a vacío hasta un aceite que se purificó sobre un cartucho de gel de sílice SepPak eluyendo con DCM/Et<sub>2</sub>O 10:1. Las fracciones deseadas se evaporaron a vacío para obtener el compuesto deseado (7t-1) como un aceite de color amarillo pálido (80 mg; 67 % de rendimiento aislado). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,19-5,18 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 2,53-2,45 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 527 (M+H) detectado.

Etapa F: 1-[5-*terc*-Butil-2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]urea (7t-2): Una solución de (5t) (74 mg, 0,57 mmol) en DMF (1 mL), se trató con el correspondiente carbamato (6t-2) (110 mg, 0,25 mmol) seguido por DIEA (99 μL, 0,57 mmol). Se calentó la mezcla a 80 °C durante 18 horas, bajo purga de nitrógeno. El disolvente se evaporó a vacío y se recogió el residuo en DCM y se lavó con HCl 1 N. La capa orgánica se filtró a través de papel 1PS y se evaporó a vacío hasta un aceite que se purificó sobre un cartucho de gel de sílice SepPak eluyendo con DCM/Et<sub>2</sub>O (10:1). Las fracciones deseadas se evaporaron a vacío para proporcionar el compuesto deseado (7t-2) como un aceite de color amarillo pálido (80 mg; 64 % de rendimiento aislado). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,19-5,18 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 2,53-2,45 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 547 (M+H) detectado.

De una manera similar se sintetizaron los siguientes compuestos.

#### Ejemplo 8

Preparación de 2-(1-ciclobutilmetil-1H-indazol)-5-fluorobencilamida de ácido ciclopropanocarboxílico (9t)

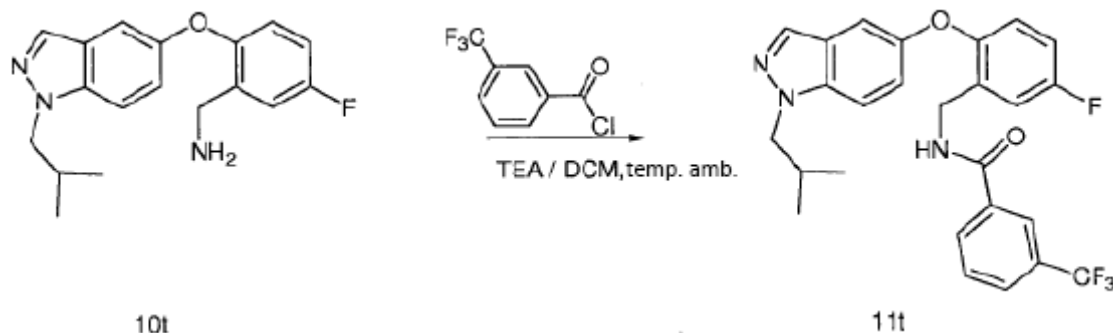


Una solución de (8t) (20 mg, 0,06 mmol; preparado como en el Ejemplo 7, Etapas A-E) en DCM (0,5 mL), se trató con la base (13 μL, 0,09 mmol) seguido por cloruro de ciclopropanocarbonilo (6 μL, 0,07 mmol) a temperatura ambiente, bajo purga de nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas y después se purificó sobre un cartucho de gel de sílice SepPak eluyendo con DCM-Et<sub>2</sub>O (10:1). Las fracciones deseadas se evaporaron a vacío para obtener el producto (9t) como un aceite de color amarillo pálido, 10,2 mg (42 % de rendimiento aislado). MS (ESI+) m/z 394 (M+H) detectado.



## Ejemplo 9

Preparación de N-[5-fluoro-2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-3-trifluorometil-benzamida (11t)

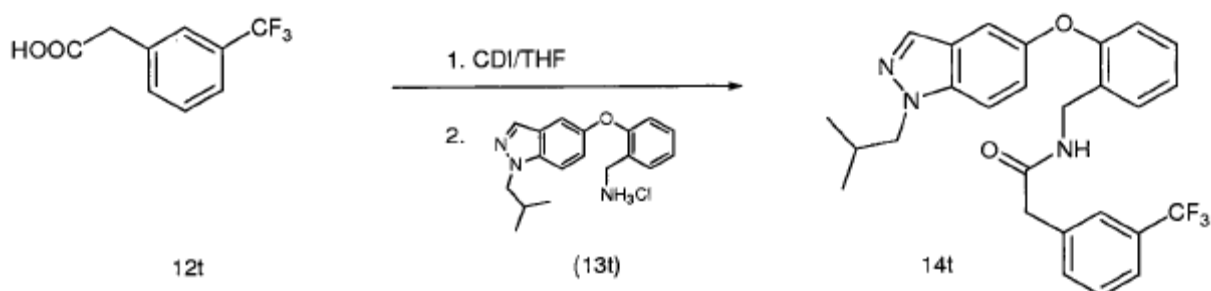


5 Una solución de compuesto (10t) (14 mg, 0,05 mmol; preparado como en el Ejemplo 7, Etapas A-E) en DCM (0,5 mL), se trató con la base (11  $\mu\text{L}$ , 0,06 mmol) seguido por cloruro de 3-trifluorometilbenzoilo (12 mg, 0,075 mmol) a temperatura ambiente, bajo purga de nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas y después se purificó sobre un cartucho de gel de sílice SepPak eluyendo con DCM-Et<sub>2</sub>O (10:1). Las fracciones deseadas se evaporaron a vacío para obtener el producto (11t) como un aceite amarillo, 16,6 mg (53 % de rendimiento aislado). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,19-5,18 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 2,53-2,45 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 468 (M+H) detectado.

10

## Ejemplo 10

Preparación de N-[2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida (14t)



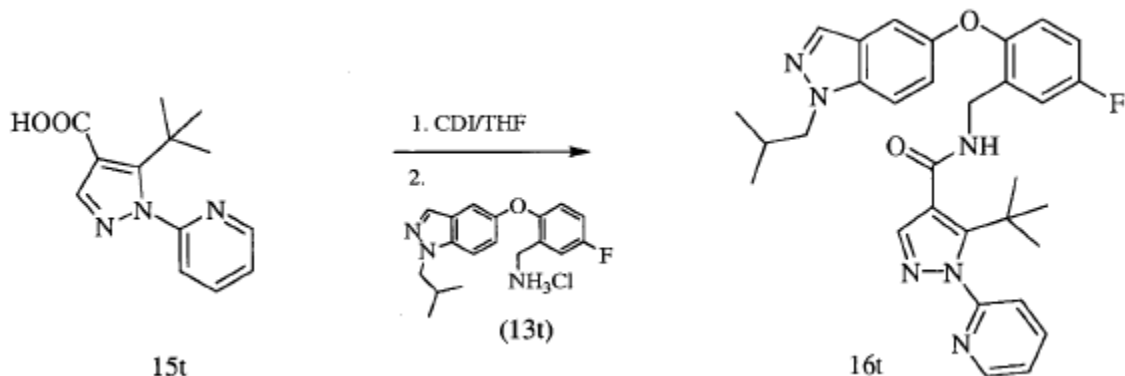
15 Preparación de N-[2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida (14t)

Una solución de ácido (3-trifluorometilfenil)acético (12t) (10 mg, 0,051 mmol) en THF (0,5 mL), se trató con 1,1-carbonildiimidazol (CDI, 9 mg, 0,055 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, bajo purga de nitrógeno, se añadió la bencilamina (13t) (17 mg, 0,05 mmol; preparada como en el Ejemplo 7, Etapas A-E) a temperatura ambiente. Se continuó agitando durante 18 horas adicionales. Se evaporó el disolvente a vacío y se recogió el residuo en DCM y se purificó sobre un cartucho de gel de sílice SepPak eluyendo con DCM-Et<sub>2</sub>O (10:1). Las fracciones deseadas se evaporaron a vacío para obtener el producto (14t) como un aceite de color amarillo pálido (10 mg; 42 % de rendimiento aislado). MS (ESI+) m/z 482 (M+H) detectado.

20

## Ejemplo 11

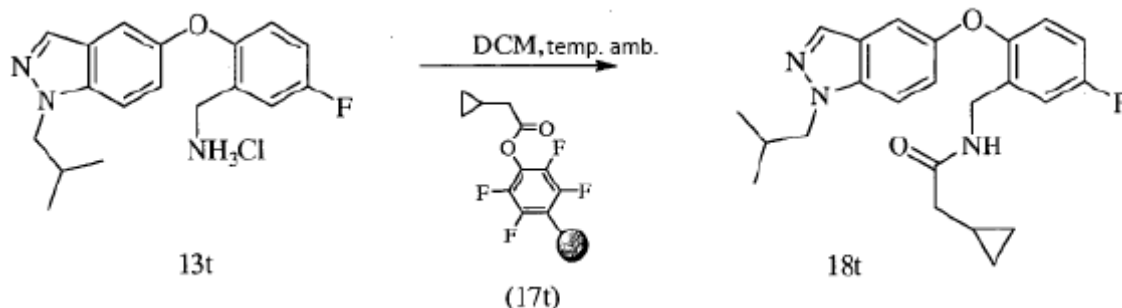
Preparación de 5-fluoro-2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-bencilamida de ácido 5-*terc*-butil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-carboxílico (16t)



- 5 Una solución de ácido 5-*terc*-butil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-carboxílico (15t) (12 mg, 0,05 mmol) en THF (0,5 mL), se trató con 1,1-carbonildiimidazol (CDI, 9 mg, 0,05 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, bajo purga de nitrógeno, se añadió a temperatura ambiente bencilamina (13t) (15 mg, 0,05 mmol; preparada como en el Ejemplo 7, Etapas A-E). Se continuó agitando durante 18 horas adicionales. Se evaporó el disolvente a vacío y se recogió el residuo en DCM y se purificó sobre un cartucho de gel de sílice SepPak eluyendo con MeOH 2-10 % en DCM. Las fracciones deseadas se evaporaron a vacío para obtener el producto (16t) como un aceite amarillo, 5,2 mg (23 % de rendimiento aislado). MS (ESI+) m/z 541 (M+H) detectado.

## Ejemplo 12

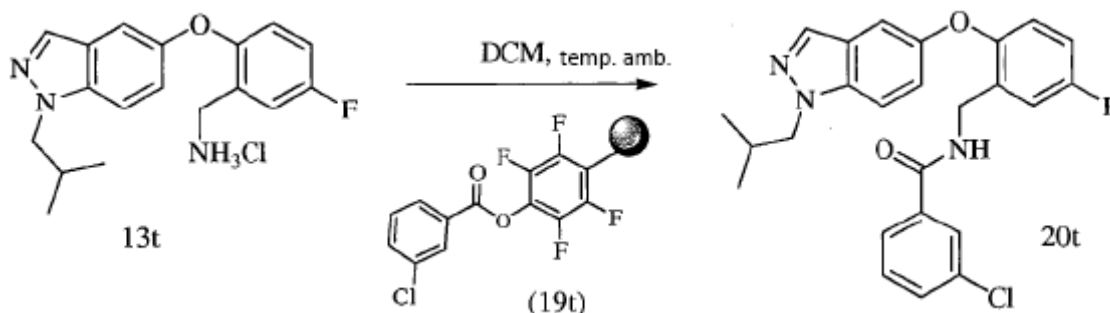
Preparación de 2-ciclopropil-N-[5-fluoro-2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-acetamida (18t)



- 15 Una solución de compuesto (13t) (15 mg, 0,05 mmol; preparado como en el Ejemplo 7, Etapas A-E) en DCM (0,5 mL), se añadió al correspondiente ácido TFP (17t) (1 mmol/g) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 18 horas. Se lavó la resina con DCM. Los filtrados reunidos se concentraron a vacío y se purificaron sobre un cartucho de gel de sílice SepPak eluyendo con DCM-Et<sub>2</sub>O (10:1). Las fracciones deseadas se evaporaron a vacío para obtener el producto (18t) como un aceite amarillo (12,6 mg; 66 % de rendimiento aislado). MS (ESI+) m/z 400 (M+H) detectado.

## Ejemplo 13

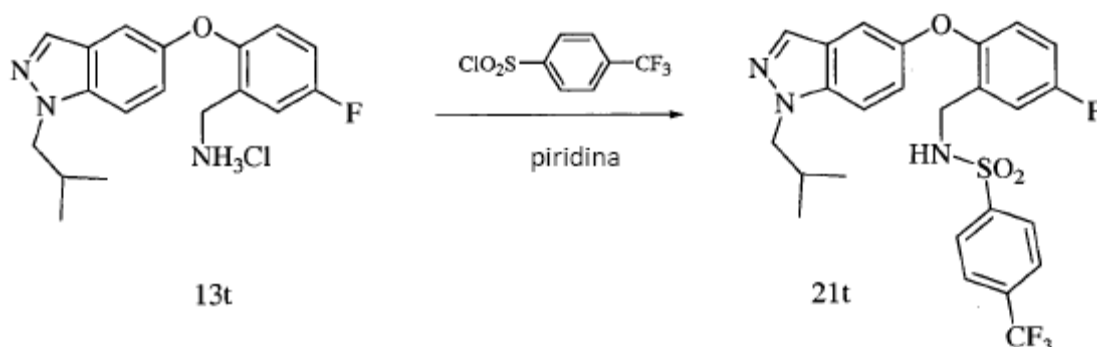
Preparación de 3-cloro-N-[5-fluoro-2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-benzamida (20t)



- 5 Una solución de (13t) (15 mg, 0,05 mmol; preparado como en el Ejemplo 7, Etapas A-E) en DCM (0,5 mL), se añadió al correspondiente ácido TFP (19t) (1 mmol/g) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 18 horas. Se lavó la resina con DCM. Los filtrados reunidos se concentraron a vacío y se purificaron sobre un cartucho de gel de sílice SepPak eluyendo con DCM-Et<sub>2</sub>O (10:1). Las fracciones deseadas se evaporaron a vacío para proporcionar el producto (20t) como un aceite amarillo (14,4 mg; 66 % de rendimiento aislado). MS (ESI+) m/z 452 (M+H) detectado.

## Ejemplo 14

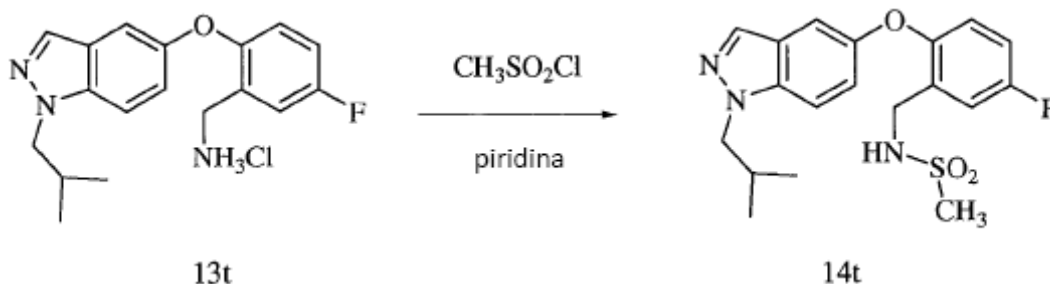
10 Preparación de N-[5-fluoro-2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida (21t)



- 15 Una solución de compuesto (13t) (15 mg, 0,04 mmol; preparado como en el Ejemplo 7, Etapas A-E) en piridina (0,5 mL), se trató con cloruro de 4-trifluorometilbencenosulfonylo (13 mg, 0,05 mmol) a temperatura ambiente bajo purga de nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporó el disolvente a vacío, se recogió en DCM y se lavó con HCl 1 N. La capa orgánica se filtró a través de papel 1PS, se concentró a vacío y se purificó sobre un cartucho de gel de sílice SepPak eluyendo con DCM-Et<sub>2</sub>O (10:1). Las fracciones deseadas se evaporaron a vacío para obtener el producto (21t) como un aceite amarillo, 15,6 mg (70 % de rendimiento aislado). MS (ESI+) m/z 522 (M+H) detectado.

## Ejemplo 15

20 Preparación de N-[5-fluoro-2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-metanosulfonamida (22t)



Una solución de compuesto (13t) (15 mg, 0,043 mmol; preparado como en el Ejemplo 7, Etapas A-E) en piridina (0,5 mL), se trató con cloruro de metanosulfonylo (4 μL, 0,05 mmol) a temperatura ambiente, bajo purga de nitrógeno. Se

agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó a vacío, se recogió en DCM y se lavó con HCl 1 N. La capa orgánica se filtró a través de papel 1PS, se concentró a vacío y se purificó sobre un cartucho de gel de sílice SepPak eluyendo con DCM-Et<sub>2</sub>O (10:1). Las fracciones deseadas se evaporaron a vacío hasta un aceite amarillo (22t), 13,1 mg (78 % de rendimiento aislado). MS (ESI+) m/z 392 (M+H) detectado.

## 5 Ejemplo 16

Preparación de 3-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-1-[5-fluoro-2-(1-metil-indazol-5-iloxi)-bencil]-1-metilurea (28t)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 28t se muestra en la Figura 8.

10 Etapa A: Hidrocloruro de 5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencilamina (5t): Se disolvió el intermedio (4t) (1,13 g, 4,23 mmol; preparado como en el Ejemplo 7, Etapas A-C) en metanol (50 mL) y se añadió a la solución hidróxido de paladio al 20 % sobre carbón activo (0,50 g, 0,71 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición de HCl concentrado (12 N, 5,0 mL, 60 mmol), se agitó la mezcla en atmósfera de hidrógeno durante la noche (18 horas). Se filtró la mezcla y se lavó el hidróxido de paladio con MeOH. Después de evaporación, el residuo crudo se destiló azeotrópicamente con una mezcla de tolueno y EtOH a sequedad hasta el compuesto (5t) como un polvo blanco (1,29 g, 99 % de rendimiento) <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,72 (br, 3H), 8,01 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 9,4, 2,3 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,19 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,04 (td, J = 74,8, 3,1 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 195,1, 4,7 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H) ppm.

20 Etapa B: Éster *terc*-butílico del ácido [5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-carbámico (26t): Se disolvió el intermedio (5t) (134 mg, 0,43 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) y se añadieron a la solución diisopropiletilamina (151 µL, 112 mg, 0,87 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (94,7 mg, 0,43 mmol). Después de agitación durante la noche (12 horas), se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 mL), se lavó con HCl 0,2 N (5 mL), NaHCO<sub>3</sub> saturado (5 mL) y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para obtener un aceite crudo amarillo, que se purificó sobre gel de sílice con EtOAc/hexano (1:2) para obtener el producto (26t) como un aceite incoloro (150 mg, 93 % de rendimiento). <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (s, 1H), 7,35 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,15-7,08 (m, 3H), 6,87 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8,7, 4,7 Hz, 1H), 5,09 (br, 1H), 4,35 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 1,42 (s, 9H) ppm.

30 Etapa C: Éster *terc*-butílico del ácido [5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-metilcarbámico (27t): Se disolvió el intermedio (26t) (50 mg, 0,135 mmol) en DMF (2 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron a la solución a 0 °C hidruro de sodio (al 60 %, 8,1 mg, 0,20 mmol) y yoduro de metilo (42 µL, 95,5 mg, 0,67 mmol) y después se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. Después de 1 hora de agitación, se vertió la mezcla sobre solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo 3 veces con 30 mL de éter. La capa orgánica reunida se lavó con 5 mL de agua dos veces y con salmuera una vez, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo amarillo pálido sobre gel de sílice con EtOAc/hexano (1:2) para obtener el compuesto (27t) como un aceite incoloro (52 mg, cuantitativo). <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (s, 1H), 7,35 (s, 0,4H), 7,33 (s, 0,6H), 7,11 (s, 0,6H), 7,08 (s, 1,4H), 6,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,92-6,81 (m, 1), 6,81-6,73 (m, 1H), 4,49 (s, 0,8H), 4,45 (s, 1,2H), 4,04 (s, 3H), 2,89 (s, 1,8H), 2,85 (s, 1,2H), 1,45 (s, 3,6H), 1,41 (s, 5,4H) ppm.

40 Etapa D: 3-(5-*terc*-Butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-1-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-1-metil-urea (28t): Se disolvió el intermedio (27t) (52 mg, 0,135 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) y se añadió TFA (1 mL) a la solución a temperatura ambiente. Después de 1 hora de agitación, se evaporó la solución de reacción a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (50 mL) y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. El aceite amarillo pálido crudo se disolvió en DMA (2 mL). Se añadieron el carbamato (6t-1) y la diisopropiletil-amina a la solución y se calentó a 80 °C en un tubo sellado. Después de 16 horas de agitación, se diluyó la mezcla de reacción con Et<sub>2</sub>O (50 mL) y se lavó con 5 mL de agua tres veces y con salmuera una vez, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. El aceite crudo se purificó por cromatografía rápida en columna (acetato de etilo/hexano 1:1) para obtener el compuesto (28t) como una espuma blanca (63,8 mg, 87 % de rendimiento en 2 etapas). <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (s, 1H), 7,32 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,94 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,30 (s, 9H) ppm.

## Ejemplo 17

50 Preparación de 1-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-1-metilurea (32t)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 32t se muestra en la Figura 9.

55 Etapa A: [5-Fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-(4-metoxibencil)-amina (29t): Se disolvió el intermedio (5t) (136 mg, 0,442 mmol; preparado como en el Ejemplo 7, Etapa D) en EtOAc (100 mL) y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y después se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida para obtener la amina libre. Se disolvió la amina libre en 1,2-dicloroetano (5 mL) y se añadió *p*-anisaldehído a la solución a temperatura ambiente. Después de 2 horas de agitación, se evaporó la solución a presión reducida. Se disolvió el

residuo en MeOH (5 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio a la solución a 0 °C. Después de 40 minutos de agitación a 0 °C, se sofocó la mezcla de reacción con varias gotas de ácido acético a 0 °C, y después la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. Se diluyó el residuo con EtOAc (50 mL) y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó para obtener un aceite crudo, que se purificó sobre gel de sílice con EtOAc/hexano (1:1) con Et<sub>3</sub>N al 1 % para obtener el compuesto (29t) como un aceite incoloro (139 mg, 80 % de rendimiento). <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (s, 1H), 7,34 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,23-7,15 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 2H), 6,92-6,85 (m, 2H), 6,84-6,78 (m, 2H), 4,61 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (s, 2H) ppm.

Etapa B: 3-(5-*terc*-Butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-1-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-1-(4-metoxibencil)-urea (30t): Se disolvieron el intermedio (29t) (135 mg, 0,354 mmol), tricloroetilcarbamato (6t-1) (154 mg, 0,379 mmol) y diisopropilamina (120 µL, 89 mg, 0,69 mmol) en DMA (5 mL) y se calentaron a 80 °C. Después de 12 horas de agitación a 80 °C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter (50 mL) y se lavó con 5 mL de agua tres veces y con salmuera una vez, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite crudo obtenido se purificó sobre gel de sílice con EtOAc/hexano (2:3) para obtener el compuesto (30t) como un aceite incoloro (180 mg, 83 % de rendimiento). <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (s, 1H), 7,07-6,95 (m, 8H), 6,94-6,89 (m, 1H), 6,89-6,84 (m, 1H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,69 (dd, J = 8,9, 4,7 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,78 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,30 (s, 9H) ppm.

Etapa C: 1-(5-*terc*-Butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-3-(4-metoxibencil)-1-metil-urea (31t): Se disolvió el intermedio (30t) (150 mg, 0,23 mmol) en DMF (2 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron a la solución a 0 °C hidruro de sodio (al 60 % en aceite, 14 mg, 0,36 mmol) y yoduro de metilo (73,8 µL, 168 mg, 1,19 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 hora. Se sofocó la mezcla de reacción por adición de 5 mL de agua a 0 °C, y después se extrajo tres veces con 50 mL de Et<sub>2</sub>O. La capa orgánica reunida se lavó con 5 mL de agua dos veces y con salmuera una vez, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo sobre gel de sílice con EtOAc/hexano (1:2) para obtener el compuesto (31t) como un producto amorfo amarillo pálido (134 mg, 87 % de rendimiento). <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,15-7,02 (m, 2H), 7,00-6,81 (m, 6H), 6,80-6,60 (m, 3H), 5,85 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,23 (s, 9H) ppm.

Etapa D: 1-(5-*terc*-Butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-1-metilurea (32t): Se disolvió el intermedio (31t) (85 mg, 0,131 mmol) en 5 mL de solución de anisol al 2 % (v/v) en ácido trifluoroacético y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de evaporación se disolvió el residuo crudo en EtOAc (80 mL) y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. El aceite crudo obtenido se purificó sobre gel de sílice con EtOAc/hexano (2:3) para obtener el compuesto (32t) como un producto amorfo blanco (68,6 mg, 99 % de rendimiento). <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,84 (s, 1H), 7,32 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,07 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 7,20-6,96 (m, 1H), 6,93 (td, J = 8,6, 3,1 Hz, 1H), 6,85 (td, J = 8,6, 3,1 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 8,6, 4,7 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,31 (t, J = 6,3 Hz, 0,8 H), 5,17 (t, J = 6,3 Hz, 0,2H), 4,48-4,26 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,33 (s, 2,4H), 2,32 (s, 0,6H), 1,36 (s, 1,8H), 1,29 (s, 7,2H) ppm.

#### Ejemplo 18

Preparación de 1-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-*c*]piridin-5-iloxi)-bencil]-urea (4u)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 4u se muestra en la Figura 10.

Etapa A: 5-Fluoro-2-hidroxibenzonitrilo (23t): Se disolvieron 2,5-difluorobenzonitrilo (14,9 g, 107 mmol) y alcohol bencílico (11,1 mL, 11,6 g, 107 mmol) en DMF (330 mL) y se enfriaron a 0 °C. Se añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite, 6,40 g, 161 mmol) a la solución a 0 °C, y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se enfrió la solución de reacción a 0 °C y se añadió agua (330 mL) gradualmente a la solución. Se transfirió la mezcla a un embudo de separación y se extrajo tres veces con 500 mL de Et<sub>2</sub>O. La capa orgánica reunida se lavó dos veces con 100 mL de agua, una vez con salmuera, y después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de filtración, se concentró la solución a presión reducida para obtener un sólido crudo amarillo pálido. Se disolvió el sólido crudo en MeOH (500 mL). Se añadió a la solución paladio al 10 % sobre carbón activo en atmósfera de nitrógeno. Reemplazando el nitrógeno gas con hidrógeno gas, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente (si la reacción no se completa en 30 minutos, se separa por filtración el Pd/C y se empieza de nuevo la reacción). Después de 2 horas de agitación, se separó por filtración el paladio sobre carbón y se lavó con MeOH. Se concentró la solución a presión reducida para obtener un sólido amarillo pálido. Se recristalizó el sólido en tolueno caliente (100 mL) mediante adición de hexano (10 mL) seguido por enfriamiento a 0 °C. Las agujas blancas obtenidas se lavaron con mezcla 1:1 de tolueno y hexano (7,23 g, 49 % de rendimiento). Se concentraron las aguas madres y se purificaron sobre gel de sílice con Et<sub>2</sub>O/hexano (2:3-1:1) para obtener el compuesto deseado (23t) (6,94 g, 47 % de rendimiento). Total 14,2 g (96 % de rendimiento) en 2 etapas. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 11,09 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 8,4, 3,2 Hz, 1H), 7,40 (td, J = 8,6, 3,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 9,2, 4,4 Hz, 1H) ppm.

Etapa B: 5-Fluoro-2-(4-metil-5-nitro-piridin-2-iloxi)-benzonitrilo (1u): Se disolvieron el intermedio (23t) (1,78 g, 13,0 mmol), 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina (2,31 g, 13,0 mmol) y carbonato de potasio (1,80 g, 13,0 mmol) en DMF (120 mL). Cuando se calentó la mezcla a 60 °C, la solución incolora se volvió azul en 10 minutos. Después de 16 horas de agitación a 60 °C, se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y después se diluyó con 100 mL de Et<sub>2</sub>O. Se separó el precipitado inorgánico por filtración y se lavó con Et<sub>2</sub>O. La solución orgánica reunida (600 mL en total) se transfirió a un embudo de separación y se lavó con 60 mL of agua tres veces y con salmuera una vez. Se secó la solución sobre MgSO<sub>4</sub> y después se concentró a presión reducida para obtener un sólido pardo crudo. Se disolvió el sólido crudo en MeOH (240 mL). Se añadió a la solución paladio al 10 % sobre carbón activo bajo atmósfera de nitrógeno. Reemplazando el nitrógeno gas con hidrógeno gas, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente (si la reacción no se completa en 30 minutos, se separa por filtración el Pd/C y se empieza de nuevo la reacción). Después de 1,5 horas de agitación, se separó por filtración el paladio sobre carbón y se lavó con MeOH. Se concentró la solución a presión reducida para obtener un sólido amarillo pálido. El compuesto crudo se purificó sobre gel de sílice con EtOAc/hexano (1/1-3/2) para obtener (1u) como un sólido blanco (2,21 g, 70 % de rendimiento en 2 etapas). <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,57 (s, 1H), 7,33 (ddd, J = 7,8, 3,1, 1,6 Hz, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,23 (s, 0H), 7,15 (ddd, J = 9,3, 4,7, 1,6 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 2,22 (s, 3H) ppm.

Etapa C: 5-Fluoro-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-iloxi)-benzonitrilo (2u): Se disolvieron el intermedio (1u) (0,25 g, 1,03 mmol) y NH<sub>4</sub>BF<sub>4</sub> (0,22 g, 2,06 mmol) en 10 mL de mezcla de disolventes AcOH/agua (2:1) y se enfriaron a 0 °C, y seguido por adición de HCl concentrado (0,43 mL, 5,16 mmol) y NaNO<sub>2</sub> (0,078 g, 1,13 mmol) a la solución a 0 °C. El color de la solución cambió inmediatamente a amarillo cuando se añadió nitrato de sodio. Se dejó entonces que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas, se eliminó el disolvente a presión reducida y se destiló azeotrópicamente con tolueno tres veces para separar el agua, para dar un sólido crudo amarillo pálido. Se disolvió el sólido en 10 mL de EtOAc y se añadió KOAc a la solución. El color de la suspensión se volvió naranja oscuro en 30 minutos y después se agitó durante una hora más. Se separó la sal inorgánica blanca por filtración y se lavó con EtOAc. Se diluyó el filtrado reunido con EtOAc hasta 100 mL de volumen total y se transfirió a un embudo de separación, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (10 mL) y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para obtener un sólido de color naranja oscuro. El sólido crudo se purificó sobre gel de sílice con EtOAc/hexano (2:3) para obtener un sólido de color amarillo anaranjado (2u) (0,23 g, 88 % de rendimiento en 2 etapas). <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,32-7,22 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 9,4, 4,7 Hz, 1H) ppm.

Etapa D: 5-Fluoro-2-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-iloxi)-benzonitrilo (3u): Se disolvió el intermedio (2u) (0,23 g) en DMF (9 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron hidruro de sodio (al 60 % en aceite, 0,054 g, 1,36 mmol) y yoduro de metilo (0,28 mL, 642 mg, 4,52 mmol) a la solución a 0 °C, y después se agitó la mezcla de reacción durante una hora a 0 °C. Se sofocó la mezcla con 10 mL de agua y se extrajo tres veces con 30 mL de éter. La capa orgánica reunida se lavó con 5 mL of agua dos veces y con salmuera una vez, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo oleoso crudo se purificó sobre gel de sílice con EtOAc/hexano (1:1) para obtener el aceite incoloro (3u) (0,124 g, 51 % de rendimiento). <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,56 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 1H), 4,17 (s, 3H) ppm.

Etapa E: 1-(5-*terc*-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-iloxi)-bencil]-urea (4u): Se disolvió el intermedio (3u) en 10 mL de MeOH, y después se añadieron a la solución HCl concentrado (12 N, 1,0 mL, 12 mmol) y paladio al 10 % sobre carbón activo. Se agitó la mezcla en atmósfera de hidrógeno. Después de 24 horas de agitación, se separó por filtración el paladio sobre carbón activo y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo obtenido se destiló azeotrópicamente con una mezcla de tolueno y etanol un par de veces a sequedad para obtener la sal hidrocloreto de la amina. Se disolvió la sal cruda en 5 mL de DMF. Se añadieron diisopropilamina y tricloroetilcarbamato a la solución y se calentó a 80 °C. Después de 16 horas de agitación, se evaporó la DMF a presión reducida y se diluyó el residuo con 50 mL de EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite crudo obtenido se purificó por TLC preparativa con EtOAc/hexano (2:1) y después 100 % de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para obtener un aceite incoloro (4u) (9,0 mg, 4 % de rendimiento). <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,23 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,06-7,00 (m, 2H), 6,91 (td, J = 8,3, 3,1 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,9, 4,7 Hz, 1H), 6,46 (br, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,84 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,28 (s, 9H) ppm.

#### Ejemplo 19

Preparación de 2-(5-{2-[3-(5-*terc*-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureidometil]-4-fluorofenoxi}-indazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida (47d)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 47d según esta invención se muestra en la Figura 11.

Etapa A: 2-[5-(2-Ciano-4-fluorofenoxi)-indazol-1-il]-N,N-dimetilacetamida (45d): A una solución de 5-fluoro-2-(1H-indazol-5-iloxi)-benzonitrilo (44d) (0,200 g, 0,790 mmol) en DMF (6 mL), se añadió 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (0,115 g, 0,948 mmol) y yoduro de tetrabutil-amonio (0,088 g, 0,237 mmol), seguido por K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,164 g, 1,19 mmol). Se calentó la mezcla a 110 °C durante 48 horas en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se disolvió en diclorometano. Se lavó la solución con HCl 1 N, se filtró, y se cromatografió sobre Biotage eluyendo con MeOH al 5 % en diclorometano para obtener 0,032 g del producto (12 % de rendimiento).

5 Etapa B: 2-[5-(2-Aminometil-4-fluorofenoxi)-indazol-1-il]-N,N-dimetilacetamida (46d): A una solución de 2-[5-(2-ciano-4-fluorofenoxi)-indazol-1-il]-N,N-dimetilacetamida (0,090 g, 0,266 mmol) en EtOH (0,5 mL), se añadió CoBr<sub>2</sub> (27 µL, 0,005 mmol) seguido por [2,2']bipiridinilo (81 µL, 0,015 mmol). Se añadió NaBH<sub>4</sub> (0,030 g, 0,798 mmol) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se trató la mezcla con otra porción de cada uno de CoBr<sub>2</sub>, [2,2']bipiridinilo, y NaBH<sub>4</sub> y se agitó durante otras 18 horas. Se sofocó la mezcla con MeOH, seguido por ácido acético y después se concentró a presión reducida. El residuo blanco se sometió a reparto entre NaHCO<sub>3</sub> saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 10 mg de sólido blanco (11 % de rendimiento).

10 Etapa C: 5-*terc*-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-ilamina: Una solución de hidrocloreto de p-tolil-hidrazina (15,86 g, 100 mmol) y pivaloilacetonitrilo (17,9 g, 143 mmol) disueltos en MeOH (65 mL), se calentó a reflujo durante 18 horas en atmósfera de N<sub>2</sub>. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con éter y se recogió por filtración. Se secó el sólido con alto vacío para proporcionar 26,6 g de sólido blanco (99 % de rendimiento).

15 Etapa D: Éster de ácido (5-*terc*-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico y 2,2,2-tricloroetilo: Una solución bifásica enfriada (0 °C) de 5-*terc*-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-ilamina (26,6 g, 100 mmol) en agua (80 mL) y acetato de etilo (180 mL), se trató con NaOH (10 g, 250 mmol) seguido por cloroformiato de tricloroetilo (29,7 g, 140 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró a través de Celita, y se concentró a presión reducida para obtener 40,3 g de sólido amarillo pálido (99 % de rendimiento).

20 Etapa E: 2-(5-{2-[3-(5-*terc*-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureidometil]-4-fluorofenoxi}-indazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida (47d): A una solución de 2-[5-(2-aminometil-4-fluoro-fenoxi)-indazol-1-il]-N,N-dimetilacetamida (46d) (0,010 g, 0,029 mmol) y éster de ácido (5-*terc*-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico y 2,2,2-tricloroetilo (0,013 g, 0,032 mmol) en DMF (1 mL), se añadió DIEA (0,01 mL, 0,058 mmol). Se calentó la mezcla a 80 °C durante 18 horas en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se concentró a presión reducida y se disolvió en diclorometano. Se lavó la solución con HCl 1 N, se filtró, y se concentró a presión reducida. Se cromatografió el aceite eluyendo con diclorometano/éter (10:1) y después MeOH al 5 % en diclorometano para obtener 6,3 mg de aceite amarillo pálido (36 % de rendimiento). MS (APCI+) m/z 598 (M+1) detectado; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 8,29 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,28 (d, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,25 (s, 9H).

30 Ejemplo 20

Preparación de 1-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-urea (48d)

35 Etapa A: 1-Isobutil-5-metoxi-1H-indazol: Una solución de 5-metoxi-1H-indazol (5,00 g, 33,7 mmol) en DMF (100 mL), se trató con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,83 g, 42,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A esta solución se añadió 1-bromo-2-metilpropano (5,09 g, 37,1 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 110 °C durante 18 horas. Se añadió otro equivalente de 1-bromo-2-metilpropano y se continuó calentando la mezcla durante 48 horas más. Se concentró la mezcla a presión reducida y se disolvió en diclorometano. Se lavó la solución con HCl 1 N, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió sobre Biotage eluyendo con hexano/éter (5:1) para obtener 2,51 g de aceite de color naranja (36 % de rendimiento).

40 Etapa B: 1-Isobutil-1H-indazol-5-ol: A una solución enfriada (-78 °C) de 1-isobutil-5-metoxi-1H-indazol (2,57 g, 12,6 mmol) en diclorometano (100 mL), se añadió BBr<sub>3</sub> (25 mL de solución 1 M en diclorometano). Se agitó la mezcla a -78 °C durante 2 horas y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo-agua y se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 2,3 g de sólido (96 % de rendimiento).

45 Etapa C: 5-Fluoro-2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-benzonitrilo: A una solución de 1-isobutil-1H-indazol-5-ol (2,33 g, 12,2 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,03 g, 14,7 mmol) en DMF (75 mL), se añadió 2,5-difluorobenzonitrilo (1,87 g, 13,5 mmol). Se calentó la mezcla a 110 °C durante 18 horas en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano. Se lavó la solución con HCl 1 N, se filtró, y se concentró a presión reducida. Se cromatografió el residuo sobre Biotage eluyendo con hexano/éter (5:2) para obtener 3,05 g de aceite amarillo pálido (81 % de rendimiento).

50 Etapa D: 5-Fluoro-2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-bencilamina: A una solución de 5-fluoro-2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-benzonitrilo (3,05 g, 9,86 mmol) purgada con N<sub>2</sub> en MeOH (50 mL), se añadió HCl concentrado (1,6 mL) y Pd(OH)<sub>2</sub>/C (15 % en peso, 0,457 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas en atmósfera de H<sub>2</sub>. Se separó el catalizador por filtración y la solución se concentró a presión reducida para obtener 3,32 g de espuma de color amarillo pálido (96 % de rendimiento).

55 Etapa E: 1-(5-*terc*-Butil-isoxazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-urea: A una solución enfriada (0 °C) de 5-fluoro-2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-bencilamina (0,364 g, 1,04 mmol) y DIEA (0,5 mL, 2,08 mmol) en diclorometano (10 mL), se añadió trifosgeno (0,131 g, 0,374 mmol). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 hora y después se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se concentró

a presión reducida y se suspendió en diclorometano (10 mL) preparando una solución 0,123 M. Se trataron 0,4 mL de esta solución (0,015 g, 0,048 mmol) con 5-*terc*-butil-isoxazol-3-ilamina (0,008 g, 0,053 mmol). Se obtuvo el producto con un 44 % de rendimiento. MS (APCI+) m/z 480 (M+1) detectado.

## Ejemplo 21

5 Preparación de 1-(3-*terc*-butil-isoxazol-5-il)-3-{5-fluoro-2-[1-(2-piperazin-1-il-etil)-1H-indazol-5-iloxi]-bencil}-urea (49d)

Etapa A: 2-[1-(2,2-Dimetoxietil)-1H-indazol-5-iloxi]-5-fluorobenzonitrilo: A una solución enfriada (0 °C) de 5-fluoro-2-(1H-indazol-5-iloxi)-benzonitrilo (0,100 g, 0,395 mmol) y 2-bromo-1,1-dimetoxietano (0,114 g, 0,671 mmol) en DMF (4 mL), se añadió NaH (0,024 g de 60 %, 0,59 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió yoduro de tetrabutil-amonio (0,029 g, 0,079 mmol) a la mezcla y se calentó a 60 °C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con agua (4 mL), y se extrajo con éter (3 × 30 mL). Los extractos reunidos se lavaron con agua (2 × 5 mL) y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:2) para obtener 0,066 g de producto (49 % de rendimiento).

Etapa B: 5-Fluoro-2-[1-(2-oxoetil)-1H-indazol-5-iloxi]-benzonitrilo: A una solución de 2-[1-(2,2-dimetoxietil)-1H-indazol-5-iloxi]-5-fluorobenzonitrilo (1,42 g, 4,16 mmol) en diclorometano (62 mL), se añadió yodotrimetilsilano (3,33 g, 16,64 mmol) en porciones a lo largo de 3 horas. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso (60 mL) a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 mL). Los extractos reunidos se lavaron con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa C: Éster *terc*-butilíco de ácido 4-{2-[5-(2-ciano-4-fluorofenoxi)-indazol-1-il]-etil}-piperazin-1-carboxílico: A una solución de 5-fluoro-2-[1-(2-oxo-etil)-1H-indazol-5-iloxi]-benzonitrilo (0,307 g, 1,04 mmol) y triacetoxiborohidruro (0,66 g, 3,1 mmol) en dicloroetano (10 mL), se añadió éster *terc*-butilíco de ácido piperazin-1-carboxílico (0,65 g, 3,49 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se sofocó la mezcla de reacción con MeOH (2 mL) y se diluyó con acetato de etilo (100 mL). Se lavó la solución con NaHCO<sub>3</sub> acuoso y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió eluyendo con acetato de etilo/hexano (2:3, con trietilamina al 1 %) para obtener 0,29 g de producto (60 % de rendimiento).

Etapa D: Éster *terc*-butilíco de ácido 4-{2-[5-(2-aminometil-4-fluorofenoxi)-indazol-1-il]-etil}-piperazin-1-carboxílico: A una solución de éster de ácido 4-{2-[5-(2-ciano-4-fluorofenoxi)-indazol-1-il]-etil}-piperazin-1-carboxílico y *terc*-butilíco (0,160 g, 0,344 mmol), CoBr<sub>2</sub> (0,008 g, 0,034 mmol), [2,2']bipiridinilo (0,016 g, 0,010 mmol) en EtOH (6 mL), se añadió NaBH<sub>4</sub> (0,039 g, 1,0 mmol). Se agitó la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente. Se sofocó la reacción con MeOH (3 mL) y ácido acético (10 gotas). Se concentró la solución a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo. Se lavó la mezcla con NaHCO<sub>3</sub> acuoso y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. El aceite crudo se cromatografió eluyendo con trietilamina al 1 % en acetato de etilo, MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano (1:15:15, trietilamina al 1 %) y después MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano (1:10:10, trietilamina al 1 %). Se obtuvo el producto puro con un 86 % de rendimiento.

Etapa E: Éster de ácido (3-*terc*-butil-isoxazol-5-il)-carbámico y 4-nitrofenilo: Una solución de 3-*terc*-butil-isoxazol-5-ilamina (2,50 g, 17,83 mmol) en diclorometano se trató con piridina (2 mL, 26,7 mmol) seguido por cloroformiato de p-nitrofenilo (3,77 g, 18,73 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se lavó la mezcla de reacción con HCl 1 N, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con éter y se recogió por filtración para obtener 2,2 g de producto (41 % de rendimiento).

Etapa F: Éster *terc*-butilíco de ácido 4-[2-(5-{2-[3-(3-*terc*-butil-isoxazol-5-il)-ureidometil]-4-fluorofenoxi}-indazol-1-il)-etil]-piperazin-1-carboxílico: Una solución de éster *terc*-butilíco de ácido 4-[2-[5-(2-aminometil-4-fluorofenoxi)-indazol-1-il]-etil]-piperazin-1-carboxílico (0,050 g, 0,107 mmol), se disolvió en diclorometano (2 mL), se trató con éster de ácido (3-*terc*-butil-isoxazol-5-il)-carbámico y 4-nitrofenilo (0,081 g, 0,266 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (60 mL), se lavó con NaOH 1 N (5 mL), agua (2 × 10 mL), salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. Se cromatografió el residuo eluyendo con acetona/hexano (2:3, después 1:1) para obtener 0,056 g de producto (83 % de rendimiento).

Etapa G: 1-(3-*terc*-Butil-isoxazol-5-il)-3-{5-fluoro-2-[1-(2-piperazin-1-il-etil)-1H-indazol-5-iloxi]-bencil}-urea: Se trató éster *terc*-butilíco de ácido 4-[2-(5-{2-[3-(3-*terc*-butil-isoxazol-5-il)-ureidometil]-4-fluorofenoxi}-indazol-1-il)-etil]-piperazin-1-carboxílico (0,056 g, 0,088 mmol) con TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1, 2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla a presión reducida y se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo se diluyó con acetato de etilo (40 mL) y se lavó con NaOH 1 N y salmuera. Se concentró la solución a presión reducida para obtener 0,038 g del producto (80 % de rendimiento). MS (ESI+) m/z 536 (M+1) detectado; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,81 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,46 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,79 (m, 4H), 2,43 (m, 4H), 1,26 (s, 9H).



## Ejemplo 22

Preparación de 1-(3-*terc*-butil-isoxazol-5-il)-3-{2-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indazol-5-iloxi]-5-fluoro-bencil}-urea (50d)

- 5 Etapa A: 2-[1-(2-Dimetilaminoetil)-1H-indazol-5-iloxi]-5-fluorobenzonitrilo: Una solución de 5-fluoro-2-[1-(2-oxoetil)-1H-indazol-5-iloxi]-benzonitrilo (0,110 g, 0,372 mmol) (preparado según el procedimiento del Ejemplo 21, Etapas A-B) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,39 g, 1,9 mmol) en dicloroetano (3 mL), se trató con dimetilamina (0,17 g, 3,7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se sofocó la reacción con MeOH (1 mL) y se diluyó con acetato de etilo (30 mL). Se lavó la solución con NaHCO<sub>3</sub> acuoso y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatógrafió eluyendo con acetato de etilo y después acetona/hexano (2:3 con trietilamina al 1 %) para obtener 0,115 g de producto (95 % de rendimiento).
- 10 Etapa B: {2-[5-(2-Aminometil-4-fluorofenoxi)-indazol-1-il]-etil}-dimetilamina: A una solución enfriada (0 °C) de 2-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indazol-5-iloxi]-5-fluorobenzonitrilo (0,115 g, 0,303 mmol) en THF (3 mL), se añadió LAH (0,61 mL de solución 1 M en THF). Se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla se sofocó con agua (23 µL), NaOH 3 N (23 µL) y agua (69 µL). Se separaron las sales por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 0,113 g de producto (97 % de rendimiento).
- 15 Etapa C: 1-(3-*terc*-Butil-isoxazol-5-il)-3-{2-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-indazol-5-iloxi]-5-fluoro-bencil}-urea: Una solución de {2-[5-(2-aminometil-4-fluorofenoxi)-indazol-1-il]-etil}-dimetilamina (0,020 g, 0,061 mmol) en DMF (1 mL), se trató con éster de ácido (3-*terc*-butilisoxazol-5-il)-carbámico y 4-nitrofenilo (0,020 g, 0,067 mmol) (preparado según el Ejemplo 21, Etapa E). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se cromatógrafió eluyendo con diclorometano/éter (10:1) y después MeOH al 5 % en diclorometano para obtener 5,3 mg de aceite amarillo pálido (18 % de rendimiento). MS (APCI+) m/z 495 (M+1) detectado; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 10,14 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 5,93 (s, 1H), 4,48 (t, 2H), 4,35 (d, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,23 (s, 9H).

## Ejemplo 23

- 25 Preparación de 1-(5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{5-fluoro-2-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-indazol-5-iloxi]-bencil}-urea (51d)

30 Etapa A: 5-Fluoro-2-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-indazol-5-iloxi]-benzonitrilo: Una solución de 5-fluoro-2-(1H-indazol-5-iloxi)-benzonitrilo (0,100 g, 0,395 mmol) en DMF (4 mL), se trató con NaH (0,022 g, al 60 %, 0,56 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió 2,2-dimetiloxirano (0,035 g, 0,48 mmol) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó después a 80 °C durante 1,5 horas. Se enfrió la solución a temperatura ambiente, se diluyó con éter (50 mL), se lavó con agua (3 × 5 mL), salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatógrafió eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:1) para obtener 0,070 g de producto (47 % de rendimiento).

35 Etapa B: 2-{1-[2-(*terc*-Butil-dimetilsilaniloxi)-2-metil-propil]-1H-indazol-5-iloxi}-5-fluorobenzonitrilo: A una solución enfriada (0 °C) de 5-fluoro-2-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-indazol-5-iloxi]-benzonitrilo (0,070 g, 0,215 mmol) y 2,6-lutidina (0,030 g, 0,284 mmol) en diclorometano (2 mL), se añadió TBSOTf (0,063 g, 0,240 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se diluyó la mezcla con éter (50 mL) y se lavó con HCl 0,2 N, NaHCO<sub>3</sub>, y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatógrafió eluyendo con éter/hexano (1:3) para obtener 0,071 g de aceite amarillo pálido (94 % de rendimiento).

40 Etapa C: 2-{1-[2-(*terc*-Butildimetilsilaniloxi)-2-metilpropil]-1H-indazol-5-iloxi}-5-fluorobencilamina: A una solución enfriada (0 °C) de 2-{1-[2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)-2-metil-propil]-1H-indazol-5-iloxi}-5-fluorobenzonitrilo (0,071 g, 0,162 mmol) en THF (2 mL), se añadió LAH (0,32 mL de solución 1 M en THF). Se calentó la solución a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. y se sofocó con agua (12 µL), NaOH 3 N (12 µL) y agua (36 µL). Se separaron las sales por filtración y se concentró el filtrado a presión reducida y se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

45 Etapa D: Éster de ácido (5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-carbámico y 2,2,2-tricloroetilo: A una solución enfriada (10 °C) de 5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamina (3,75 g, 24,5 mmol) y NaOH (1,5 g en 20 mL agua) en acetato de etilo (45 mL), se añadió cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (7,52 g, 35,5 mmol) a lo largo de 5 minutos. Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo/diclorometano y se trató con aminometil-silíce (10 g) durante 1 hora. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el producto.

55 Etapa E: 1-(2-{1-[2-(*terc*-Butildimetilsilaniloxi)-2-metil-propil]-1H-indazol-5-iloxi}-5-fluorobencil)-3-(5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-urea: Una mezcla de 2-{1-[2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)-2-metil-propil]-1H-indazol-5-iloxi}-5-fluorobencilamina (0,072 g, 0,162 mmol), éster de ácido (5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-carbámico y 2,2,2-tricloroetilo (0,080 g, 0,24 mmol) y DIEA (0,06 mL, 0,324 m) en DMA (3 mL), se calentó a 80 °C durante 16 horas. Se diluyó la mezcla con éter (60 mL) y se lavó con agua (3 × 5 mL), salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró a

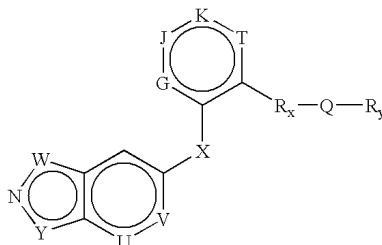
presión reducida. Se cromatografió el residuo sobre sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (3:1) para obtener 0,084 g de producto (83 % de rendimiento).

5 Etapa F: 1-(5-*terc*-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{5-fluoro-2-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-indazol-5-iloxi]-bencil}-  
urea: A una solución de -(2-{1-[2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)-2-metil-propil]-1H-indazol-5-iloxi}-5-fluorobencil)-3-(5-*terc*-  
10 butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-urea (0,084 g, 0,135 mmol) en diclorometano (3 mL), se añadió TBAF (0,70 mL de  
solución 1 M en THF). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 días. Se vertió la mezcla de reacción  
sobre NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se  
secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron a presión reducida. Se cromatografió el residuo sobre sílice eluyendo con  
15 acetona/hexano (2:1) para obtener 0,060 g de producto (87 % de rendimiento). MS (ESI+) m/z 509 (M+1) detectado;  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 8,45 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,08 (m, 1H), 6,85 (m, 2H),  
5,95 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,33 (d, 2H), 4,30 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,18 (s, 9H), 1,12 (s, 6H).

Las palabras “comprender,” “que comprende,” “incluir,” “que incluye,” e “incluye” cuando se usan en esta memoria  
descriptiva y en las siguientes reivindicaciones se pretende que especifiquen la presencia de características,  
15 números enteros, componentes, o etapas establecidas, pero no excluyen la presencia o adición de una o más de  
otras características, otros números enteros, componentes, etapas, o grupos de los mismos.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, incluyendo enantiómeros resueltos, diastereoisómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, teniendo dicho compuesto la fórmula XVII:



XVII

5

donde

Y es O, NR<sup>2</sup>;

W es CR<sup>3</sup>;

R<sup>3</sup> es H, NH<sub>2</sub>, F, Cl, metilo o metilo sustituido;

10 R<sup>2</sup> es H, OH, un grupo protector de amino, Z<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, Z<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>(C=O)R<sup>b</sup>, Z<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, Z<sub>n</sub>-SOR<sup>a</sup>, Z<sub>n</sub>-SR<sup>a</sup>, Z<sub>n</sub>-OR<sup>a</sup>, Z<sub>n</sub>-(C=O)R<sup>a</sup>, Z<sub>n</sub>-(C=O)OR<sup>a</sup>, Z<sub>n</sub>-O-(C=O)R<sup>a</sup>, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, en donde dicho cicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, y Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup> puede estar sustituido o insustituido;

15

Ar<sup>1</sup> es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o insustituido;

20 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente H, OH, un grupo protector de amino, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, en donde dicho cicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, y Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup> puede estar sustituido o insustituido,

20

25 o R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con los átomos a los que están ambos unidos forman un anillo heterociclo saturado o parcialmente insaturado que tiene 1 o más heteroátomos en dicho anillo, en donde dicho heterociclo puede estar sustituido o insustituido y en donde dicho heterociclo puede estar condensado con un anillo aromático;

25

Z es alquileno que tiene de 1 a 4 carbonos, o alquenileno o alquinileno que tiene cada uno de 2 a 4 carbonos, en donde dicho alquileno, alquenileno, o alquinileno puede estar sustituido o insustituido;

30

n es 0 o 1;

U es CR<sup>c</sup> o N;

V es CR<sup>c</sup> o N;

R<sup>c</sup> es H, F, Cl, metilo o metilo sustituido;

X es O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>, C=O, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Z<sub>n</sub>-OH, o C=NOR<sup>d</sup>;

35

R<sup>5</sup> es H, metilo o metilo sustituido;

40

R<sup>d</sup> es H, PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, en donde dicho cicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, y Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup> puede estar sustituido o insustituido,

G, K, J y T independientemente son N o CR<sup>Z</sup>, con la condición de que cuando cualquiera de dichos G, K, J y T son N el número total de G, K, J o T que es N no excede de 2;

R<sup>Z</sup> es H, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, alquilo inferior (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), CN, o NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente H, CF<sub>3</sub>, alquilo inferior (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o heteroalquilo inferior (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

5 Q es -NR<sup>8</sup>CONH-, -NHCO-, -NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>NH-, -NHSO<sub>2</sub>-, -CONR<sup>11</sup>-;

R<sup>8</sup> es H o alquilo inferior (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>11</sup> es H o alquilo inferior (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sub>x</sub> es -(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>m</sub>-, -O(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>m</sub>-, -NH(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>m</sub>-, o -S(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>m</sub>-, con la condición de que Q es -CONR<sup>11</sup>- cuando R<sup>x</sup> es -O(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>m</sub>-, -NH(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>m</sub>-, o -S(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>m</sub>-;

10 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente H, o alquilo inferior, o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con los átomos a los que están ambos unidos forman un anillo cicloalquilo que puede ser saturado o parcialmente insaturado;

m es 1-3;

15 R<sub>y</sub> es H, PO<sub>3</sub>H, un grupo protector de amino, un grupo protector de oxígeno, alquilo, alilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueno, heteroalquino, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, en donde dicho cicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>2</sup>, en donde dicho alquilo, alilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueno, heteroalquino, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-Ar<sup>2</sup>, y Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo puede estar sustituido o insustituido;

20 Ar<sup>2</sup> es arilo o heteroarilo cada uno de los cuales puede estar sustituido o insustituido, en donde dicha sustitución puede ser de 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, CN, alquilo, alilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueno, heteroalquino, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, en donde dicho cicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en donde dicho alquilo, alilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueno, heteroalquino, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, y Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup> puede estar sustituido o insustituido;

25 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son independientemente H, alquilo, alilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueno, heteroalquino, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, en donde dicho cicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en donde dicho alquilo, alilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueno, heteroalquino, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, y Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup> puede estar sustituido o insustituido,

30 en donde cuando Ar<sup>2</sup> está sustituido con -SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>12</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> pueden formar un anillo cicloalquilo o anillo heterocicloalquilo que puede estar sustituido o insustituido en donde dicha sustitución puede ser de sustituyentes seleccionados de alquilo, alilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueno, heteroalquino, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, en donde dicho cicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, -COR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en donde dicho alquilo, alilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueno, heteroalquino, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo y Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, puede estar sustituido o insustituido;

35 en donde cuando Q es -CONR<sup>11</sup>, R<sub>y</sub> en combinación con R<sup>11</sup> es adicionalmente anillo cicloalquilo o anillo heterocicloalquilo que puede estar sustituido o insustituido con grupos seleccionados de alquilo, alilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueno, heteroalquino, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, en donde dicho cicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, -COR<sup>14</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, en donde dicho alquilo, alilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueno, heteroalquino, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, -COR<sup>14</sup>, y -SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, puede estar sustituido o insustituido; y

40 R<sup>14</sup> es alquilo, alilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueno, heteroalquino, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en donde dicho alquilo, alilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueno, heteroalquino, alcoxi, heteroalcoxi, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo y Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, puede estar sustituido o insustituido;

5 y en donde el sustituyente o sustituyentes de cada grupo se seleccionan entre: halo, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi,  $Z_n$ -cicloalquilo,  $Z_n$ -heterocicloalquilo,  $Z_n$ -OR,  $Z_n$ -NO<sub>2</sub>,  $Z_n$ -CN,  $Z_n$ -CO<sub>2</sub>R,  $Z_n$ -(C=O)R,  $Z_n$ -O(C=O)R,  $Z_n$ -O-alquilo,  $Z_n$ -OAr,  $Z_n$ -SH,  $Z_n$ -SR,  $Z_n$ -SOR,  $Z_n$ -SO<sub>2</sub>R,  $Z_n$ -S-Ar,  $Z_n$ -SOAr,  $Z_n$ -SO<sub>2</sub>Ar, arilo, heteroarilo,  $Z_n$ -Ar,  $Z_n$ -(C=O)NR'R'',  $Z_n$ -NR'R'',  $Z_n$ -NR(C=O)R,  $Z_n$ -SO<sub>2</sub>NR'R'', PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, grupos protectores de amino, grupos protectores de alcohol, grupos protectores de azufre, o grupos protectores de ácido, donde:

Z es alquileno que tiene de 1 a 4 carbonos o alquenileno o alquinileno que tiene cada uno de 2 a 4 carbonos,

n es cero o 1,

10 R, R' y R'' son alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi,  $Z_n$ -cicloalquilo o  $Z_n$ -heterocicloalquilo, y

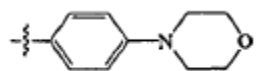
Ar es arilo o heteroarilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde W es CH e Y es NR<sup>2</sup>.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde G, J, K y T son CR<sup>2</sup>.

15 4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X es NH, S, u O.

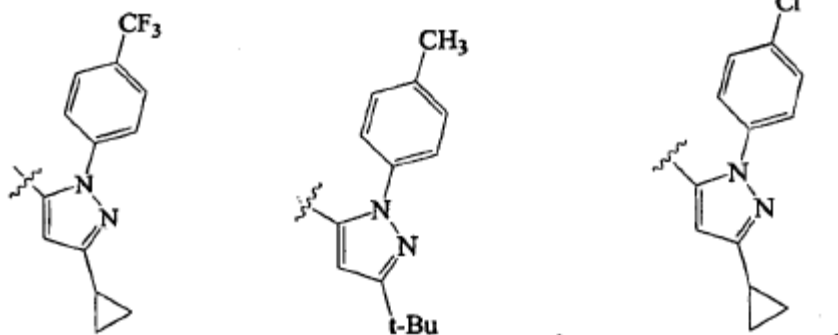
5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>x</sub> es CH<sub>2</sub> y Q es -NHCO-.



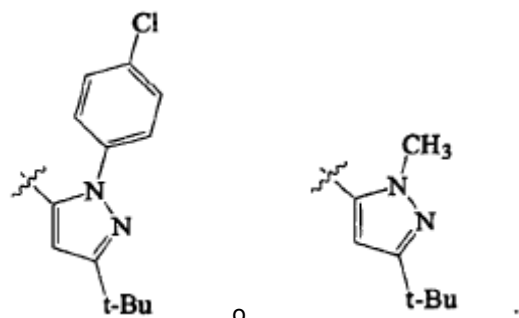
6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde R<sub>y</sub> es isopropilo o

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>x</sub> es CH<sub>2</sub> y Q es -NR<sup>8</sup>CONH-.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde R<sub>y</sub> es



20



25

9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que se selecciona del grupo constituido por:

- 1-(5-*tert*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-piridin-3-ilmetil]-urea,
- 1-[5-ciclopropil-2-(4-trifluorometilfenil)-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-bencil]-urea,
- 1-(5-*tert*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-ciclobutilmetil-1H-indazol-5-ilamino)-5-fluorobencil]-urea,

- 1-(5-*terc*-butil-2-p-clorofenil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-metil-1H-indazo-5-ilsulfanil)-5-fluorobencil]-urea,
  - 1-(5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3-isopropilamino-propil)-1H-indazo-5-ilamino]-bencil]-urea,
  - 1-(5-*terc*-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-urea,
  - 1-[5-*terc*-butil-2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-urea,
  - 5 - 3-(5-*terc*-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-1-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-1-metilurea,
  - 1-(5-*terc*-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-1-metilurea,
  - 1-(5-*terc*-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-iloxi)-bencil]-urea,
  - 2-(5-{2-[3-(5-*terc*-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureidometil]-4-fluorofenoxi}-indazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
  - 1-[5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-urea,
  - 10 - 1-[3-*terc*-butil-isoxazol-5-il)-3-(5-fluoro-2-[1-(2-piperazin-1-il-etil)-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-urea,
  - 1-[3-*terc*-butil-isoxazol-5-il)-3-{2-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indazol-5-iloxi]-5-fluorobencil]-urea,
  - 1-[5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{5-fluoro-2-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-urea,
- y sus sales farmacéuticamente aceptables.
10. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente  
15 aceptable.
11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para uso en terapia.
12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por p-38.
- 20 13. Un compuesto según la reivindicación 12, en donde dicha enfermedad mediada por p-38 es enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune, trastorno óseo destructivo, trastorno óseo proliferativo, enfermedad infecciosa, enfermedad viral, o enfermedad neurodegenerativa.

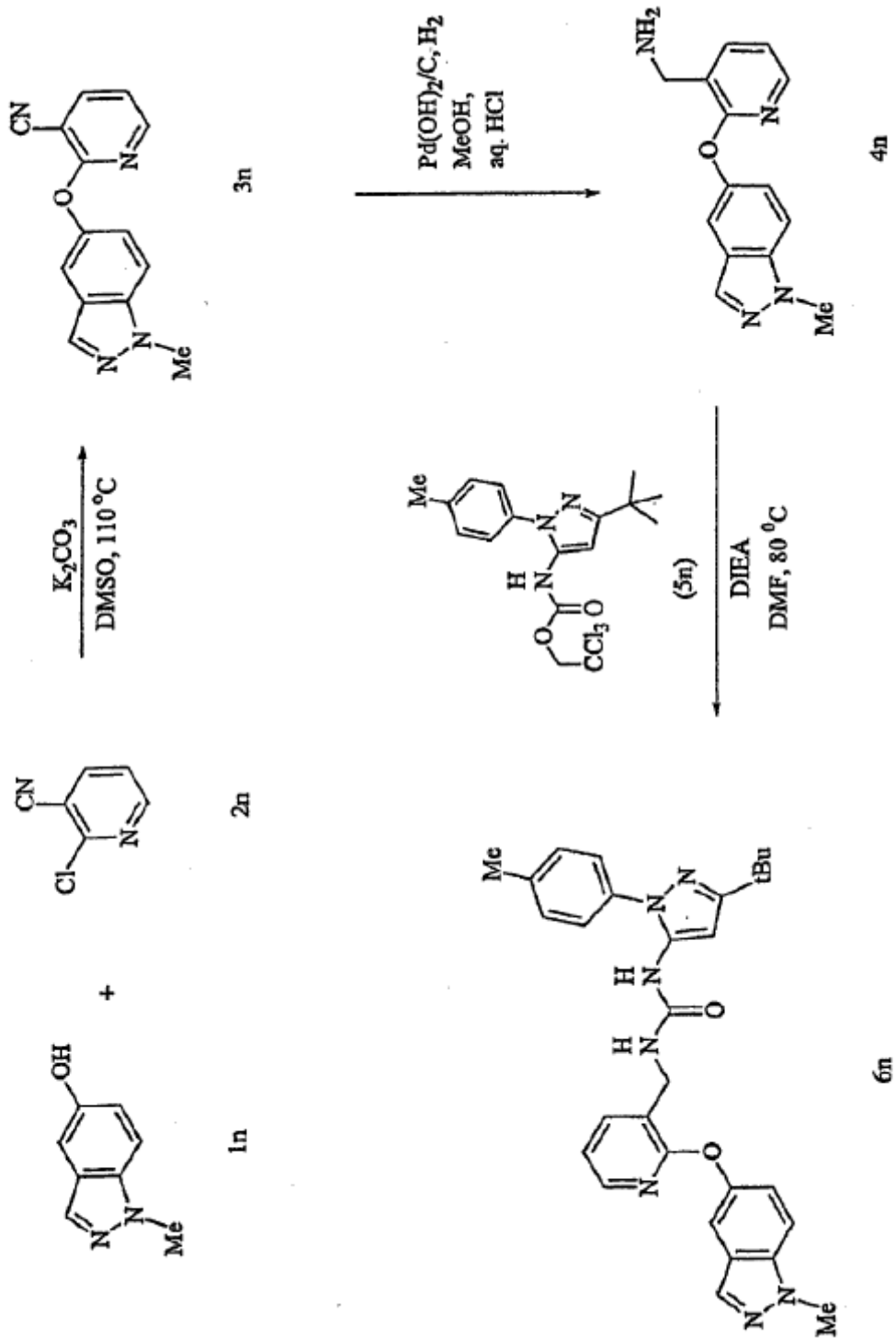


FIG.1

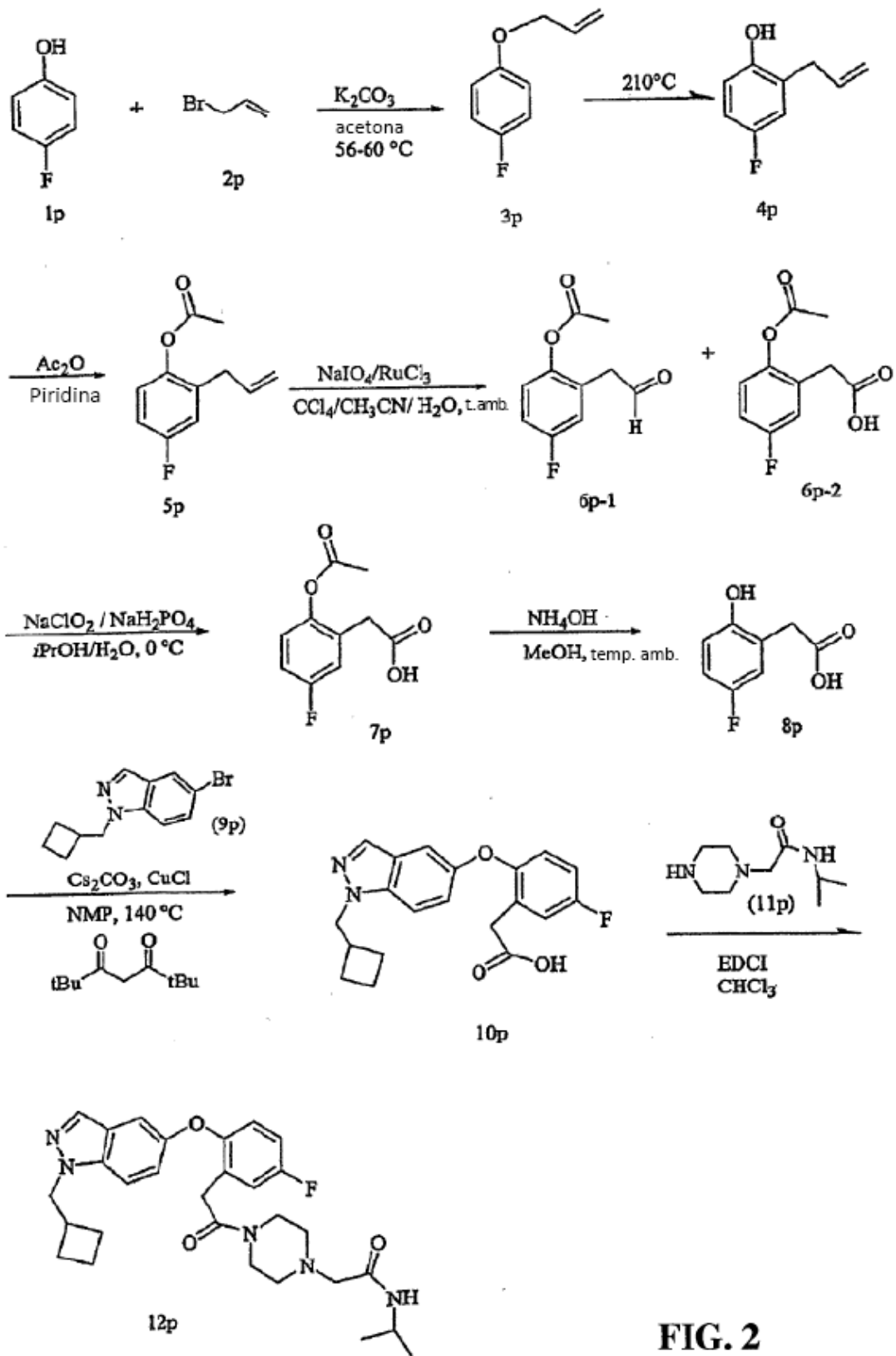


FIG. 2



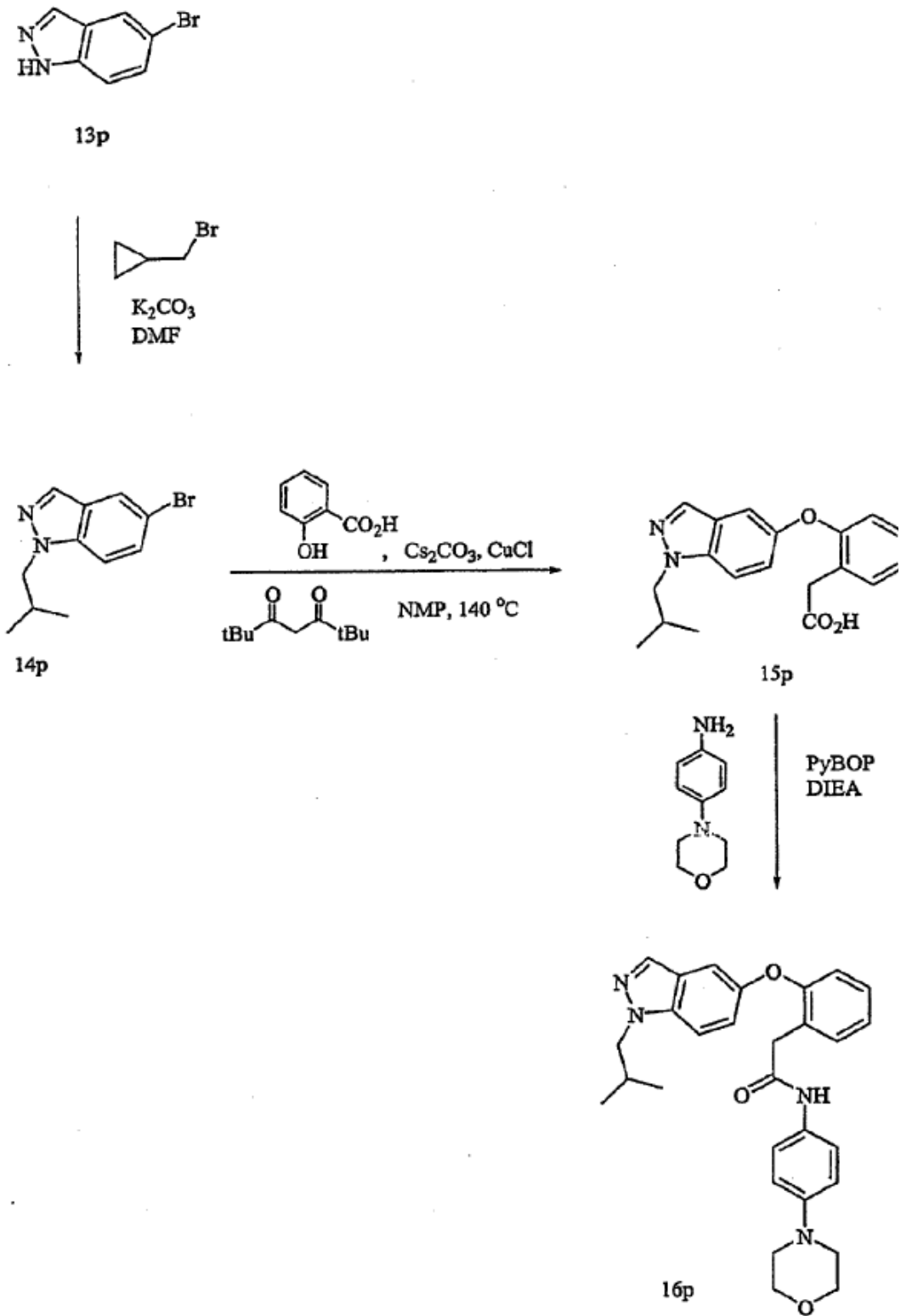


FIG. 3

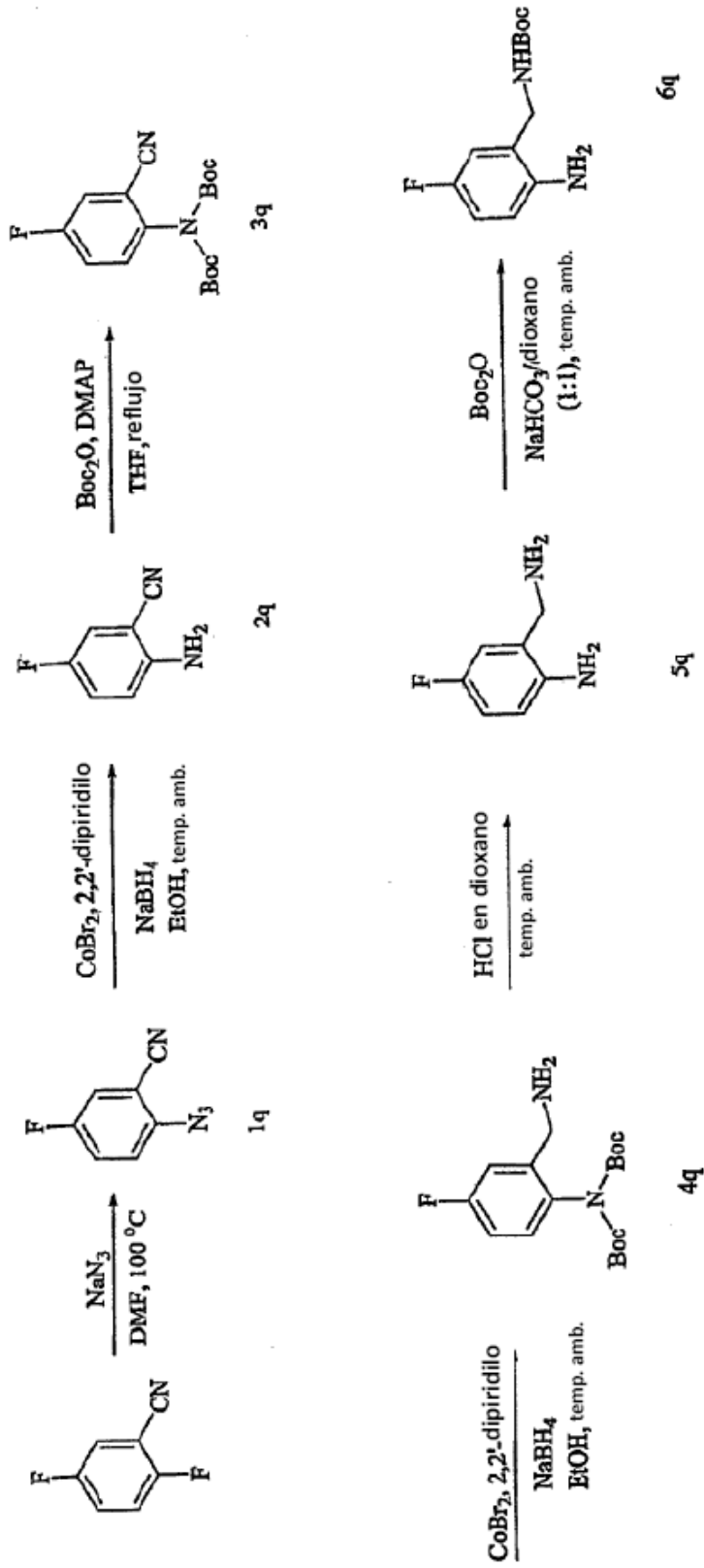


FIG.4A

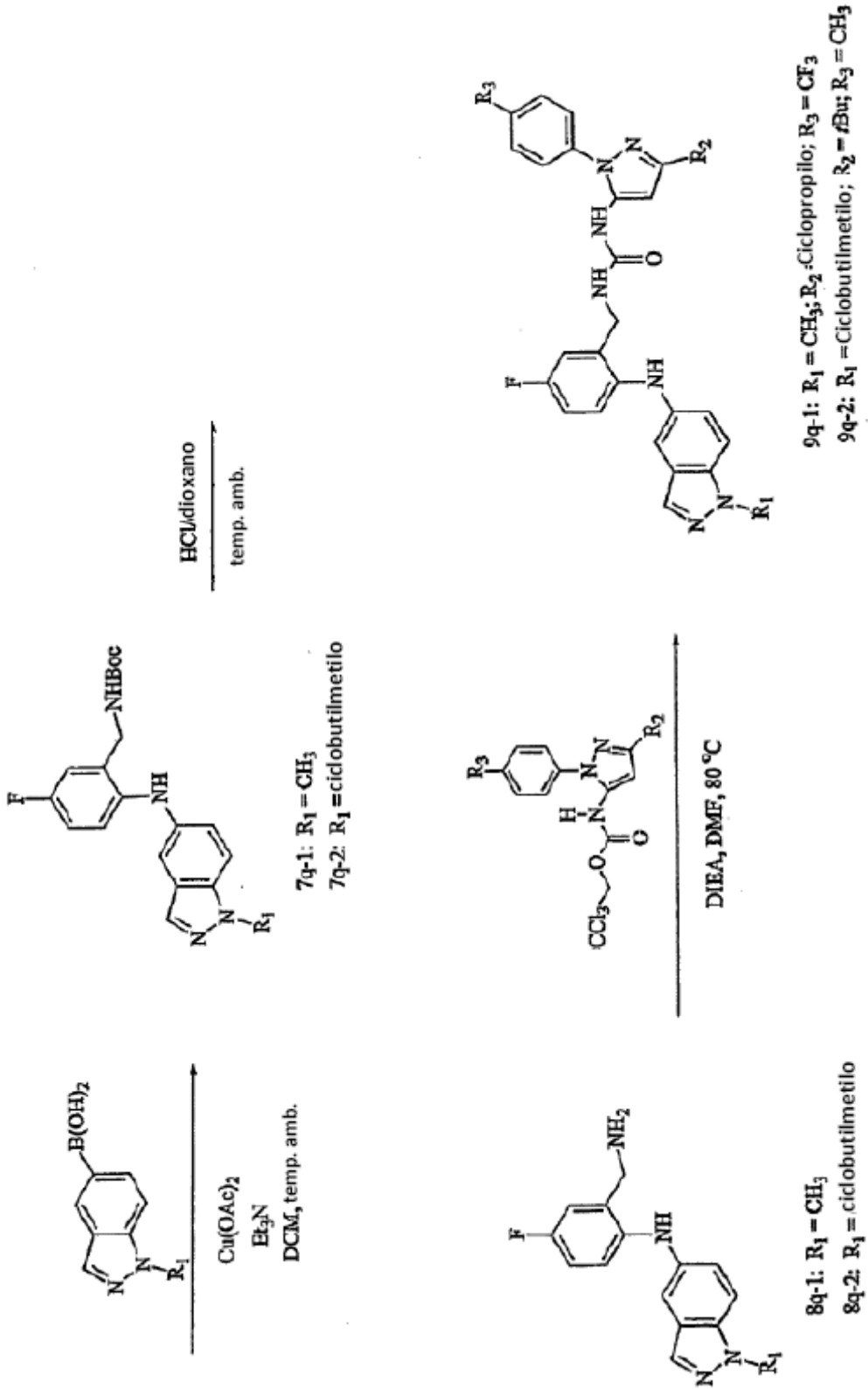
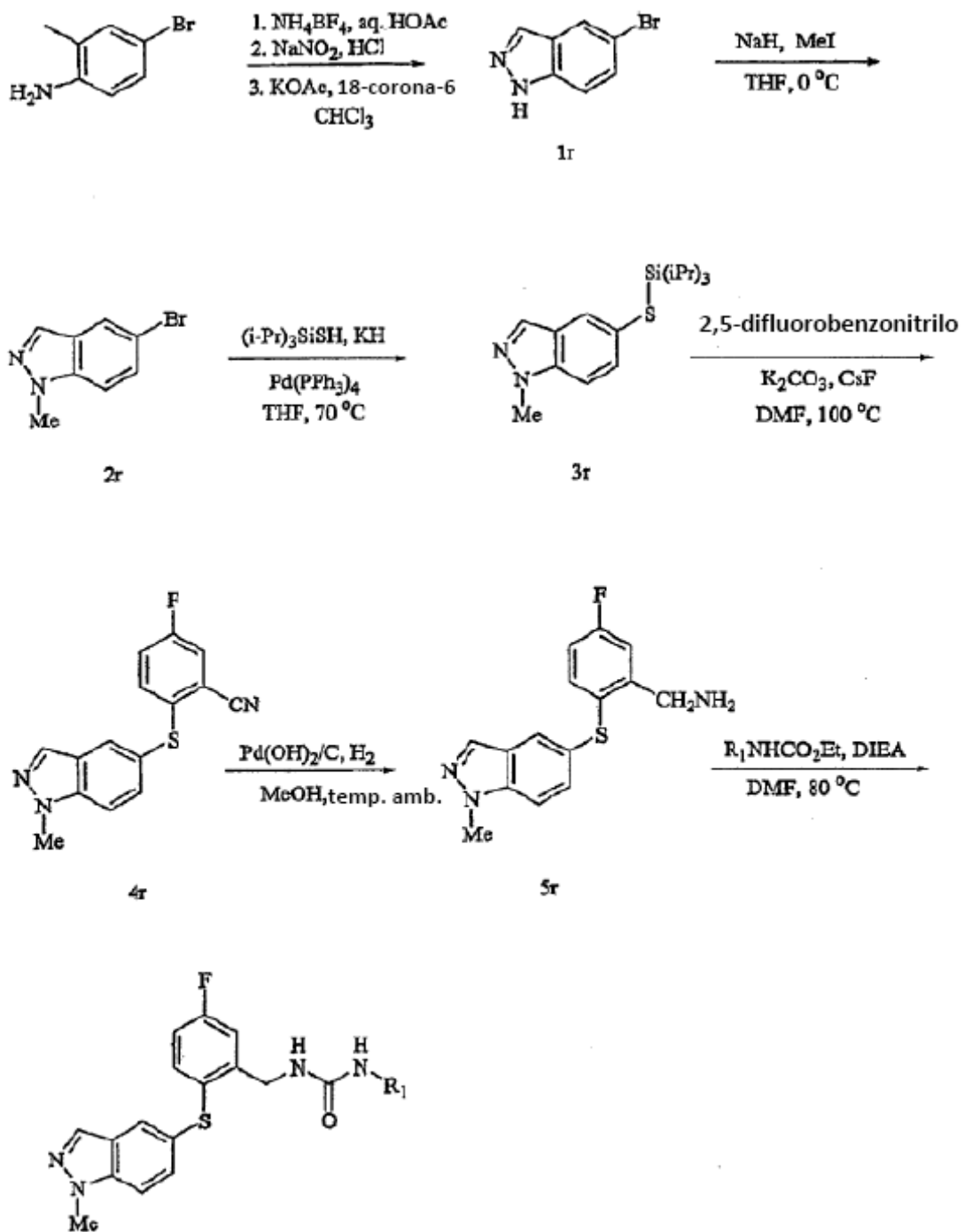


FIG.4B



6r-1:  $\text{R}_1 = 5\text{-ciclopropil-2-(4'\text{-clorofenil})-2H\text{-pirazol-3-ilo}$

6r-2:  $\text{R}_1 = 5\text{-t-Butil-2-(4'\text{-clorofenil})-2H\text{-pirazol-3-ilo}$

FIG. 5

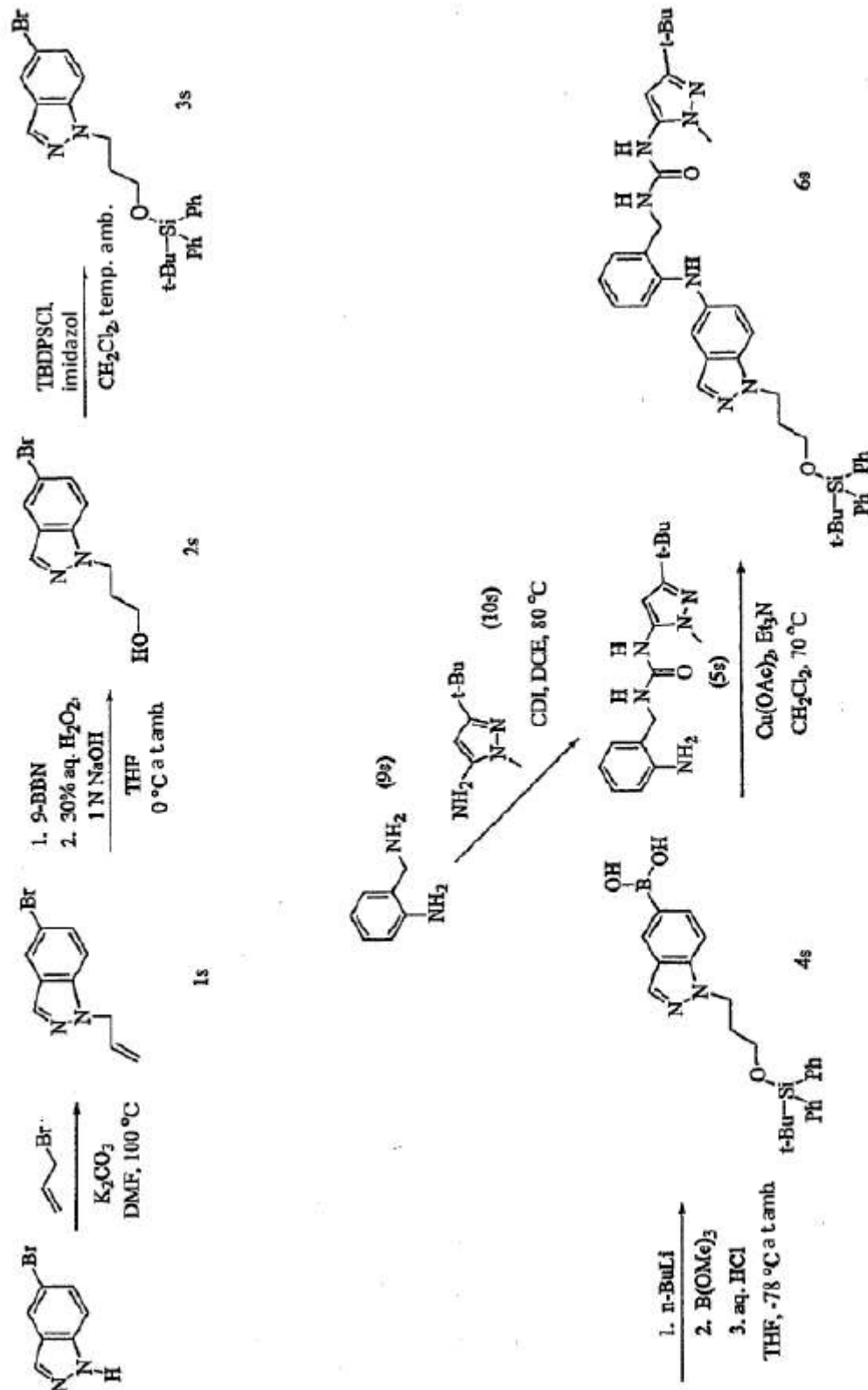


FIG.6A

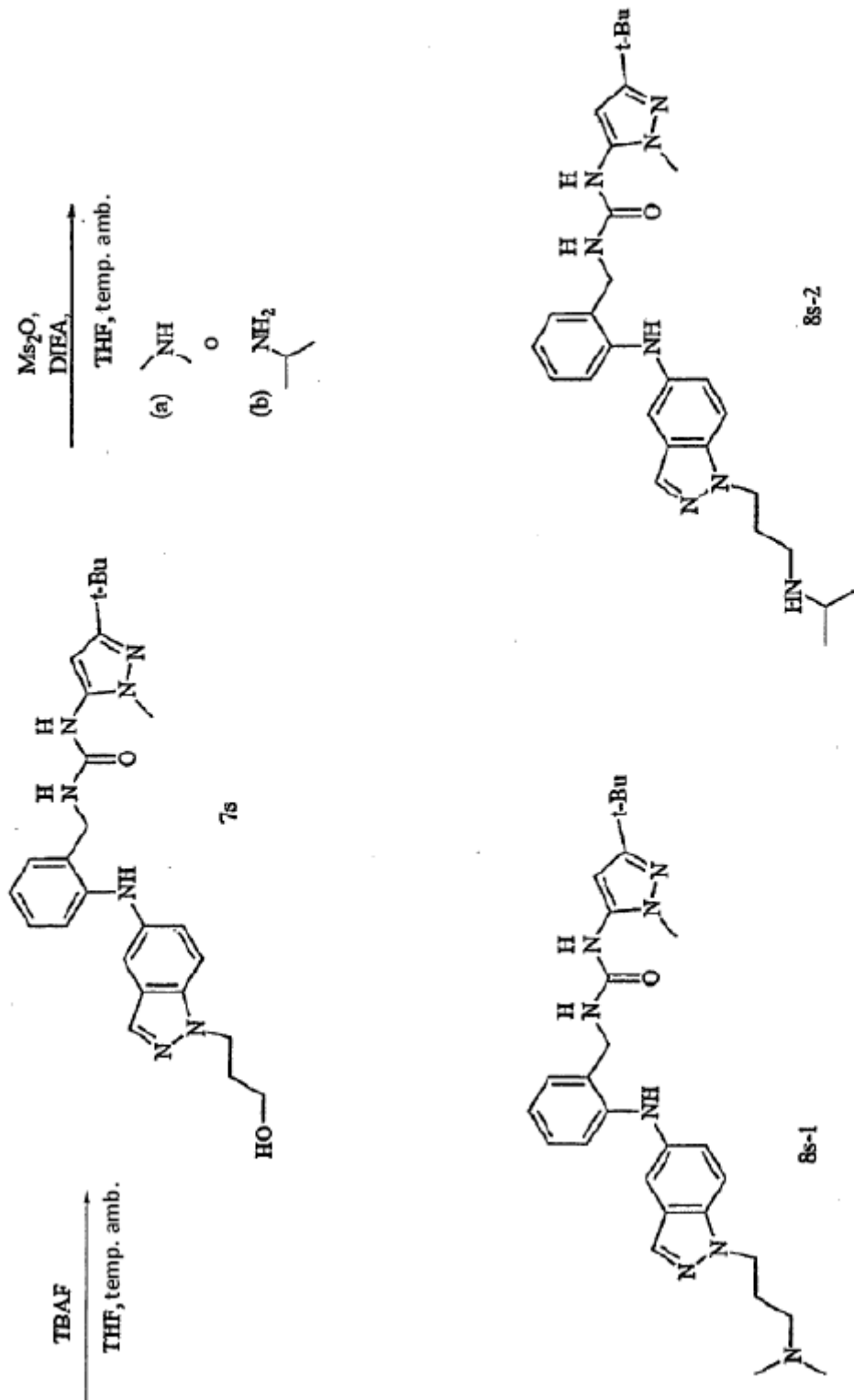


FIG.6B

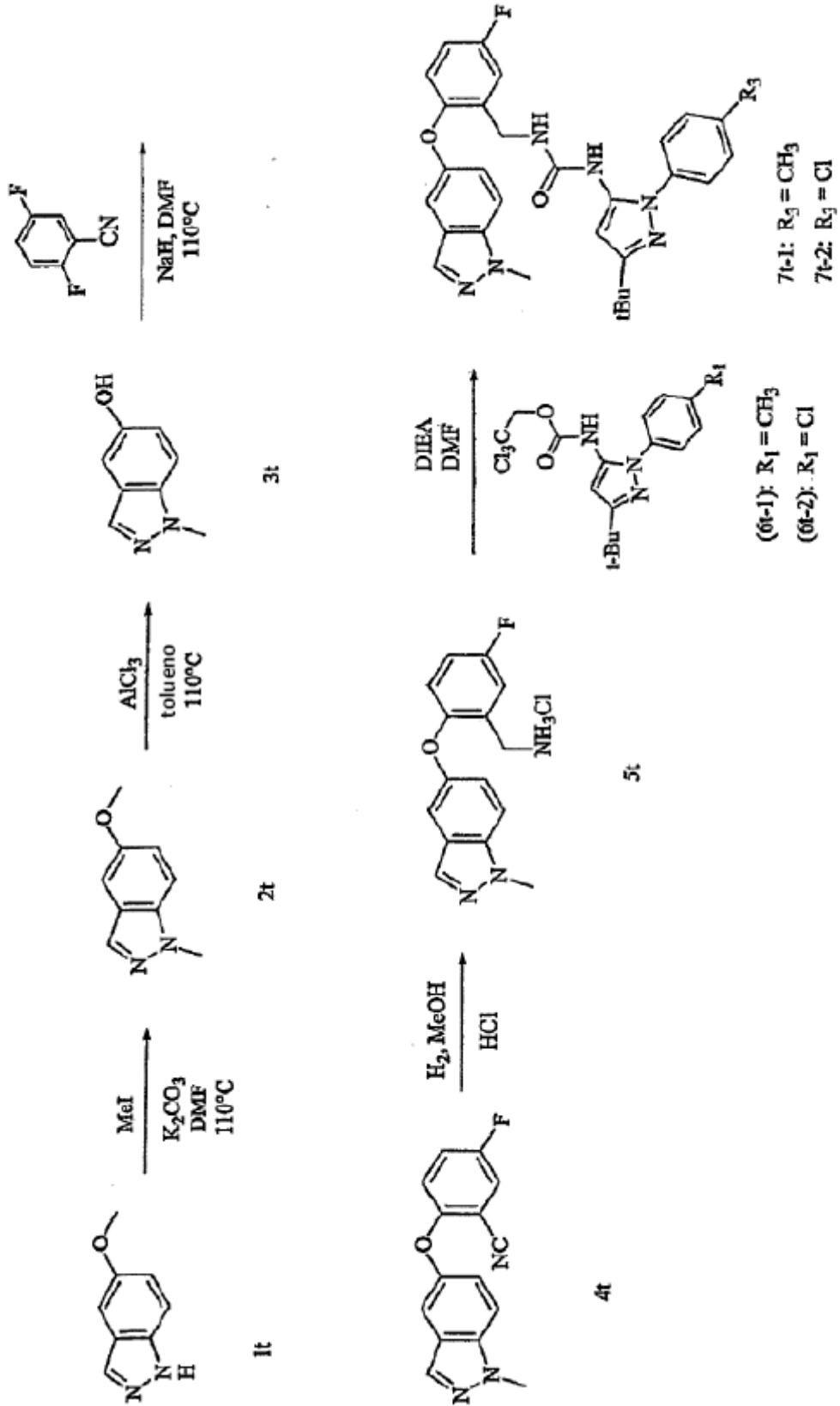


FIG.7

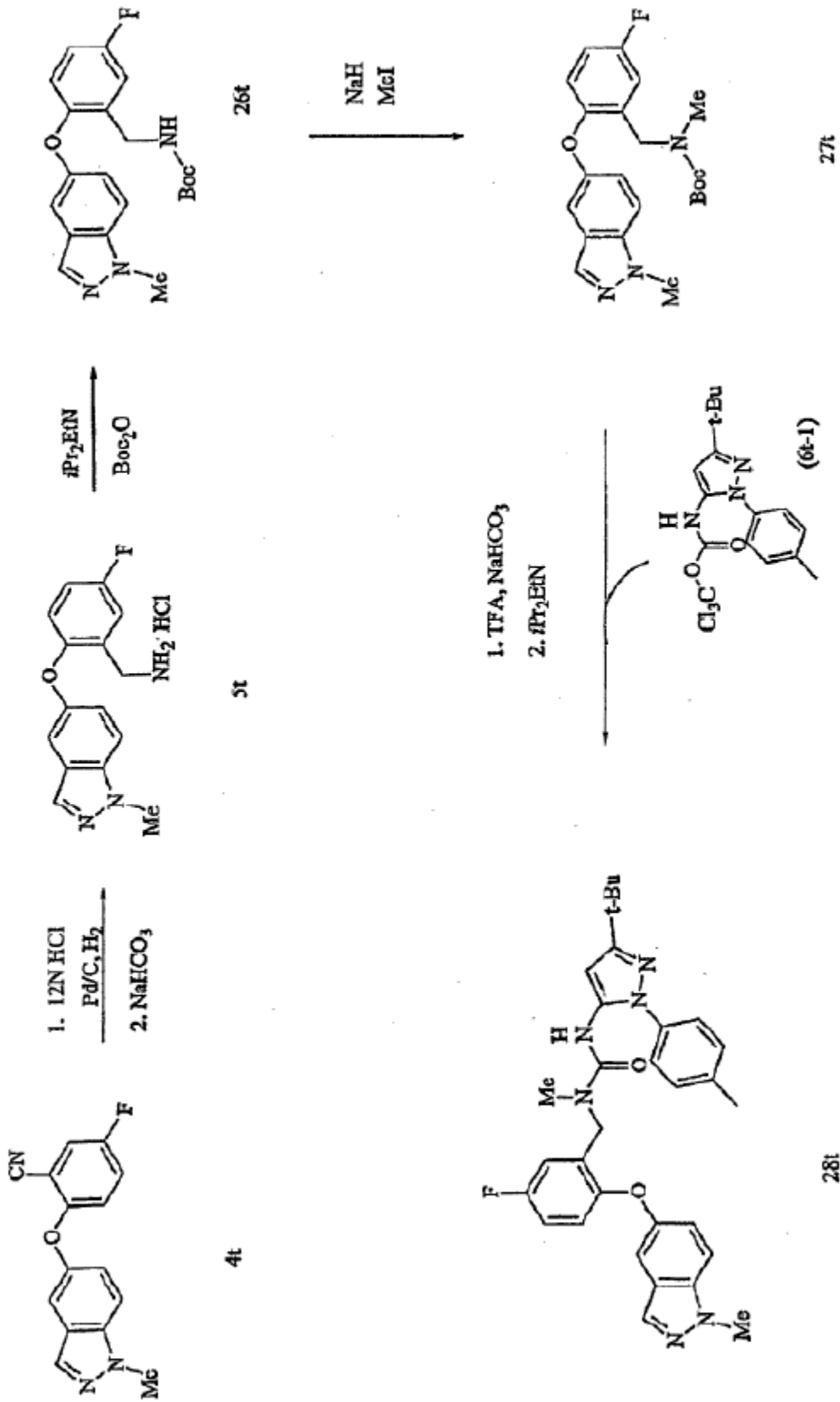


FIG.8



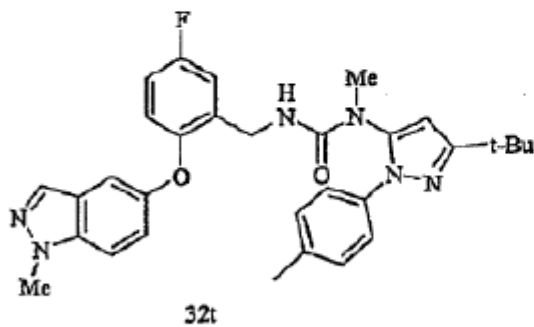
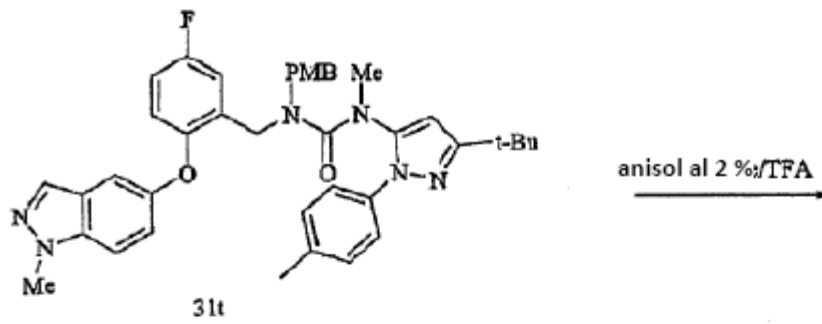
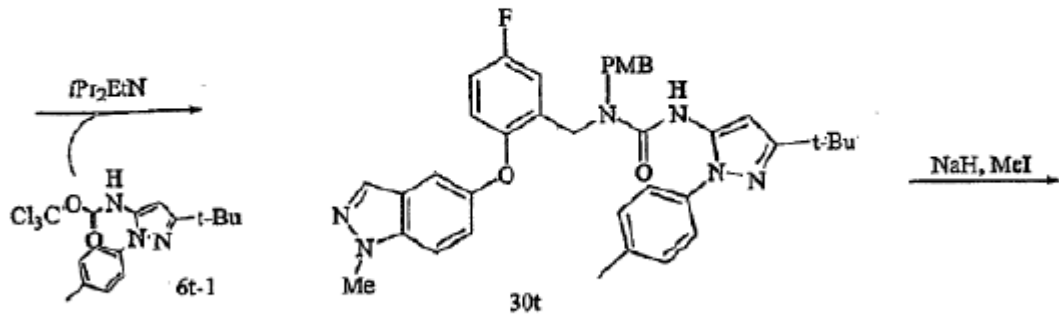
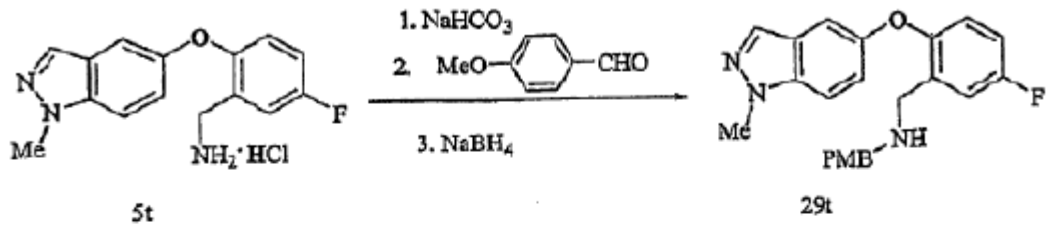


FIG. 9

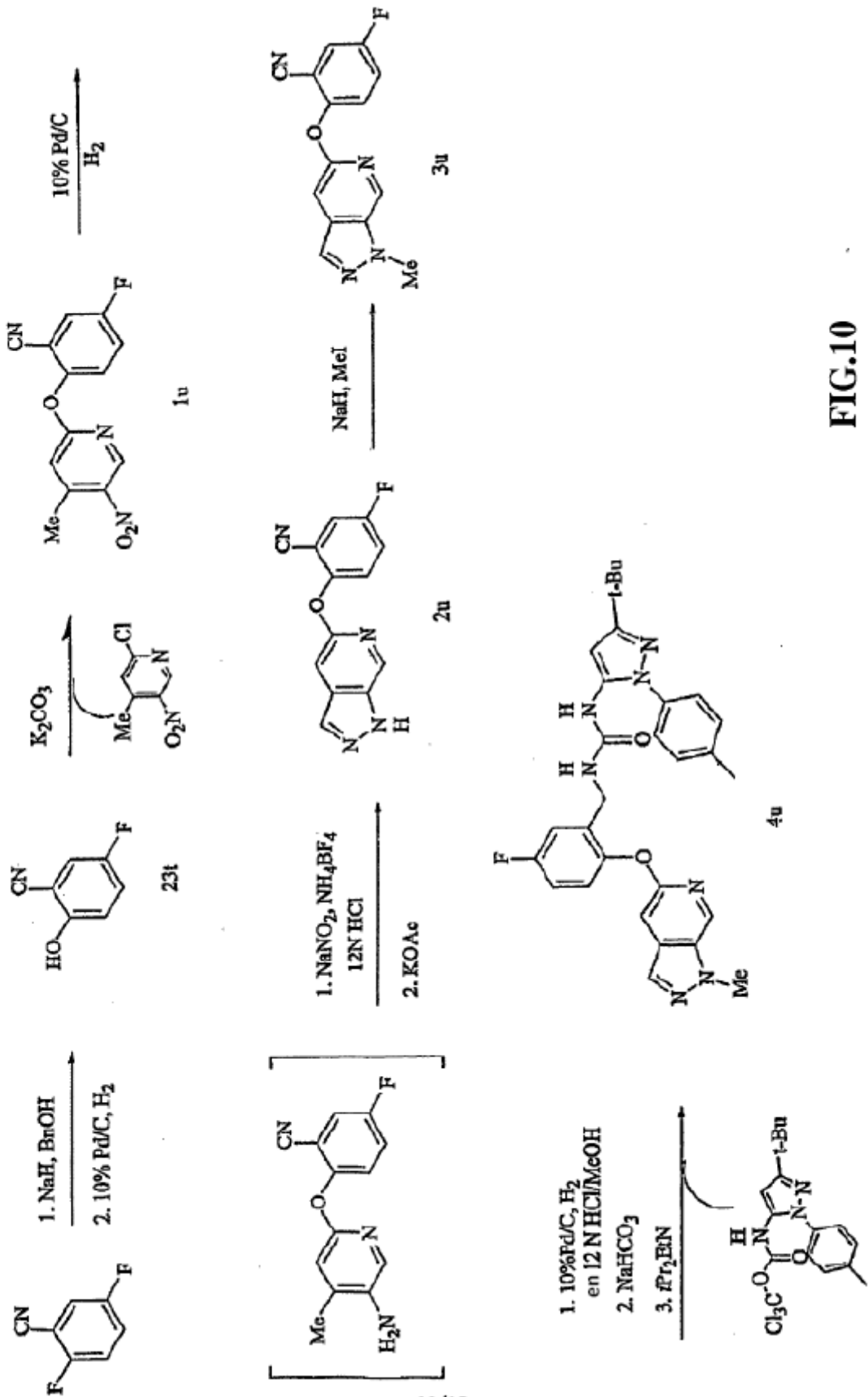
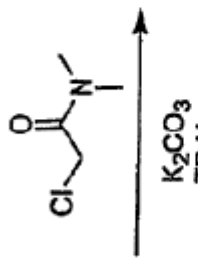
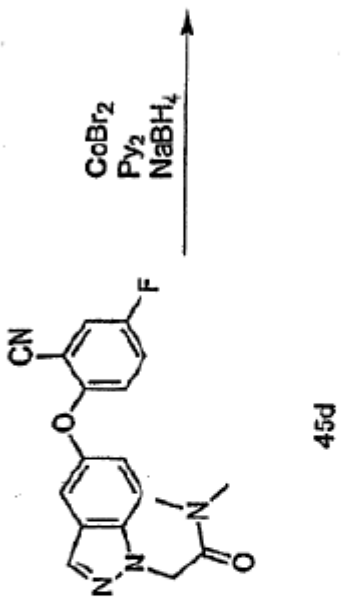
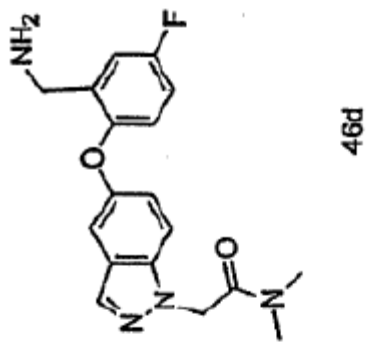


FIG.10



$\text{CoBr}_2$   
 $\text{Py}_2$   
 $\text{NaBH}_4$

$\text{K}_2\text{CO}_3$   
 $\text{TBAI}$

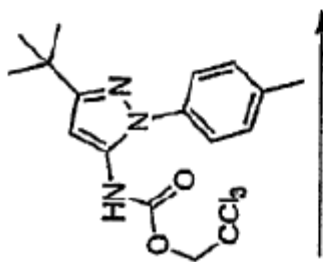
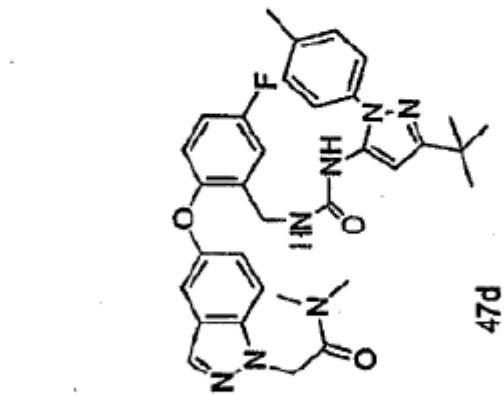


FIG.11