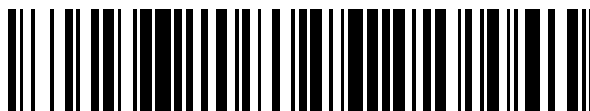


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 215**

51 Int. Cl.:

A61K 31/54 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2007 E 07844173 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2015 EP 2073811**

54 Título: **Inhibidores de quinasa útiles para el tratamiento de enfermedades mieloproliferativas y otras enfermedades proliferativas**

30 Prioridad:

11.10.2006 US 850834 P
10.10.2007 US 870388

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.06.2015

73 Titular/es:

DECIPHERA PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)
643 Massachusetts, Suite 200
Lawrence, KS 66044, US

72 Inventor/es:

PETILLO, PETER A.;
KAUFMAN, MICHAEL D. y
FLYNN, DANIEL L.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 538 215 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de quinasa útiles para el tratamiento de enfermedades mieloproliferativas y otras enfermedades proliferativas

Referencia cruzada con aplicaciones relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad del documento de Solicitud Provisional 60/850834 presentado el 11 de octubre de 2006.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos inhibidores de quinasa y compuestos moduladores útiles para el tratamiento de diversas enfermedades. Más particularmente, la invención se refiere a tales compuestos, y a compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades.

Preferentemente, los compuestos son útiles para la modulación de la actividad de quinasa de C-Abl, c-Kit, VEGFR, PDGFR, Flt-3, c-MET, la familia HER, la familia de quinasas Raf y polimorfos de enfermedad de las mismas.

Antecedentes de la invención

Diversos miembros de la familia de proteína quinasas se han visto claramente implicados en la patogénesis de diversas enfermedades proliferativas y mieloproliferativas y de ese modo representan importantes dianas para el tratamiento de estas enfermedades. Algunas de las enfermedades proliferativas pertinentes para la presente invención incluyen cáncer, artritis reumatoide, aterosclerosis, y retinopatías. Algunos ejemplos importantes de quinasas que se ha observado que causan o contribuyen a la patogénesis de estas enfermedades incluyen la quinasa C-Abl y la quinasa proteína de fusión oncogénica bcr-Abl; la quinasa c-Kit, c-MET, la familia HER, la quinasa receptora PDGF, las quinasas receptoras VEGF, la quinasa Flt-3 y la familia de quinasas Raf.

La quinasa C-Abl es una importante tirosina quinasa no receptora implicada en la transducción de señal. Esta quinasa expresada de forma ubicua - tras su activación mediante factores de señalización corriente arriba que incluyen factores de crecimiento, estrés oxidativo, estimulación de integrina, y radiación ionizante - se localiza en la membrana de células plasmáticas, el núcleo celular, y otros compartimentos celulares incluyendo el citoesqueleto de actina (Van Etten, Trends Cell Biol. (1999) 9: 179). Existen dos isoformas normales de la quinasa Abl: Abl-1A y Abl-1B. La mitad N-terminal de la quinasa C-Abl es importante para la autoinhibición de la actividad catalítica del dominio de quinasa (Pluk *et al.*, Cell (2002) 108: 247). Los detalles de los aspectos mecanísticos de esta autoinhibición se han desvelado recientemente (Nagar *et al.*, Cell (2003) 112: 859). Se ha mostrado que el resto de aminoácido de miristolilo N-terminal de Abl-1B ocupa intermolecularmente un bolsillo hidrofóbico formado por alfa-hélices en el lóbulo C del dominio de quinasa. Tal unión intermolecular induce una nueva área de unión para el acoplamiento intermolecular del dominio SH2 y el dominio SH3 en el dominio de quinasa, distorsionando e inhibiendo de ese modo la actividad catalítica de la quinasa. Por lo tanto, estas regiones N-terminales de la quinasa c-Abl provocan una intrincada regulación negativa intermolecular de la actividad de quinasa. Una forma desregulada aberrante de c-Abl se forma por un suceso de translocación cromosómica, denominado cromosoma Philadelphia (P.C. Nowell *et al.*, Science (1960) 132: 1497; J.D. Rowley, Nature (1973) 243: 290). Esta translocación cromosómica anómala conduce a la fusión génica aberrante entre el gen de la quinasa Abl y el gen de la región de fractura (BCR), codificando de ese modo una proteína aberrante denominada bcr-Abl (G. Q. Daley *et al.*, Science (1990) 247: 824; M. L. Gishizky *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1993) 90: 3755; S. Li *et al.*, J. Exp. Med. (1999) 189: 1399). La proteína de fusión bcr-Abl no incluye el sitio regulador de miristolilación (B. Nagar *et al.*, Cell (2003) 112: 859) y en consecuencia funciona como una oncoproteína que causa leucemia mieloide crónica (CML). La CML es un tumor maligno de células madre hematopoyéticas pluripotentes. La forma p210 de bcr-Abl se observa en un 95 % de pacientes con CML, y en un 20 % de pacientes con leucemia linfocítica aguda. También se ha desvelado una forma p185 y se ha asociado que es causal de hasta un 10 % de pacientes con leucemia linfocítica aguda.

Se ha informado que se ha mostrado que la mayoría de los inhibidores de quinasa de molécula pequeña se unen mediante una de tres formas. La mayoría de los inhibidores informados interactúan con el dominio de unión de ATP del sitio activo y ejercen sus efectos compitiendo con el ATP por la ocupación. Se ha mostrado que otros inhibidores se unen a la una región hidrofóbica distinta de la proteína conocida como bolsillo de "conformación en DFG", y se ha mostrado que otros más se unen tanto al dominio de ATP como al bolsillo de "conformación en DFG". Se pueden encontrar ejemplos específicos de inhibidores de quinasas Raf en Lowinger *et al.*, Current Pharmaceutical Design (2002) 8: 2269-2278; Dumas, J. *et al.*, Current Opinion in Drug Discovery & Development (2004) 7: 600-616; Dumas, J. *et al.*, documento de Patente WO 2003068223 A1 (2003); Dumas, J., *et al.*, documento de Patente WO 9932455 A1 (1999), y Wan, P.T.C., *et al.*, Cell (2004) 116: 855-867.

Fisiológicamente, las quinasas están reguladas por un mecanismo común de activación/desactivación en el que una secuencia de bucle de activación específica de la proteína quinasa se une a un bolsillo específico en la misma proteína que se denomina bolsillo de control de cambio (véase el documento de Patente WO 200380110049 para

detalles adicionales). Tal unión se produce cuando los restos de aminoácido específicos del bucle de activación se modifican, por ejemplo, mediante fosforilación, oxidación, o nitrosilación. La unión del bucle de activación en el bolsillo de cambio da como resultado un cambio conformacional de la proteína en su forma activa (Huse, M. y Kuriyan, J. Cell. (109) 275-282). El documento de Patente WO 2013/098244 describe moduladores de quinasa que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas.

Sumario de la Invención

La invención se puede definir mediante las reivindicaciones anexas.

Los compuestos de la presente invención encuentran utilidad en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, cánceres de mama y especialmente cánceres humanos que incluyen, pero no se limitan a, melanomas malignos, glioblastomas, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cánceres de pulmón, cánceres de mama, cánceres de riñón, carcinomas cervicales, cáncer de tiroides, metástasis de tumor sólido primario en sitios secundarios, enfermedades mieloproliferativas, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica aguda, otros trastornos mieloproliferativos, carcinoma de tiroides papilar, cáncer de pulmón no microcítico, mesotelioma, síndrome hipereosinofílico, tumores del estroma gastrointestinal, cánceres de colon, enfermedades oculares caracterizadas por hiperproliferación que conduce a ceguera incluyendo diversas retinopatías, es decir retinopatía diabética y degeneración macular relacionada con la edad, artritis reumatoide, asma, trastorno pulmonar obstructivo crónico, inflamación humana, espondilitis reumatoide, osteoartritis, asma, artritis gotosa, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis Gram-negativa, síndrome de choque tóxico, síndrome de distrés respiratorio adulto, ictus, lesión por reperfusión, traumatismo neural, isquemia neural, psoriasis, reestenosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades de reabsorción ósea, reacción de injerto frente a anfitrión, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, piresis, y las combinaciones de los mismos, una enfermedad causada por quinasa c-Abl, formas oncogénicas de la misma, proteínas de fusión aberrantes de la misma y polimorfos de la misma, una enfermedad causada por una quinasa Raf, formas oncogénicas de la misma, proteínas de fusión aberrantes de la misma y polimorfos de la misma, quinasa c-Kit, formas oncogénicas de la misma, proteínas de fusión aberrantes de la misma y polimorfos de la misma, quinasa Flt-3, formas oncogénicas de la misma, proteínas de fusión aberrantes de la misma y polimorfos de la misma, quinasa VEGFR, formas oncogénicas de la misma, proteínas de fusión aberrantes de la misma y polimorfos de la misma, quinasa PDGFR, formas oncogénicas de la misma, proteínas de fusión aberrantes de la misma y polimorfos de la misma, quinasa c-MET, formas oncogénicas de la misma, proteínas de fusión aberrantes de la misma y polimorfos de la misma y una enfermedad causada por una quinasa HER, formas oncogénicas de la misma, proteínas de fusión aberrantes de la misma y polimorfos de la misma.

Descripción

Las siguientes descripciones se refieren a diversos compuestos y restos de los mismos.

Carbociclilo se refiere a anillos de carbono tomados entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptanilo, ciclooctanilo, norboranilo, norborenilo, biciclo[2.2.2]octanilo, y biciclo[2.2.2]octenilo; halógeno se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo; arilo se refiere a sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos condensados caracterizados por electrones π deslocalizados (aromaticidad) compartidos por los átomos de carbono del anillo de al menos un anillo carbocíclico; los anillos arilo preferentes se toman entre fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, e indanilo; heteroarilo se refiere a sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos condensados caracterizados por electrones π deslocalizados (aromaticidad) compartidos por los carbonos del anillo o los heteroátomos del anillo incluyendo nitrógeno, oxígeno, o azufre de al menos un anillo carbocíclico o heterocíclico; los anillos heteroarilo se toman entre, pero no se limitan a, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, isoindolinilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiazolilo, benzotiazolonilo, benzoxazolilo, benzoxazolonoilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolilo, benzoimidazonilo, benzotriazolilo, imidazopiridinilo, pirazopiridinilo, imidazonopiridinilo, tiazopiridinilo, tiazolonopiridinilo, oxazopiridinilo, oxazonopiridinilo, isoxazopiridinilo, isotiazopiridinilo, triazopiridinilo, imidazopirimidinilo, pirazopirimidinilo, imidazonopirimidinilo, tiazopirimidinilo, tiazolonopirimidinilo, oxazopirimidinilo, oxazonopirimidinilo, isoxazopirimidinilo, isotiazopirimidinilo, triazopirimidinilo, dihidropurinonoilo, pirrolopirimidinilo, purinilo, pirazopirimidinilo, ftalimidilo, ftalimidinilo, pirazinilpiridinilo, piridinopirimidinilo, pirimidinopirimidinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, benzodioxilo, benzoisotiazolin-1,1,3-trionilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, dihidroisoquinolilo, tetrahidroisoquinolinilo, benzoazepinilo, benzodiazepinilo, benzoxapinilo, y benzoxazepinilo; heterociclilo se refiere a anillos monocíclicos que contienen carbono y heteroátomos tomados entre oxígeno, nitrógeno, o azufre y en los que no existen electrones π deslocalizados (aromaticidad) compartidos por los carbonos o heteroátomos del anillo; algunos anillos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, oxetanilo, azetadinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, piranilo, tiopiranilo, tetrahidropiranilo, dioxalinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S-óxido de tiomorfolinilo, S-dióxido de tiomorfolinilo, piperazinilo, azepinilo, oxepinilo, diazepinilo, tropanilo, y homotropanilo;

poliarilo se refiere a dos o más sistemas de anillos arilo monocíclicos o bicíclicos condensados caracterizados por electrones π deslocalizados (aromaticidad) compartidos por los átomos de carbono del anillo de al menos un anillo carbocíclico en el que los anillos contenidos en el mismo están opcionalmente unidos entre sí;

poliheteroarilo se refiere a dos o más sistemas monocíclicos o bicíclicos condensados caracterizados por electrones π deslocalizados (aromaticidad) compartidos por los carbonos o heteroátomos del anillo incluyendo nitrógeno, oxígeno, o azufre de al menos un anillo carbocíclico o heterocíclico en el que los anillos contenidos en el mismo están opcionalmente unidos entre sí, en el que al menos uno de los anillos monocíclicos o bicíclicos condensados del sistema poliheteroarilo se toma entre heteroarilo como se ha definido anteriormente ampliamente y los demás anillos se toman entre arilo, heteroarilo, o heterociclilo como se han definido anteriormente ampliamente;

poliheterociclilo se refiere a dos o más sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos condensados que contienen carbono y heteroátomos tomados entre oxígeno, nitrógeno, o azufre y en el que no existen electrones π deslocalizados (aromaticidad) compartidos por los carbonos o los heteroátomos del anillo en el que los anillos contenidos en el mismo están opcionalmente unidos, en el que al menos uno de los anillos monocíclicos o bicíclicos condensados del sistema poliheteroarilo se toma entre heterociclilo como se ha definido anteriormente ampliamente y los demás anillos se toman entre arilo, heteroarilo, o heterociclilo como se han definido anteriormente ampliamente;

alquilo inferior se refiere a alquilos C_1 - C_6 de cadena lineal o ramificada;

sustituido en relación con un resto se refiere al hecho de que un sustituyente adicional puede estar unido al resto en cualquier ubicación aceptable del resto.

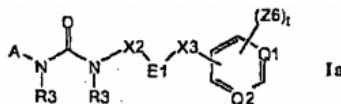
El término sales incluye sales farmacéuticamente aceptables usadas habitualmente para formar sales de metal alcalino de ácidos libres y para formar sales de adición de bases libres. La naturaleza de la sal no es crítica, con la condición de que sea farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas se pueden preparar a partir de un ácido inorgánico o a partir de un ácido orgánico. Algunos ejemplos de tales ácidos inorgánicos son los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados se pueden seleccionar entre ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos que contienen restos alifático, cicloalifático, aromático, arilalifático, y heterociclilo, algunos ejemplos de los cuales son los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, esteárico, salicílico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, metanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, toluenosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, algénico, 3-hidroxibutírico, galactárico y galacturónico. Algunas sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos que contienen ácidos libres de la invención incluyen sales metálicas y sales orgánicas. Las sales metálicas más preferentes incluyen, pero no se limitan a, sales de metal alcalino apropiadas (grupo Ia), sales de metal alcalinotérreo (grupo IIa) y de otros metales fisiológicamente aceptables. Tales sales se pueden preparar a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc. Las sales orgánicas preferentes se pueden preparar a partir de aminas primarias, aminas secundarias, aminas terciarias y sales de amonio cuaternario, incluyendo en parte, trometamina, dietilamina, *tetra*-N-metilamonio, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaina.

El término profármaco se refiere a derivados de los compuestos activos que reversion *in vivo* a la forma activa. Por ejemplo, se puede esterificar una forma de ácido carboxílico de un fármaco activo para crear un profármaco, y el éster se convierte posteriormente *in vivo* para revertir a la forma de ácido carboxílico. Véase Ettmayer *et al.*, J. Med. Chem, 2004, 47(10), 2393-2404 y Lorenzi *et al.*, J. Pharm. Exp. Therapeutics, 2005, 883-8900 para revisiones.

La invención se puede definir mediante las reivindicaciones anexas.

1. Primer aspecto - compuestos, métodos, preparaciones y aductos

La presente divulgación incluye compuestos de fórmula Ia:



en la que Q1 y Q2 se seleccionan cada uno individual e independientemente entre el grupo que consiste en N y C-Z6, con la condición de que tanto Q1 como Q2 no sean simultáneamente C-Z6;

E1 se selecciona entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, fenilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo y naftilo y en la que el anillo E1 está sustituido con uno o más restos R16 y en la que el anillo E1 está sustituido con uno o más restos R18;

en la que A se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, carbociclilo C_3 - C_8 , pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piridinilo, pirimidinilo, y G4;

G1 es un heteroarilo tomado entre el grupo que consiste en pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, pirdazinilo, triazinilo, piridinilo, y pirimidinilo;

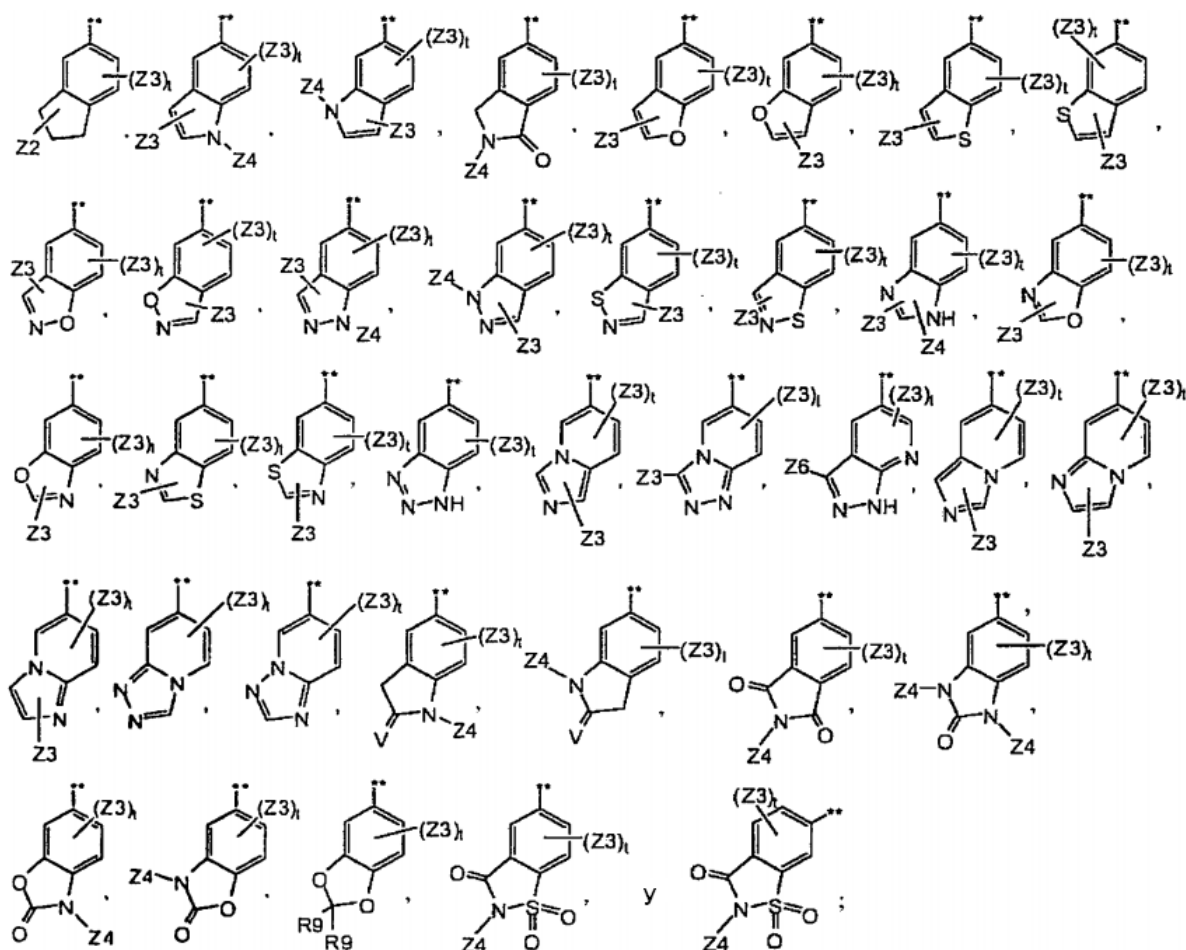
5 G2 es un heteroarilo bicíclico condensado tomado entre el grupo que consiste en indolilo, indolinilo, isoindolilo, isoindolinilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiazolilo, benzotiazolonilo, benzoxazolilo, benzoxazonilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolilo, benzoimidazonilo, benzotriazolilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, imidazolonopiridinilo, tiazolopiridinilo, tiazolonopiridinilo, oxazolopiridinilo, oxazonopiridinilo, isoxazolopiridinilo, isotiazolopiridinilo, triazolopiridinilo, imidazopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazolonopirimidinilo, tiazolopiridinilo, tiazolonopirimidinilo, oxazolopiridinilo, oxazonopirimidinilo, isoxazolopirimidinilo, isotiazolopirimidinilo, triazolopirimidinilo, dihidropurinonilo, pirrolopirimidinilo, purinilo, pirazolopirimidinilo, ftalimidilo, ftalimidinilo, pirazinilpiridinilo, piridinopirimidinilo, pirimidinopirimidinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, benzodioxilo, benzoisotiazolin-1,1,3-trionilo, dihidroquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, dihidroisoquinolilo, tetrahydroisoquinolinilo, benzoazepinilo, benzodiazepinilo, benzoxapinilo, y benzoxazepinilo;

15 G3 es un heteroarilo bicíclico no condensado tomado entre el grupo que consiste en piridilpiridinilo, pirimidinilpirimidinilo, oxazolilpirimidinilo, tiazolilpirimidinilo, imidazolilpirimidinilo, isoxazolilpirimidinilo, isotiazolilpirimidinilo, pirazolilpirimidinilo, triazolilpirimidinilo, oxadiazolilpirimidinilo, tiadiazolilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, dioxotiomorfolinilpirimidinilo, y tiomorfolinilpirimidinilo;

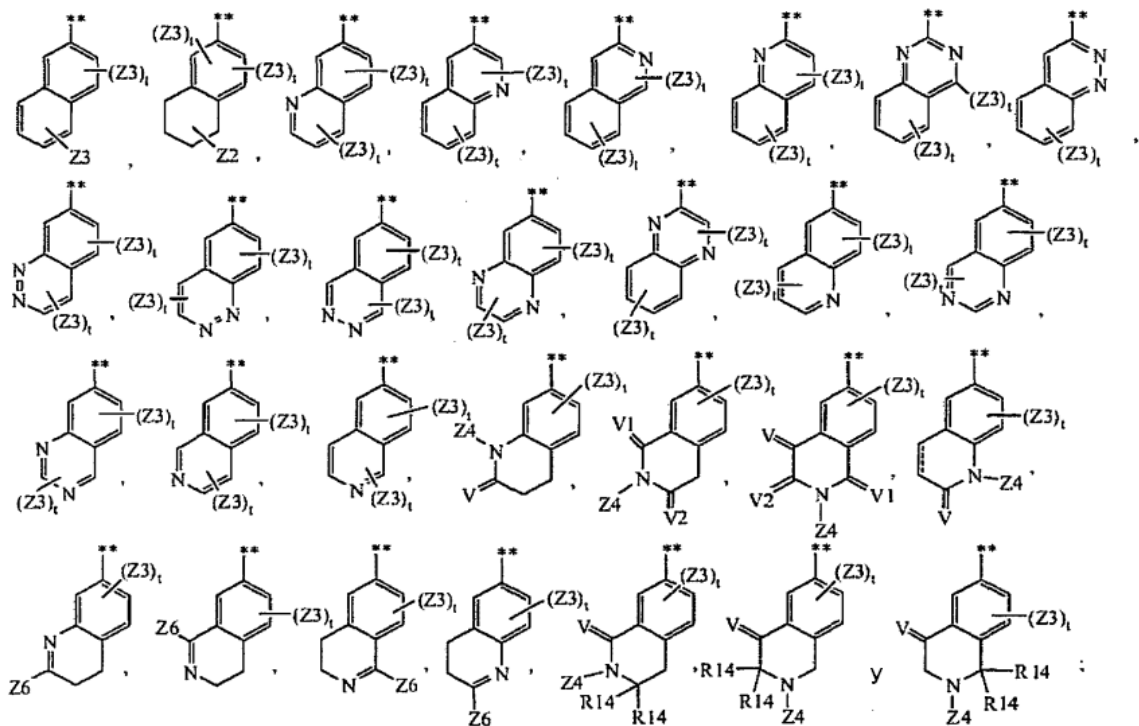
20 G4 es un heterociclilo tomado entre el grupo que consiste en oxetanilo, azetadinilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, imidazonilo, piranilo, tiopiranilo, tetrahidropiranilo, dioxalinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S-óxido de tiomorfolinilo, S-dióxido de tiomorfolinilo, piperazinilo, azepinilo, oxepinilo, diazepinilo, tropanilo, y homotropanilo;

El anillo A está sustituido en cualquier posición sustituible con un resto A1, en el que A1 se selecciona entre el grupo

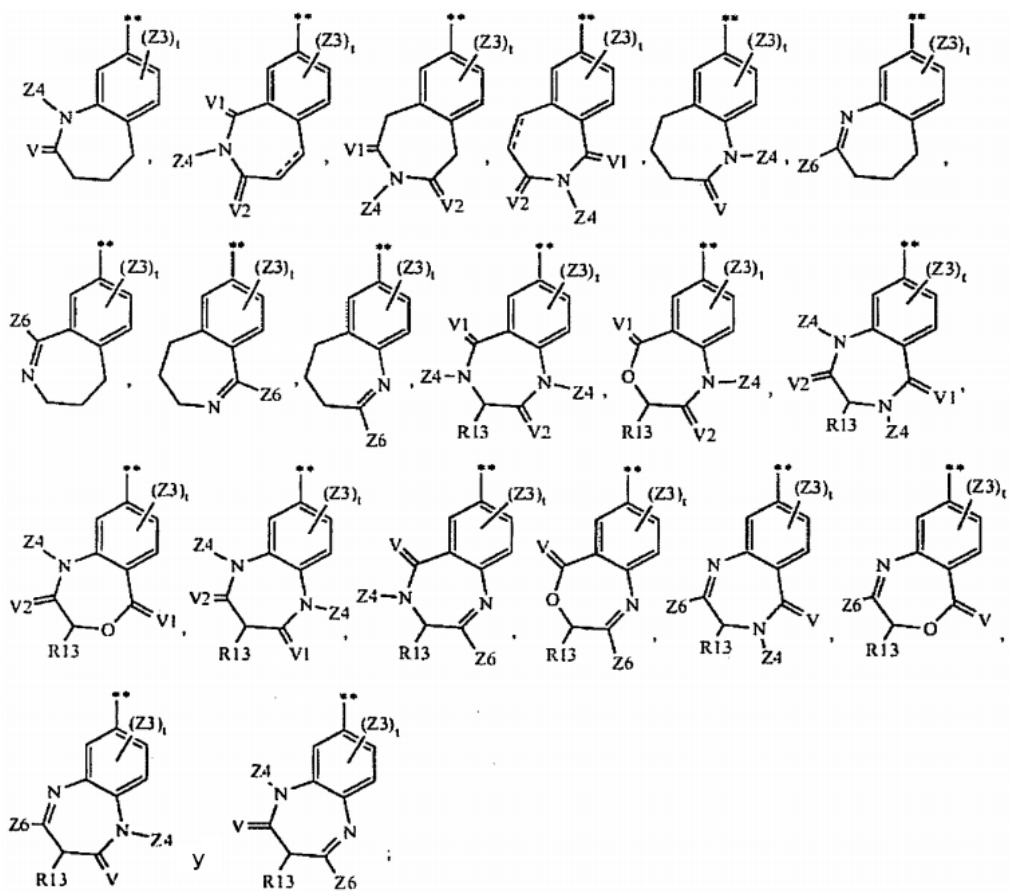
25 que consiste en A2, A3 y A4;
A2 se selecciona entre el grupo que consiste en



30 A3 se selecciona entre el grupo que consiste en



A4 se selecciona entre el grupo que consiste en



y en los que el símbolo (**) es el punto de unión del anillo A de la fórmula Ia;
y en la que ---- indica un enlace saturado o insaturado;

el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más restos R2;

X2 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquilo C₂-C₆ ramificado, y un enlace directo en la que E1 está unido directamente al grupo NR3 de la fórmula Ia;

X3 se selecciona entre el grupo que consiste en -C(=O)-, -O-, -O-(CH₂)_n-, -S-(CH₂)_n-, -NR3-(CH₂)_n-, -O-(CH₂)_q-O-, -O-(CH₂)_q-NR3-, -N(R3)-(CH₂)_q-N(R3)-, -(CH₂)_n-N(R4)-C(=O)-, -(CH₂)_n-N(R4)-C(=O)(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-C(=O)N(R4)-, -(CH₂)_p-, alqueno C₂-C₅, alquino C₂-C₅, y cicloalquilo C₃-C₆ y en la que los átomos de carbono de los restos -(CH₂)_n-, -(CH₂)_q-, -(CH₂)_p-, alqueno C₂-C₅, y alquino C₂-C₅ de X3 pueden estar sustituidos además con uno o más alquilo C₁-C₆;

V, V1, y V2 se seleccionan cada uno independiente y respectivamente entre el grupo que consiste en O y H₂;

cada Z2 se selecciona independiente e individualmente entre el grupo que consiste en hidrógeno, arilo, alquilo C₁-C₆, carbociclilo C₃-C₈, hidroxilo, hidroxialquil C₁-C₆-, ciano, (R3)₂N-, (R4)₂N-, (R4)₂Nalquil C₁-C₆-, (R4)₂Nalquil C₂-C₆N(R4)-(CH₂)_n-, (R4)₂Nalquil C₂-C₆O(CH₂)_n-, (R3)₂NC(O)-, (R4)₂NC(O)-, (R4)₂NC(O)alquil C₁-C₆-, carboxilo, carboxialquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆carbonil-, alcoxi C₁-C₆carbonilalquil C₁-C₆-, (R3)₂NSO₂-, (R4)₂NSO₂-, -SO₂R5, -SO₂R8, -(CH₂)_nN(R4)C(O)R8, -C(O)R8, =O, =NOH, =N(OR6), -(CH₂)_nG1, -(CH₂)_nG4, -(CH₂)_nO(CH₂)_nG1, -(CH₂)_nO(CH₂)_nG4, -(CH₂)_nNR3(CH₂)_narilo, -(CH₂)_nNR3(CH₂)_nG1, -(CH₂)_nNR3(CH₂)_nG4, -(CH₂)_nNHC(O)NHS(O)₂R8, -(CH₂)_nNHS(O)₂NHC(O)R8, -C(O)NHS(O)₂R8, -(CH₂)_nNHC(O)(CH₂)_nR5, -(CH₂)_nNHS(O)₂R5, -(CH₂)_nC(O)NH(CH₂)_qR5, -(CH₂)_nC(O)R5, -(CH₂)_nOC(O)R5, y -(CH₂)_nR5;

en el caso en que Z2 contenga un resto alquilo o alqueno, tales restos pueden estar sustituidos además con uno o más alquilo C₁-C₆;

cada Z3 se selecciona independiente e individualmente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₃-C₇ ramificado, carbociclilo C₃-C₈, halógeno, fluoroalquilo C₁-C₆ en el que el resto alquilo puede estar parcial o totalmente fluorado, ciano, hidroxilo, metoxi, oxo, (R3)₂NC(O)-, (R4)₂NC(O)-, -N(R4)C(O)R8, (R3)₂NSO₂-, (R4)₂NSO₂-, -N(R4)SO₂R5, -N(R4)SO₂R8, -(CH₂)_nN(R3)₂-, -(CH₂)_nN(R4)₂-, -O(CH₂)_qN(R4)₂-, -O(CH₂)_qO-alquilo C₁-C₆-, -N(R3)(CH₂)_qO-alquilo C₁-C₆-, -N(R3)(CH₂)_qN(R4)₂-, -O(CH₂)_qR5, -NR3(CH₂)_qR5, -C(O)R5, -C(O)R8, -R5, y nitro;

en el caso en que Z3 contenga un resto alquilo o alqueno, tales restos pueden estar sustituidos además con uno o más alquilo C₁-C₆;

cada Z4 se selecciona independiente e individualmente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₂-C₆-, alcoxi C₁-C₆alquil C₂-C₆-, (R4)₂N-alquil C₂-C₆-, (R4)₂N-alquil C₂-C₆N(R4)-alquil C₂-C₆-, (R4)₂N-alquil C₂-C₆O-alquil C₂-C₆-(R4)₂NC(O)-alquil C₁-C₆-, carboxialquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆carbonilalquil C₁-C₆-, -alquil C₂-C₆N(R4)C(O)R8, R8-C(=NR3)-, -SO₂R8, -COR8, -(CH₂)_nG1, -(CH₂)_nG4, -(CH₂)_qO(CH₂)_nG1, -(CH₂)_qO(CH₂)_nG4, -(CH₂)_qNR3(CH₂)_nG1, -(CH₂)_qNR3(CH₂)_nG4, -(CH₂)_qNHC(O)(CH₂)_nR5, -(CH₂)_qC(O)NH(CH₂)_qR5, -(CH₂)_qC(O)R5, -(CH₂)_qOC(O)R5, -(CH₂)_qR5, -(CH₂)_qNR4(CH₂)_qR5, y -(CH₂)_qO(CH₂)_qR5;

en el caso en que Z4 contenga un resto alquilo o alqueno, tales restos pueden estar sustituidos además con uno o más alquilo C₁-C₆;

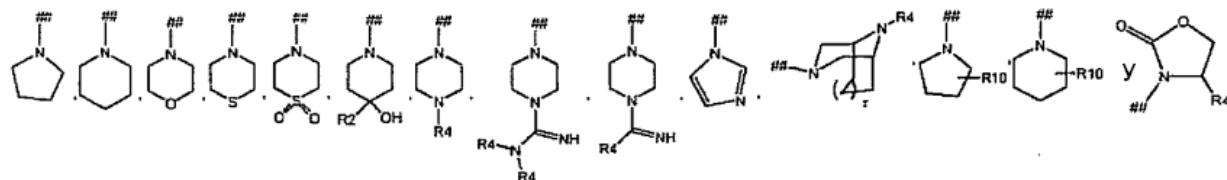
cada Z6 se selecciona independiente e individualmente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₃-C₇ ramificado, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₆-, hidroxialquil C₂-C₆ ramificado-, alcoxi C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆alquil C₂-C₆ ramificado-, alcoxi C₂-C₆ ramificado-, alquiltio C₁-C₆-, (R3)₂N-, -N(R3)COR8, (R4)₂N-, -R5, -N(R4)C(O)R8, -N(R3)SO₂R6, -C(O)N(R3)₂-, -C(O)N(R4)₂-, -C(O)R5, -SO₂NHR4, halógeno, fluoroalquilo C₁-C₆ en el que el alquilo está total o parcialmente fluorado, ciano, fluoroalcoxi C₁-C₆ en el que el alquilo está total o parcialmente fluorado, -O(CH₂)_qN(R4)₂-, -N(R3)(CH₂)_qN(R4)₂-, -O(CH₂)_qO-alquilo C₁-C₆-, -O(CH₂)_qN(R4)₂-, -N(R3)(CH₂)_qO-Dalquilo C₁-C₆-, -N(R3)(CH₂)_qN(R4)₂-, -O(CH₂)_qR5, y -N(R3)(CH₂)_qR5, -(NR3)₂R17, -(O)_rR17, -(S)_rR17, -(CH₂)_nR17, -(CH₂)_nG1, -(CH₂)_nG4, -(CH₂)_qO(CH₂)_nG1, -(CH₂)_qO(CH₂)_nG4, -(CH₂)_qN(R3)(CH₂)_nG1, y -(CH₂)_qNR3(CH₂)_nG4;

cada R2 se selecciona entre el grupo que consiste en arilo sustituido con Z3, G1 sustituido con Z3, G4 sustituido con Z3, alquilo C₁-C₆, alquilo C₃-C₈ ramificado, carbociclilo C₃-C₈ sustituido con R19, hidroxialquilo C₁-C₆-, hidroxialquil C₃-C₆ ramificado-, carbociclil C₃-C₈ sustituido con hidroxilo-, cianoalquil C₁-C₆-, alquil C₃-C₆ ramificado sustituido con ciano-, carbociclil C₃-C₈ sustituido con ciano-, (R4)₂NC(O)alquil C₁-C₆-, alquil C₃-C₆ ramificado sustituido con (R4)₂NC(O)-, carbociclil C₃-C₈ sustituido con (R4)₂NC(O)-, fluoroalquilo C₁-C₆ en el que el alquilo está total o parcialmente fluorado, halógeno, ciano, alcoxi C₁-C₆-, y fluoroalcoxi C₁-C₆ en el que el grupo alquilo está total o parcialmente fluorado;

cada R3 se selecciona independiente e individualmente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₃-C₇ ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, y fenil sustituido con Z3-;

cada R4 se selecciona independiente e individualmente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆-, hidroxialquil C₁-C₆-, dihidroxialquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆alquil C₁-C₆-, alquil C₃-C₇ ramificado-, hidroxialquil C₁-C₆ ramificado-, alcoxi C₁-C₆alquil C₁-C₆ ramificado-, dihidroxialquil C₂-C₆ ramificado-, -(CH₂)_pN(R7)₂-, -(CH₂)_pR5, -(CH₂)_pC(O)N(R7)₂-, -(CH₂)_nC(O)R5, -(CH₂)_nC(O)OR3, carbociclilo C₃-C₈, carbociclil C₃-C₈ sustituido con hidroxilo-, carbociclil C₃-C₈ sustituido con alcoxi-, carbociclil C₃-C₈ disustituido con hidroxilo- y -(CH₂)_nR17;

cada R5 se selecciona independiente e individualmente entre el grupo que consiste en



y los que el símbolo (##) es el punto de unión del resto R5;

cada R6 se selecciona independiente e individualmente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquilo C₃-C₇ ramificado, carbociclilo C₃-C₈, fenilo, G1, y G4;

5 cada R7 se selecciona independiente e individualmente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, hidroxialquil C₂-C₆-, dihidroxialquil C₂-C₆-, alcoxi C₂-C₆alquil C₂-C₆-, alquil C₃-C₇ ramificado-, hidroxialquil C₂-C₆ ramificado-, alcoxi C₂-C₆ alquil C₂-C₆ ramificado-, dihidroxialquil C₂-C₆ ramificado-, -(CH₂)_qR5, -(CH₂)_nC(O)R5, -(CH₂)_nC(O)OR3, carbociclilo C₃-C₈, carbociclil C₃-C₈ sustituido con hidroxilo-, carbociclil C₃-C₈ sustituido con alcoxi-, carbociclilo C₃-C₈ disustituido con hidroxilo, y -(CH₂)_nR17;

10 cada R8 se selecciona independiente e individualmente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquilo C₃-C₇ ramificado, fluoroalquilo C₁-C₆ en el que el resto alquilo está parcial o totalmente fluorado, carbociclilo C₃-C₈, fenil sustituido con Z3-, fenilalquil C₁-C₆ sustituido con Z3-, G1 sustituido con Z3-, G1 sustituido con Z3-alquil C₁-C₆-, G4 sustituido con Z2-, G4 sustituido con Z2-alquil C₁-C₆-, OH, alcoxi C₁-C₆, N(R3)₂, N(R4)₂, y R5;

15 cada R9 se selecciona independiente e individualmente entre el grupo que consiste en H, F, alquilo C₁-C₆, alquilo C₃-C₇ ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, fenil-alquil C₁-C₆-, -(CH₂)_nG1, y -(CH₂)_nG4;

cada R10 se selecciona independiente e individualmente entre el grupo que consiste en CO₂H, CO₂alquilo C₁-C₆-, C(O)N(R4)₂, OH, alcoxi C₁-C₆, y -N(R4)₂;

20 cada R13 se selecciona independiente e individualmente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₃-C₇ ramificado, carbociclilo, hidroxialquilo C₂-C₇, alcoxi C₁-C₆alquil C₂-C₇-, (R4)₂NC(O)-, (R4)₂NC(O)alquil C₁-C₆-, carboxialquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆carbonil-, alcoxi C₁-C₆carbonilalquil C₁-C₆-, (R4)₂N-alquil C₂-C₆-, (R4)₂N-alquil C₂-C₆N(R4)(CH₂)_q-, R5-alquil C₂-C₆N(R4)(CH₂)_q-, (R4)₂N-alquil C₂-C₆O(CH₂)_q-, R5-alquil C₂-C₆O(CH₂)_q-, -(CH₂)_qN(R4)C(O)R8, arilo, arilalquil C₁-C₆, ariloxialquil C₂-C₆-, arilaminoalquil C₂-C₆-, alcoxi C₁-C₆carbonilalquil C₁-C₆-, -alquil C₂-C₆N(R4)C(O)R8, R8C(=NR3)-, -SO₂R8, -COR8, -(CH₂)_nG1, -(CH₂)_n-G4, -(CH₂)_nO(CH₂)_nG1, -(CH₂)_nO(CH₂)_nG4, -(CH₂)_nN(R3)(CH₂)_nG1, y -(CH₂)_nN(R3)(CH₂)_nG4;

25 cada R14 se selecciona independiente y respectivamente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₃-C₆ ramificado, y carbociclilo C₃-C₇;

cada R16 se selecciona independiente e individualmente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquilo C₃-C₇ ramificado, carbociclilo C₃-C₈, halógeno, fluoroalquilo C₁-C₆ en el que el resto alquilo puede estar parcial o totalmente fluorado, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆ en el que el resto alquilo puede estar parcial o totalmente fluorado, -N(R3)₂, -N(R4)₂, y nitro;

30 cada R17 se toma entre el grupo que comprende fenilo, naftilo, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, oxetanilo, azetadinilo, tetrahidrofuranilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piranilo, tiopiranilo, tetrahidropiranilo, dioxalinilo, azepinilo, oxepinilo, diazepinilo, pirrolidinilo, y piperidinilo;

35 en la que R17 puede estar sustituido además con uno o más restos Z2, Z3 o Z4;

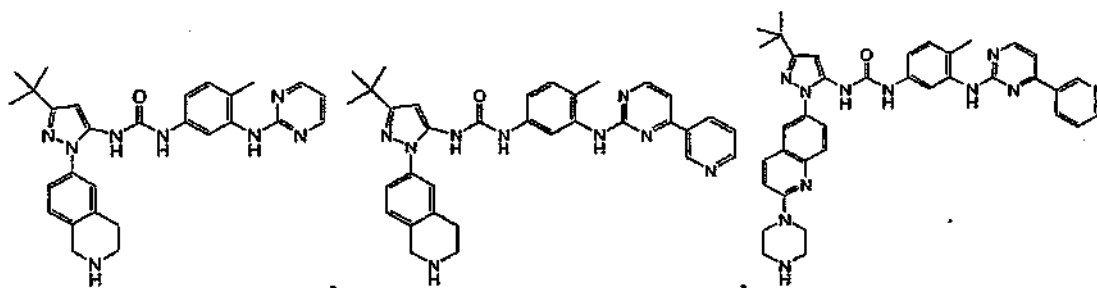
R18 se selecciona independiente e individualmente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₃-C₇ ramificado, carbociclilo C₃-C₈, halógeno, fluoroalquilo C₁-C₆ en el que el resto alquilo puede estar parcial o totalmente fluorado, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆ en el que el resto alquilo puede estar parcial o totalmente fluorado, -N(R3)₂, -N(R4)₂, alquinilo C₂-C₃, y nitro;

40 R 19 es H o alquilo C₁-C₆;

en la que dos restos R3 o R4 se toman independiente e individualmente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y alquilo C₃-C₆ ramificado, hidroxialquilo, y alcoxialquilo y están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pudiendo ciclarse dichos restos para formar un anillo de heterociclilo C₃-C₇;

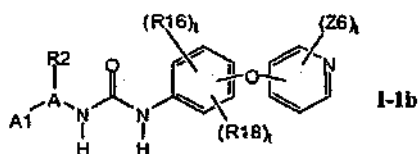
y n es 0-6; p es 1-4; q es 2-6; r es 0 o 1; t es 1-3, v es 1 o 2;

45 con la condición de que compuestos de fórmula la no pueden ser



1.1 Compuestos de fórmula la que muestran a modo de ejemplo restos A y X2-E1 preferentes

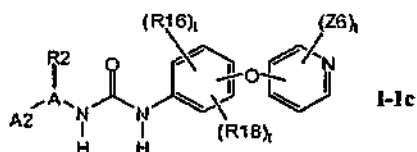
En una realización preferente de los compuestos de fórmula la, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-1b:



en la que el anillo A es pirazolilo.

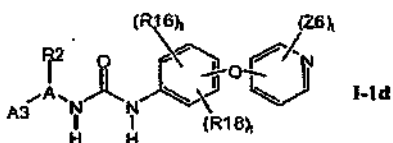
5 **1.1.1 Compuestos de fórmula I-1b que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes**

En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-1b, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-1c:



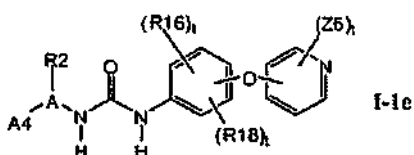
10 **1.1.2 Compuestos de fórmula Ib que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes**

En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-1b, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-1d



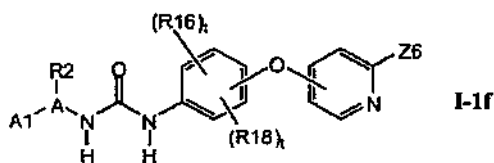
20 **1.1.3 Compuestos de fórmula I-1b que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes**

En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-1b, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-1e



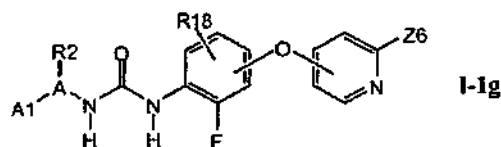
25 **1.1.4 Compuestos más preferentes de la Sección 1.1**

En una realización preferente de los compuestos de la Sección 1.1, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-1f:



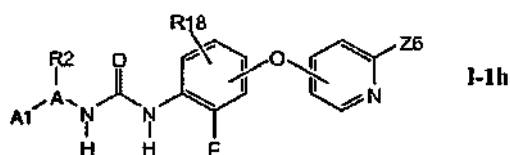
30 **1.1.5 Compuestos de la Sección 1.1.4 con restos R16 preferentes**

En una realización preferente de los compuestos de la Sección 1.1.4, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-1g:

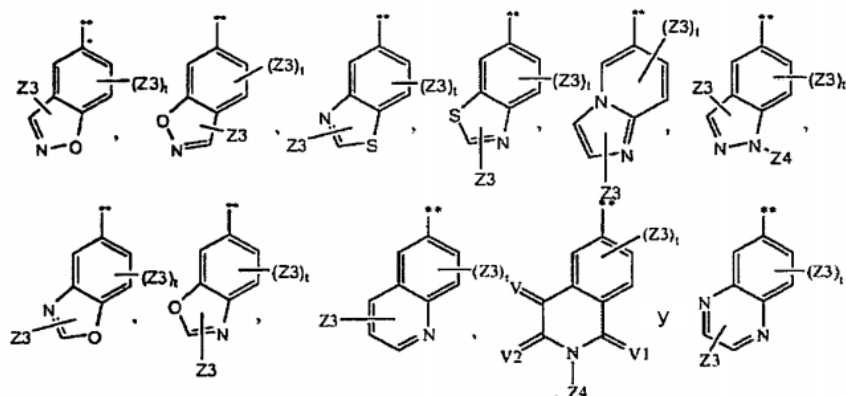


1.1.6 Compuestos de la Sección 1.1.5 con restos A1 más preferentes

- 5 En una realización más preferente de los compuestos de la Sección 1.1.5, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-1h:

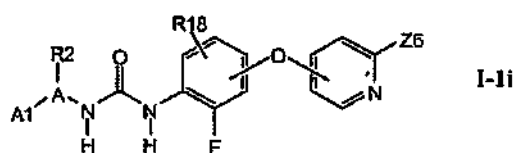


- 10 en la que A1 se selecciona entre el grupo que consiste en



1.1.7 Compuestos de la Sección 1.1.5 con restos Z6 más preferentes

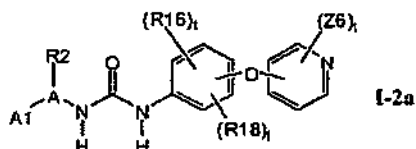
- 15 En una realización más preferente de los compuestos de la Sección 1.1.5, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-1i:



- 20 en la que Z6 es -C(O)NHR4, -NHR4 o pirazol sustituido con R19.

1.2 Compuestos de fórmula Ia que muestran a modo de ejemplo restos A y X2-E1 preferentes

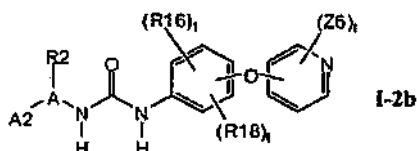
- 25 En una realización preferente de los compuestos de fórmula Ia, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-2a:



en la que el anillo A es isoxazolido.

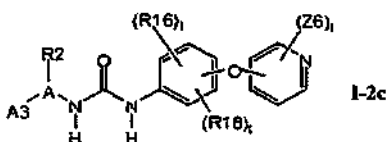
1.2.1 Compuestos de fórmula I-2a que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes

- 5 En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-2a, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-2b:



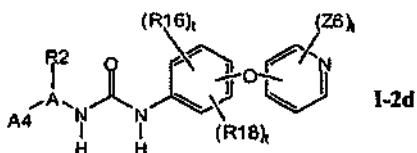
10 1.2.2 Compuestos de fórmula I-2a que muestran a modo de ejemplo restos A preferentes

En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-2a, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-2c:



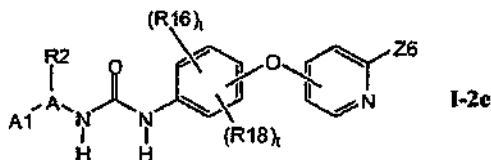
1.2.3 Compuestos de fórmula I-2a que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes

En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-2a, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-2d:



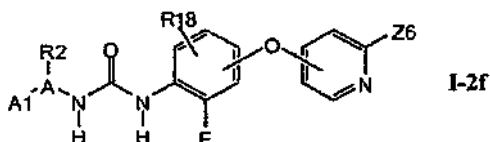
1.2.4 Compuestos más preferentes de la Sección 1.2

En una realización preferente de los compuestos de la Sección 1.2, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-2e:



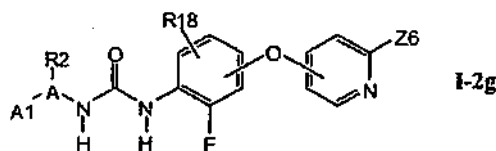
1.2.5 Compuestos de la Sección 1.2.4 con restos R16 preferentes

En una realización preferente de los compuestos de la Sección 1.2.4, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-2f:

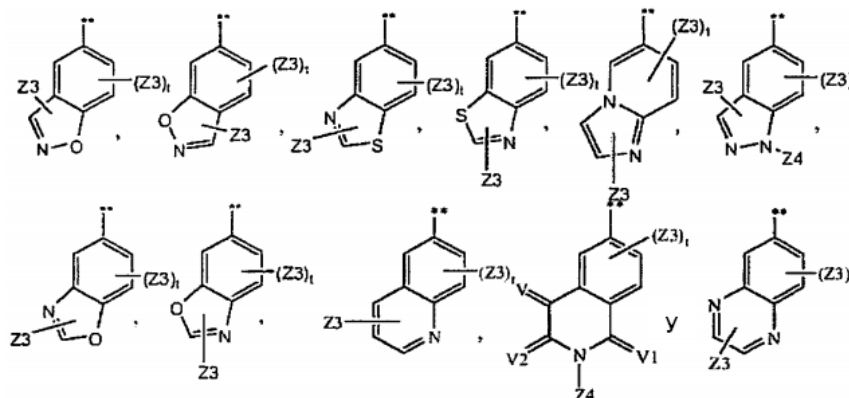


1.2.6 Compuestos de la Sección 1.2.5 con restos A1 más preferentes

En una realización más preferente de los compuestos de la Sección 1.2.5, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-2g:

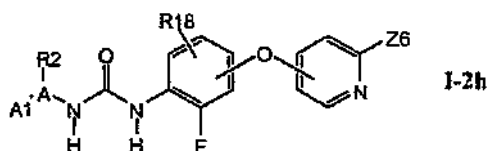


en la que A1 se selecciona entre el grupo que consiste en



1.2.7 Compuestos de la Sección 1.2.5 con restos Z6 más preferentes

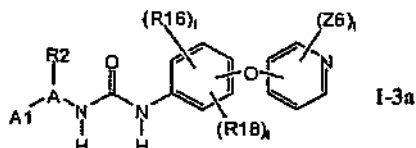
En una realización más preferente de los compuestos de la Sección 1.2.5, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-2h:



en la que Z6 es -C(O)NHR4, -NHR4 o pirazol sustituido con R19.

1.3 Compuestos de fórmula Ia que muestran a modo de ejemplo restos A y X2-E1 preferentes

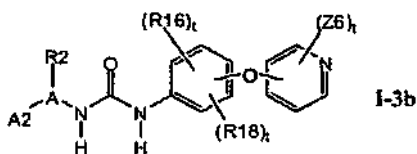
En una realización preferente de los compuestos de fórmula Ia, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-3a:



en la que el anillo A es tienilo.

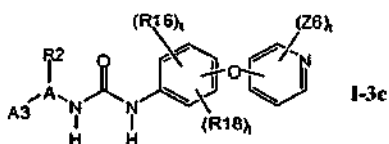
1.3.1 Compuestos de fórmula I-3a que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes

En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-3a, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-3b:



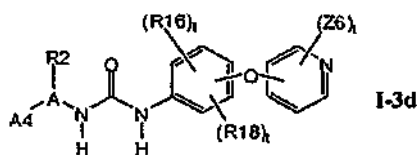
1.3.2 Compuestos de fórmula Ix que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes

- 5 En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-3a, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-3c:



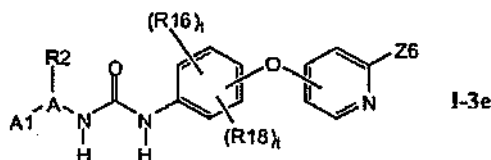
10 *1.3.3 Compuestos de fórmula I-3a que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes*

En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-3a, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-3d:



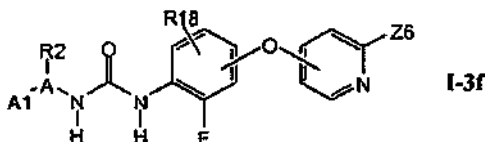
1.3.4 Compuestos más preferentes de la Sección 1.3

- 20 En una realización preferente de los compuestos de la Sección 1.3, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-3e:



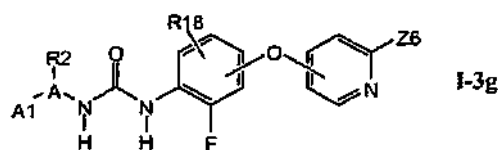
1.3.5 Compuestos de la Sección 1.3.4 con restos R16 preferentes

- 25 En una realización preferente de los compuestos de la Sección 1.3.4, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-3f:

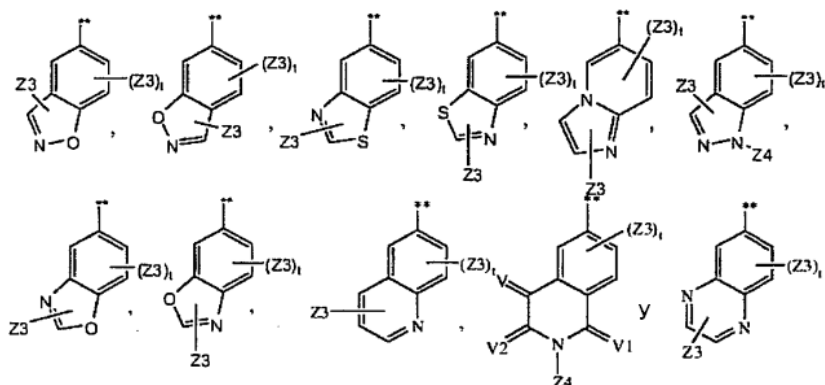


1.3.6 Compuestos de la Sección 1.3.5 con restos A1 más preferentes

En una realización más preferente de los compuestos de la Sección 1.3.5, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-3g:

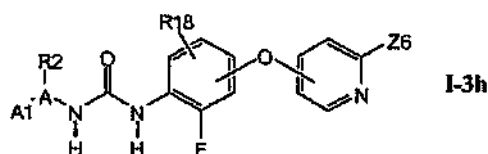


en la que A1 se selecciona entre el grupo que consiste en



1.3.7 Compuestos de la Sección 1.3.5 con restos Z6 más preferentes

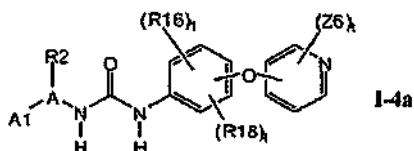
En una realización más preferente de los compuestos de la Sección 1.3.5, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-3h:



en la que Z6 es -C(O)NHR4, -NHR4 o pirazol sustituido con R19.

1.4 Compuestos de fórmula Ia que muestran a modo de ejemplo restos A y X2-E1 preferentes

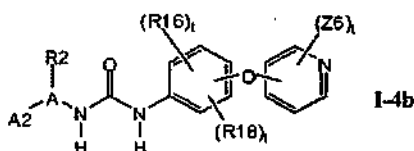
En una realización preferente de los compuestos de fórmula Ia, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-4a:



en la que el anillo A es furilo.

1.4.1 Compuestos de fórmula Iii que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes

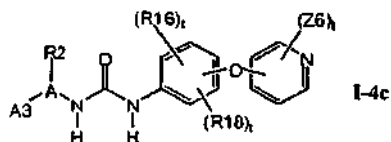
En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-4a, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-4b:



1.4.2 Compuestos de fórmula Iii que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes

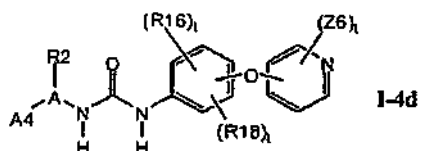
En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-4a, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-4c:

5



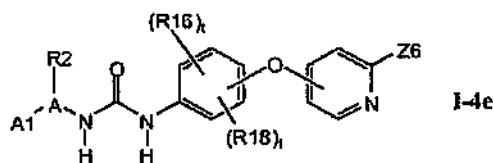
1.4.3 Compuestos de fórmula Im que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes

10 En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-4a, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-4d:



15 1.4.4 Compuestos más preferentes de la Sección 1.4

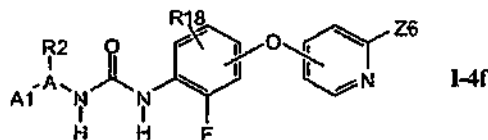
En una realización preferente de los compuestos de la Sección 1.4, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-4e:



20

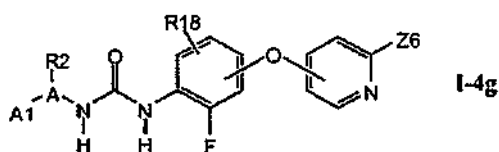
1.4.5 Compuestos de la Sección 1.4.4 con restos R16 preferentes

25 En una realización preferente de los compuestos de la Sección 1.4.4, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-4f:



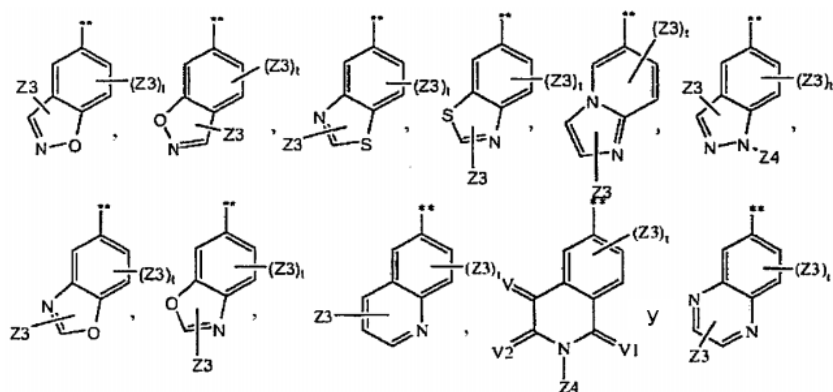
30 1.4.6 Compuestos de la Sección 1.4.5 con restos A1 más preferentes

En una realización más preferente de los compuestos de la Sección 1.4.5, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-4g:



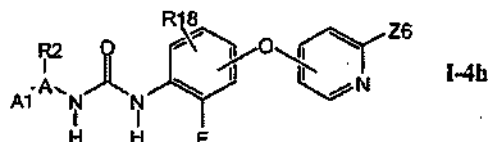
35

en la que A1 se selecciona entre el grupo que consiste en



1.4.7 Compuestos de la Sección 1.4.5 con restos Z6 más preferentes

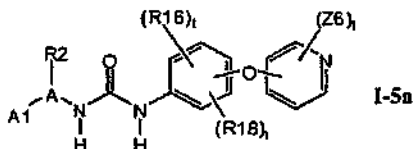
- 5 En una realización más preferente de los compuestos de la Sección 1.4.5, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-4h:



- 10 en la que Z6 es -C(O)NHR4, -NHR4 o pirazol sustituido con R19.

1.5 Compuestos de fórmula Ia que muestran a modo de ejemplo restos A y X2-E1 preferentes

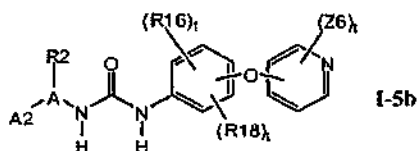
- 15 En una realización preferente de los compuestos de fórmula Ia, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-5a:



- 20 en la que el anillo A es pirrolilo.

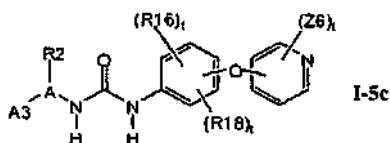
1.5.1 Compuestos de fórmula I-5a que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes

En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-5a, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-5b:



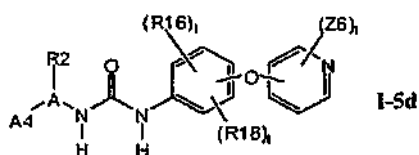
1.5.2 Compuestos de fórmula I-5a que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes

- 30 En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-5a, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-5c:



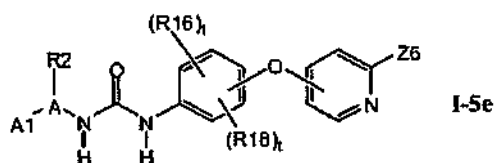
1.5.3 Compuestos de fórmula I-5a que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes

- 5 En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-5a, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-5d:



10 *1.5.4 Compuestos más preferentes de la Sección 1.5*

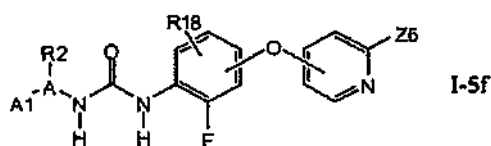
En una realización preferente de los compuestos de la Sección 1.5, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-5e:



15

1.5.5 Compuestos de la Sección 1.5.4 con restos R16 preferentes

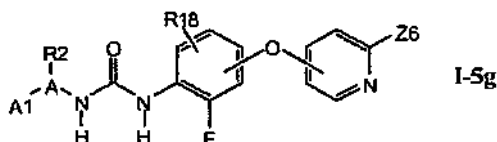
- 20 En una realización preferente de los compuestos de la Sección 1.5.4, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-5f:



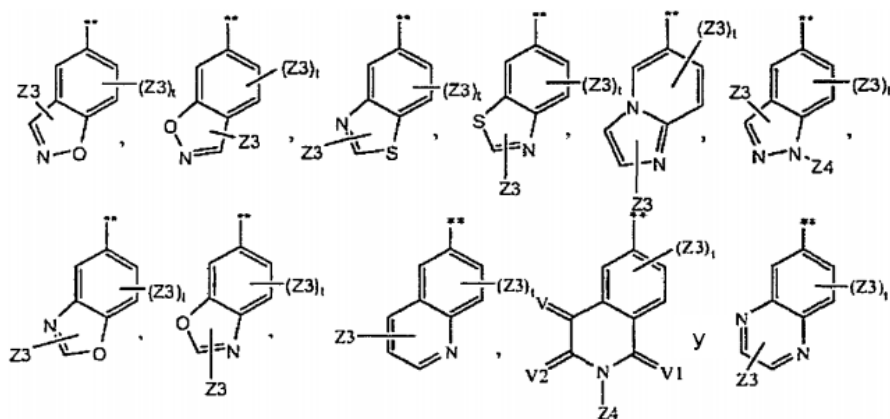
1.5.6 Compuestos de la Sección 1.5.5 con restos A1 más preferentes

25

En una realización más preferente de los compuestos de la Sección 1.5.5, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-5g:

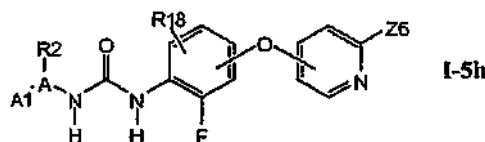


- 30 en la que A1 se selecciona entre el grupo que consiste en



1.5.7 Compuestos de la Sección 1.5.5 con restos Z6 más preferentes

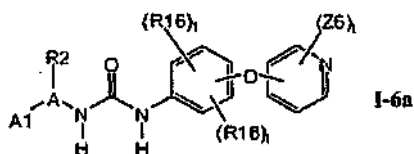
- 5 En una realización más preferente de los compuestos de la Sección 1.5.5, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-5h:



- 10 en la que Z6 es -C(O)NHR4, -NHR4 o pirazol sustituido con R19.

1.6 Compuestos de fórmula la que muestran a modo de ejemplo restos A y X2-E1 preferentes

- 15 En una realización preferente de los compuestos de fórmula la, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-6a:

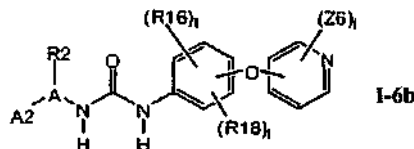


- 20 en la que el anillo A es imidazolio.

1.6.1 Compuestos de fórmula I-6a que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes

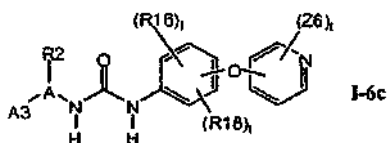
En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-6a, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-6b:

25



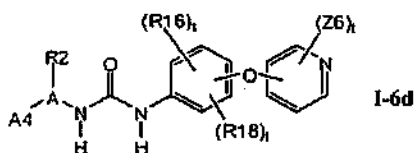
1.6.2 Compuestos de fórmula I-6a que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes

- 30 En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-6a, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-6c:



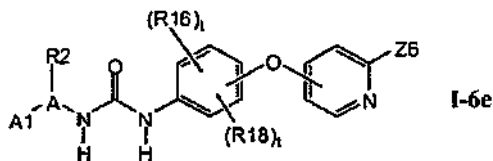
1.6.3 Compuestos de fórmula I-6a que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes

- 5 En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-6a, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-6d:



10 *1.6.4 Compuestos más preferentes de la Sección 1.6*

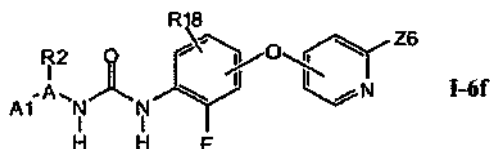
En una realización preferente de los compuestos de la Sección 1.6, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-6e:



15

1.6.5 Compuestos de la Sección 1.6.4 con restos R16 preferentes

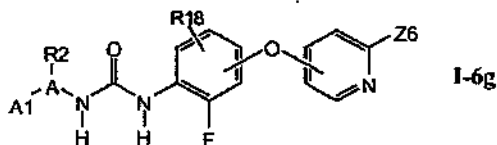
- 20 En una realización preferente de los compuestos de la Sección 1.6.4, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-6f:



25

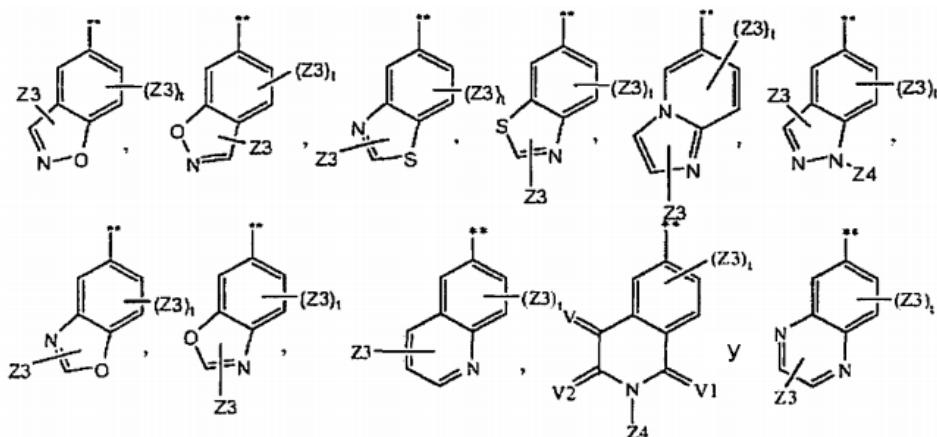
1.6.6 Compuestos de la Sección 1.6.5 con restos A1 más preferentes

En una realización más preferente de los compuestos de la Sección 1.6.5, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-6g:



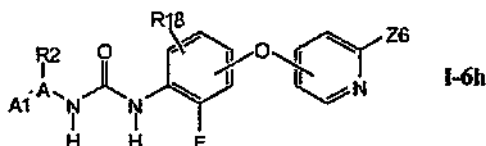
30

en la que A1 se selecciona entre el grupo que consiste en



1.6.7 Compuestos de la Sección 1.6.5 con restos Z6 más preferentes

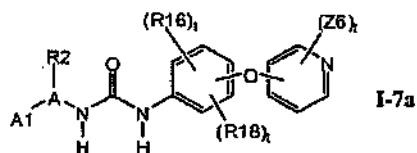
- 5 En una realización más preferente de los compuestos de la Sección 1.6.5, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-6h:



- 10 en la que Z6 es -C(O)NHR4, -RMN4 o pirazol sustituido con R19.

1.7 Compuestos de fórmula Ia que muestran a modo de ejemplo restos A y X2-E1 preferentes

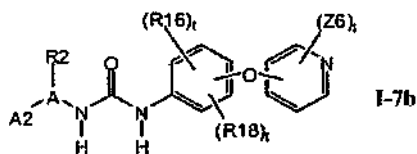
- 15 En una realización preferente de los compuestos de fórmula Ia, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-7a:



- 20 en la que el anillo A es tiazolilo.

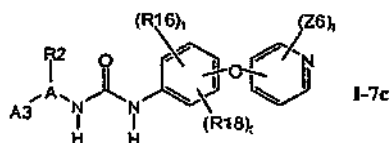
1.7.1 Compuestos de fórmula I-7a que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes

- 25 En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-7a, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-7b:



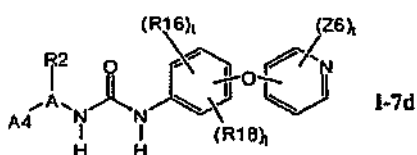
1.7.2 Compuestos de fórmula I-7a que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes

- 30 En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-7a, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-7c:



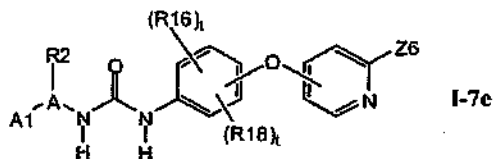
1.7.3 Compuestos de fórmula I-7a que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes

- 5 En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-7a, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-7d:



10 *1.7.4 Compuestos más preferentes de la Sección 1.7*

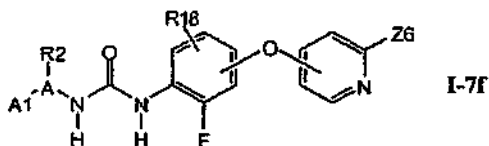
En una realización preferente de los compuestos de la Sección 1.7, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-7e:



15

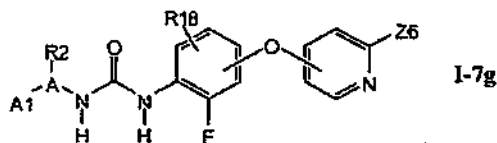
1.7.5 Compuestos de la Sección 1.7.4 con restos R16 preferentes;

- 20 En una realización preferente de los compuestos de la Sección 1.7.4, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-7f:



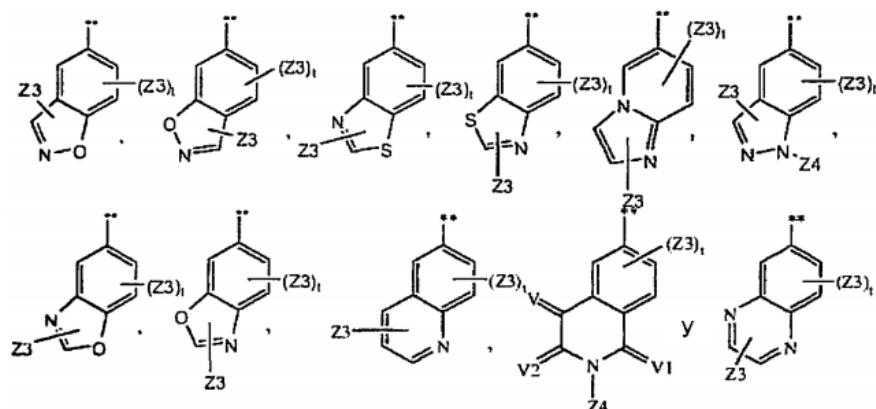
25 *1.7.6 Compuestos de la Sección 1.7.5 con restos A1 más preferentes*

En una realización más preferente de los compuestos de la Sección 1.7.5, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-7g:



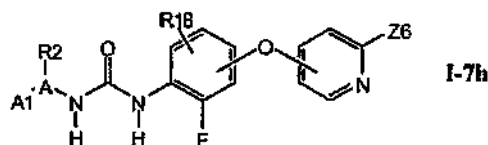
30

en la que A1 se selecciona entre el grupo que consiste en



1.7.7 Compuestos de la Sección 1.7.5 con restos Z6 más preferentes

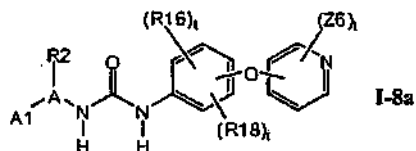
- 5 En una realización más preferente de los compuestos de la Sección 1.7.5, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-7h:



- 10 en la que Z6 es -C(O)NHR4, -NHR4 o pirazol sustituido con R19.

1.8 Compuestos de fórmula Ia que muestran a modo de ejemplo restos A y X2-E1 preferentes

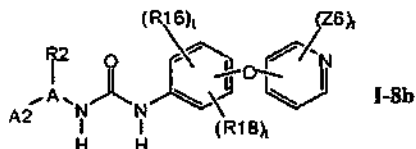
- 15 En una realización preferente de los compuestos de fórmula Ia, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-8a:



- 20 en la que el anillo A es oxazolilo.

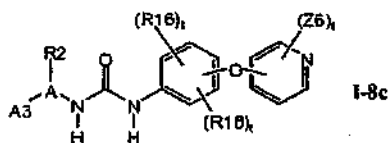
1.8.1 Compuestos de fórmula I-8a que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes

En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-8a, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-8b:



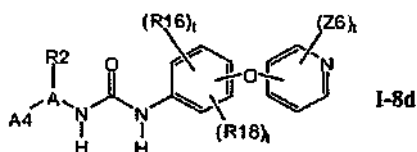
1.8.2 Compuestos de fórmula I-8a que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes

- 30 En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-8a, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-8c:



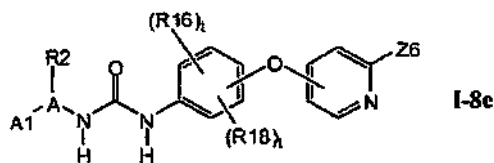
1.8.3 Compuestos de fórmula I-8a que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes

- 5 En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-8a, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-8d:



10 *1.8.4 Compuestos más preferentes de la Sección 1.8*

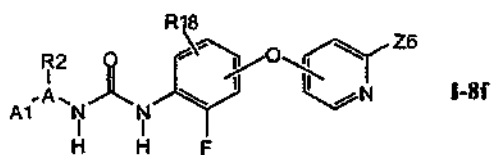
En una realización preferente de los compuestos de la Sección 1.8, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-8e:



15

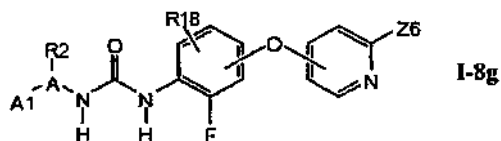
1.8.5 Compuestos de la Sección 1.8.4 con restos R16 preferentes

- 20 En una realización preferente de los compuestos de la Sección 1.8.4, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-8f:



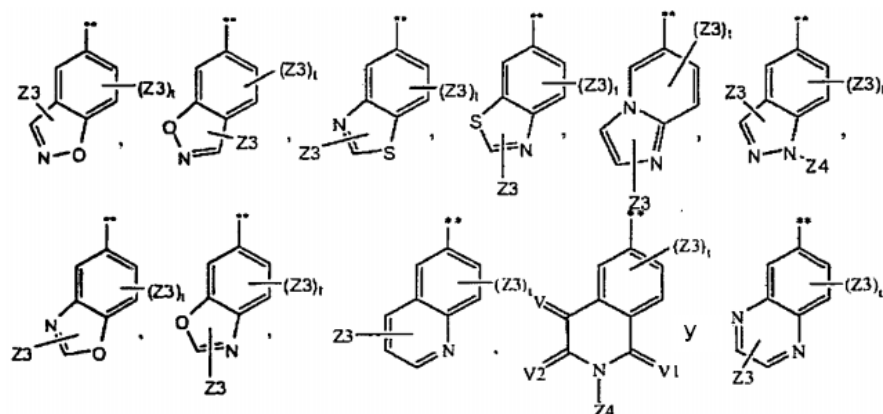
25 *1.8.6 Compuestos de la Sección 1.8.5 con restos A1 más preferentes*

En una realización más preferente de los compuestos de la Sección 1.8.5, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-8g:



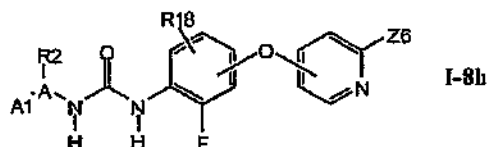
30

en la que A1 se selecciona entre el grupo que consiste en



1.8.7 Compuestos de la Sección 1.8.5 con restos Z6 más preferentes

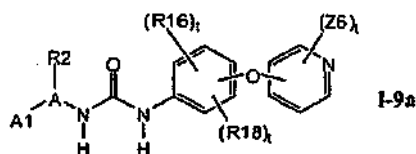
- 5 En una realización más preferente de los compuestos de la Sección 1.8.5, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-8h:



- 10 en la que Z6 es -C(O)NHR4, -NHR4 o pirazol sustituido con R19.

1.9 Compuestos de fórmula Ia que muestran a modo de ejemplo restos A y X2-E1 preferentes

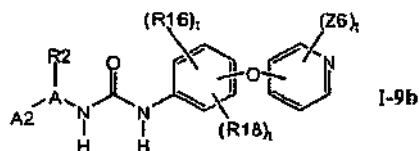
- 15 En una realización preferente de los compuestos de fórmula Ia, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-9a:



- 20 en la que el anillo A es isotiazolilo.

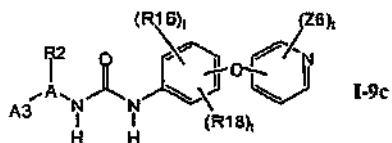
1.9.1 Compuestos de fórmula I-9a que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes

En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-9a, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-9b:



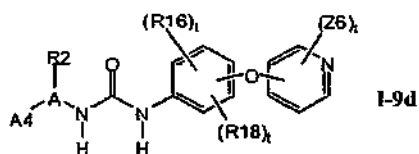
1.9.2 Compuestos de fórmula -9a que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes

- 30 En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-9a, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-9c:



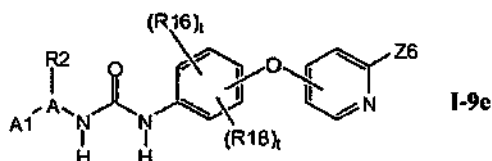
1.9.3 Compuestos de fórmula I-9a que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes

- 5 En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-9a, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-9d:



10 *1.9.4 Compuestos más preferentes de la Sección 1.9*

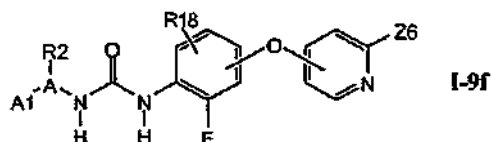
En una realización preferente de los compuestos de la Sección 1.9, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-9e:



15

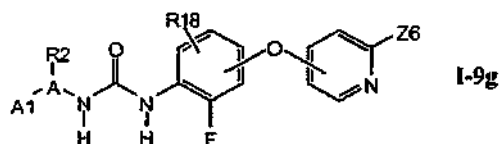
1.9.5 Compuestos de la Sección 1.9.4 con restos R16 preferentes

- 20 En una realización preferente de los compuestos de la Sección 1.9.4, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-9f:



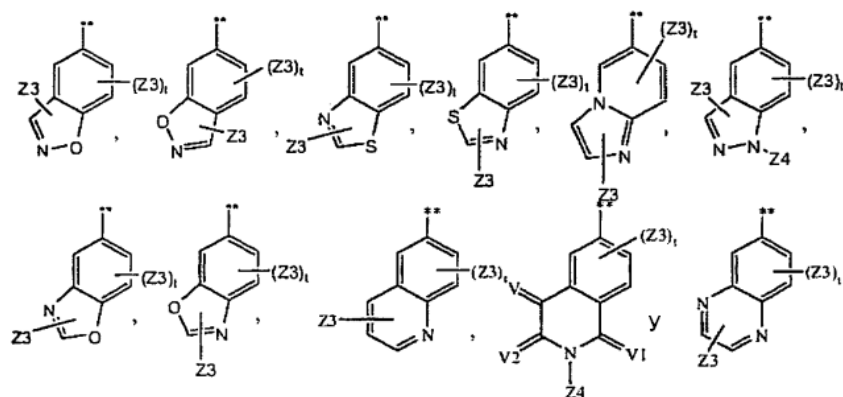
1.9.6 Compuestos de la Sección 1.9.5 con restos A1 más preferentes

- 25 En una realización más preferente de los compuestos de la Sección 1.9.5, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-9g:



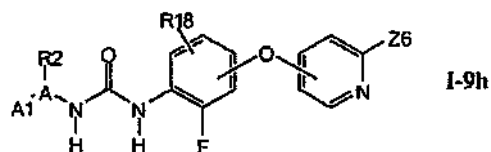
30

en la que A1 se selecciona entre el grupo que consiste en



1.9.7 Compuestos de la Sección 1.9.5 con restos Z6 más preferentes

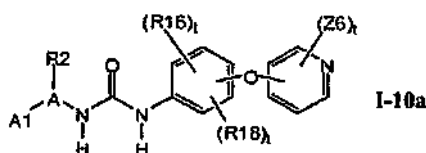
- 5 En una realización más preferente de los compuestos de la Sección 1.9.5, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-9h:



- 10 en la que Z6 es -C(O)NHR4, -NHR4 o pirazol sustituido con R19.

1.10 Compuestos de fórmula Ia que muestran a modo de ejemplo restos A y X2-E1 preferentes

- 15 En una realización preferente de los compuestos de fórmula Ia, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-10a:



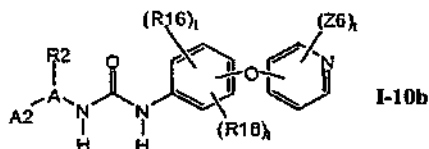
en la que el anillo A es fenilo.

20

1.10.1 Compuestos de fórmula I-10a que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes

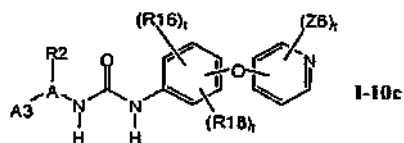
En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-10a, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-10b:

25



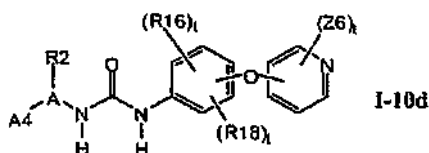
1.10.2 Compuestos de fórmula I-10a que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes

- 30 En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-10a, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-10c:



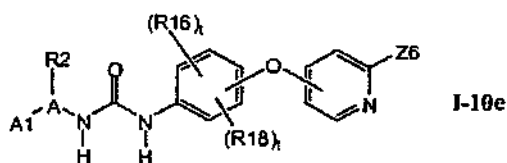
1.10.3 Compuestos de fórmula I-10a que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes

- 5 En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-10a, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-10d:



10 *1.10.4 Compuestos más preferentes de la Sección 1.10*

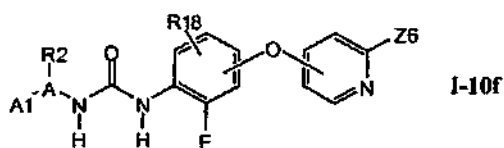
En una realización preferente de los compuestos de la Sección 1.10, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-10e:



15

1.10.5 Compuestos de la Sección 1.10.4 con restos R16 preferentes

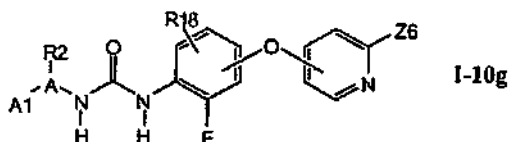
- 20 En una realización preferente de los compuestos de la Sección 1.10.4, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-10f:



25

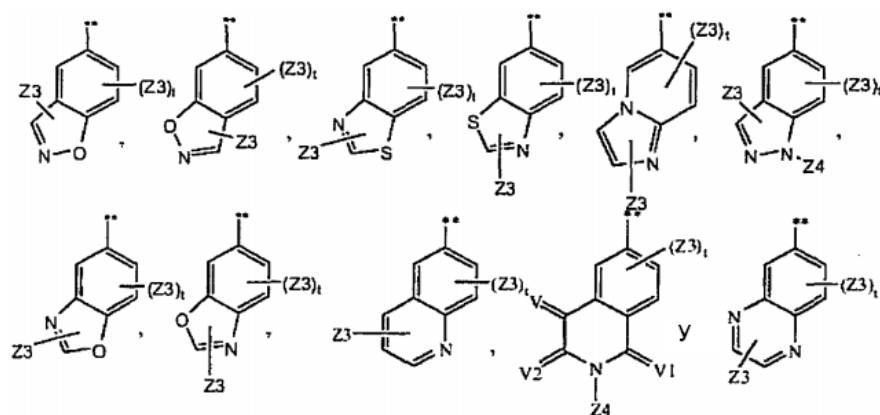
1.10.6 Compuestos de la Sección 1.10.5 con restos A1 más preferentes

En una realización más preferente de los compuestos de la Sección 1.10.5, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-10g:



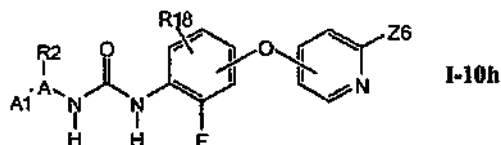
30

en la que A1 se selecciona entre el grupo que consiste en



1.10.7 Compuestos de la Sección 1.10.5 con restos Z6 más preferentes

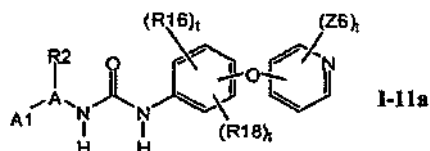
- 5 En una realización más preferente de los compuestos de la Sección 1.10.5, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-10h:



- 10 en la que Z6 es -C(O)NHR4, -NHR4 o pirazol sustituido con R19.

1.11 Compuestos de fórmula la que muestran a modo de ejemplo restos A y X2-E1 preferentes

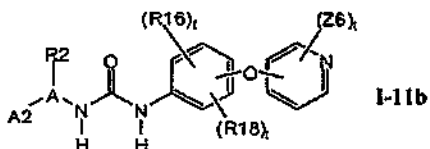
- 15 En una realización preferente de los compuestos de fórmula la, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-11a:



- 20 en la que el anillo A es pirimidinilo.

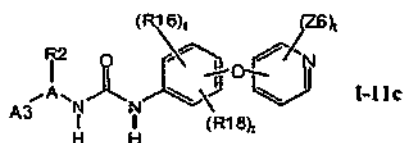
1.11.1 Compuestos de fórmula I-11a que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes

En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-11a, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-11b:



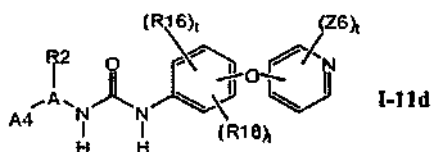
1.11.2 Compuestos de fórmula I-11a que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes

- 30 En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-11a, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-11c:



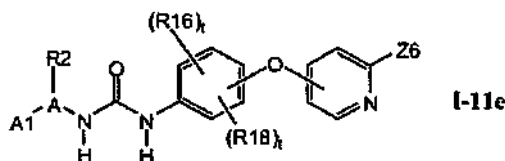
1.11.3 Compuestos de fórmula I-11a que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes

- 5 En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-11a, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-11d:



10 *1.11.4 Compuestos más preferentes de la Sección 1.11*

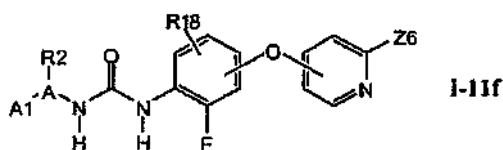
En una realización preferente de los compuestos de la Sección 1.11, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-11e:



15

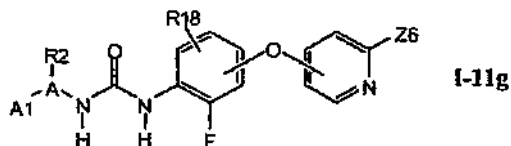
1.11.5 Compuestos de la Sección 1.11.4 con restos R16 preferentes

- 20 En una realización preferente de los compuestos de la Sección 1.11.4, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-11f:



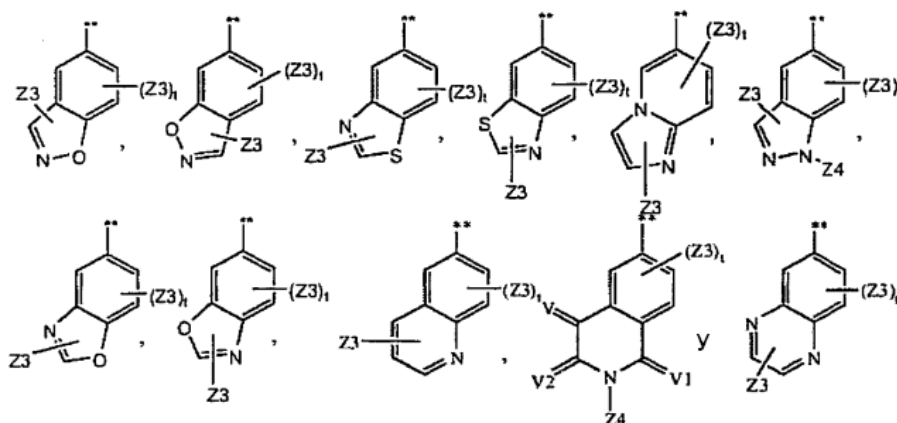
25 *1.11.6 Compuestos de la Sección 1.11.5 con restos A1 más preferentes*

En una realización más preferente de los compuestos de la Sección 1.11.5, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-11g:



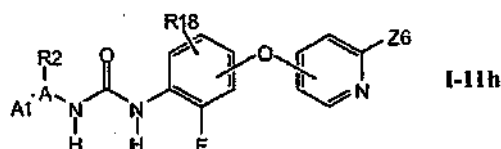
30

en la que A1 se selecciona entre el grupo que consiste en



1.11.7 Compuestos de la Sección 1.11.5 con restos Z6 más preferentes

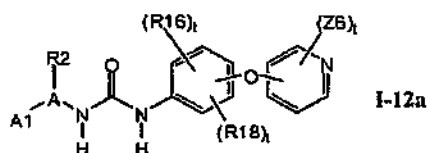
- 5 En una realización más preferente de los compuestos de la Sección 1.11.5, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-11h:



- 10 en la que Z6 es -C(O)NHR4, -NHR4 o pirazol sustituido con R19.

1.12 Compuestos de fórmula Ia que muestran a modo de ejemplo restos A y X2-E1 preferentes

- 15 En una realización preferente de los compuestos de fórmula Ia, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-12a:

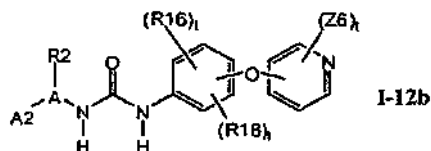


- 20 en la que el anillo A es piridinilo.

1.12.1 Compuestos de fórmula I-12a que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes

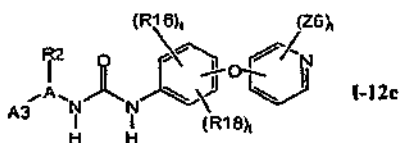
En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-12a, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-12b:

25



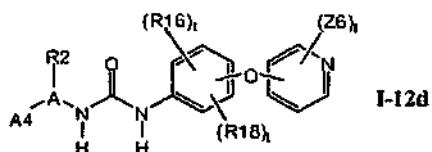
1.12.2 Compuestos de fórmula I-12a que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes

- 30 En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-12a, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-12c:



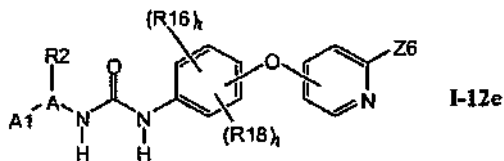
1.12.3 Compuestos de fórmula I-12a que muestran a modo de ejemplo restos A1 preferentes

- 5 En una realización preferente de los compuestos de fórmula I-12a, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-12d:



10 *1.12.9 Compuestos más preferentes de la Sección 1.12*

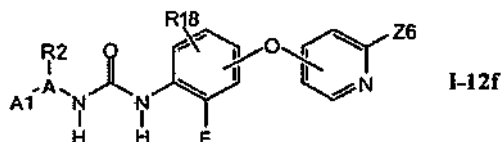
En una realización preferente de los compuestos de la Sección 1.12, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-12e:



15

1.12.5 Compuestos de la Sección 1.12.4 con restos R16 preferentes

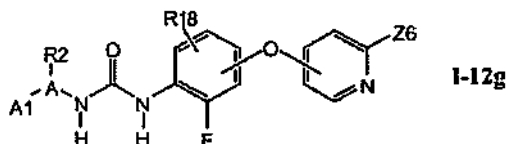
- 20 En una realización preferente de los compuestos de la Sección 1.12.4, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-12f:



25

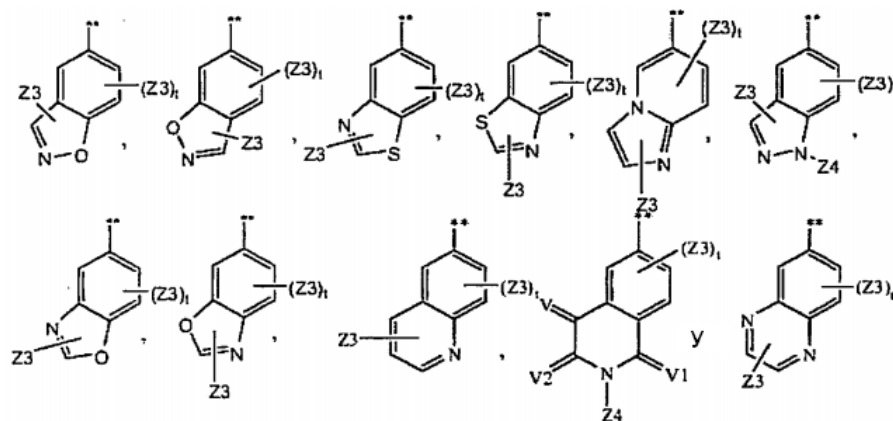
1.12, 6 Compuestos de la Sección 1.12.5 con restos A1 más preferentes

En una realización más preferente de los compuestos de la Sección 1.12.5, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-12g:



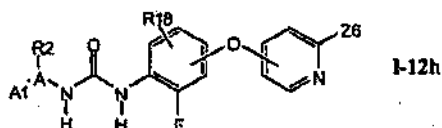
30

en la que A1 se selecciona entre el grupo que consiste en



1.12.7 Compuestos de la Sección 1.12.5 con restos Z6 más preferentes

- 5 En una realización más preferente de los compuestos de la Sección 1.12.5, dichos compuestos tienen las estructuras de fórmula I-12h:



- 10 en la que Z6 es -C(O)NHR4, -NHR4 o pirazol sustituido con R19.

1.13 Métodos

1.13a Métodos de modulación de proteínas

- 15 La presente divulgación incluye métodos de modulación de la actividad de quinasa de diversas quinasas, por ejemplo la quinasa C-Abl, la quinasa bcr-Abl, Flt-3, c-Kit, PDGFR, VEGFR, c-MET, la familia HER de quinasas y la familia Raf de quinasas. Las quinasas puede ser quinasas de tipo silvestre, formas oncogénicas de las mismas, proteínas de fusión aberrantes de las mismas o polimorfos de cualquiera de las anteriores. El método comprende la
- 20 etapa de poner en contacto las especies de quinasa con los compuestos de la invención y especialmente los expuestos en las secciones 1.1-1.12. Las especies de quinasa pueden estar activadas o desactivadas, y las especies se pueden modular mediante fosforilaciones, sulfatación, acilaciones con ácidos grasos glicosilaciones, nitrosilación, cistinilación (es decir, hacer reaccionar entre sí restos de cisteína proximales de la quinasa para formar un enlace disulfuro) u oxidación. La actividad de quinasa se puede seleccionar entre el grupo que consiste en
- 25 catálisis de reacciones de transferencia de fósforo, inhibición de fosforilación, oxidación o nitrosilación de dicha quinasa por otra enzima, aumento de la defosforilación, reducción o denitrosilación de dicha quinasa por otra enzima, localización celular de la quinasa, y reclutamiento de otras proteínas en complejos de señalización a través de la modulación de la conformación de la quinasa.

1.13b Métodos de tratamiento

- 30 Se desvelan métodos para tratar individuos que padecen una afección seleccionada entre el grupo que consiste en cáncer y enfermedades hiperproliferativas. Estos métodos comprenden administrar compuestos de la invención a tales individuos, y especialmente los de las secciones 1.1-1.12, incluyendo dichas enfermedades, pero sin limitarse a, una enfermedad causada por quinasa c-Abl, formas oncogénicas de la misma, proteínas de fusión aberrantes de la misma y polimorfos de la misma, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica aguda, otros trastornos mieloproliferativos, tumores del estroma gastrointestinal, degeneración macular relacionada con la edad, síndrome hipereosinofílico, glioblastomas, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cánceres de pulmón, cánceres de mama, cánceres de riñón, carcinomas cervicales, metástasis de sitios secundarios de tumor sólido
- 40 primario, enfermedades oculares caracterizadas por hiperproliferación que conduce a ceguera incluyendo diversas retinopatías, es decir retinopatía diabética y degeneración macular relacionada con la edad, artritis reumatoide, melanomas, colon cáncer, cáncer de tiroides, una enfermedad causada por una mutación en la ruta de quinasa RAS-RAF-MEK-ERK-MAP, inflamación humana, espondilitis reumatoide, osteoartritis, asma, artritis gotosa, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis Gram-negativa, síndrome de choque tóxico, síndrome de distrés respiratorio adulto, ictus, lesión por reperfusión, traumatismo neural, isquemia neural, psoriasis, reestenosis,
- 45

enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades de reabsorción ósea, reacción de injerto frente a anfitrión, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, piresis, y combinaciones de los mismos. El método de administración no es crítico, que puede ser del grupo que consiste en oral, parenteral, inhalación, y subcutáneo.

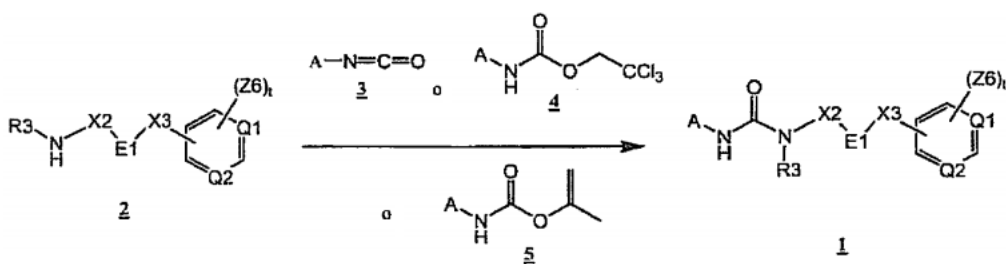
1.14 Preparaciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención, especialmente los de las secciones 1.1-1.12, pueden formar parte de una composición farmacéutica por combinación de uno o más de tales compuestos con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Además, las composiciones pueden incluir un aditivo seleccionado entre el grupo que consiste en adyuvantes, excipientes, diluyentes, y estabilizantes.

2. Síntesis de los compuestos de la presente invención

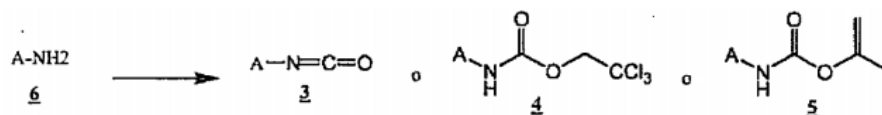
Los compuestos de la invención están disponibles mediante los procedimientos y las enseñanzas del documento de Patente WO 2006/071940, presentado el 23 de diciembre de 2005, y mediante métodos sintéticos generales que se ilustran en los siguientes esquemas y en los ejemplos acompañantes.

Como se indica en el Esquema 1, las ureas de fórmula general 1 se pueden preparar fácilmente mediante la unión de las aminas de fórmula general 2 con los isocianatos 3 o los sustitutos de isocianato 4 (tricloroetil carbamatos) o 5 (isopropenil carbamatos). Las condiciones preferentes para la preparación de los compuestos de fórmula general 1 implican el calentamiento de una solución de 4 o 5 con 2 en presencia de una base terciaria tal como diisopropiletilamina, trietilamina o N-metilpirrolidina en un disolvente tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano a una temperatura entre 50 y 100 °C durante un periodo de tiempo que varía de 1 hora a 2 días.



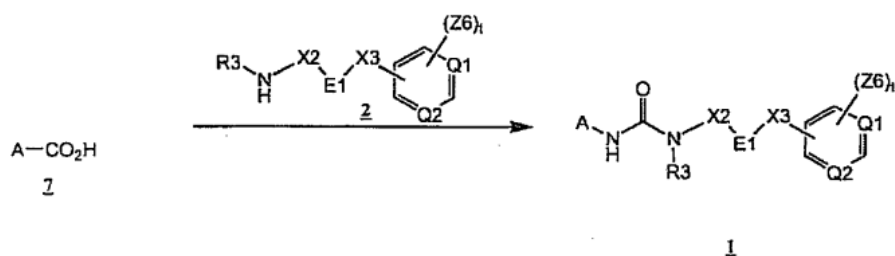
Esquema 1

Como se muestra en el Esquema 2, los isocianatos 3 se pueden preparar a partir de las aminas A-NH₂ 6 con fosgeno, o un equivalente de fosgeno tal como difosgeno, trifosgeno, o N,N-dicarbonilimidazol. Los tricloroetil carbamatos 4 e isopropenil carbamatos 5 se prepara fácilmente a partir de las aminas A-NH₂ (6) por acilación con cloroformiato de tricloroetilo o cloroformiato de isopropenilo mediante condiciones convencionales familiares para los expertos en la materia. Las condiciones preferentes para la preparación de 4 y 5 incluyen el tratamiento del compuesto 6 con el cloroformiato apropiado en presencia de piridina en un disolvente aprótico tal como diclorometano o en presencia de hidróxido o carbonato acuoso en un sistema de disolvente bifásico acuoso/acetato de etilo.



Esquema 2

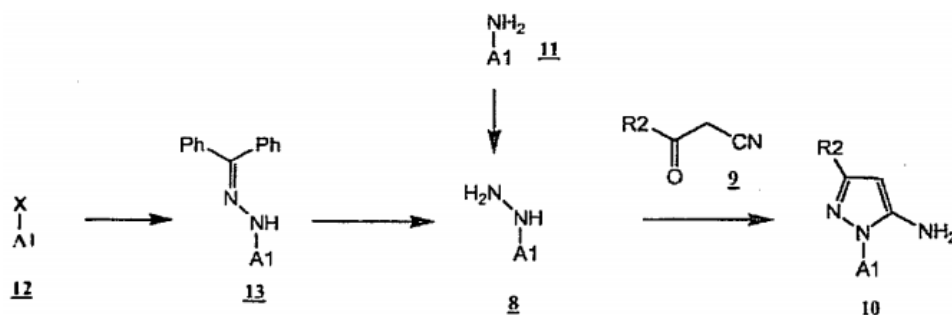
Además, los compuestos de fórmula 1 también se pueden preparar a partir de los ácidos carboxílicos 7 mediante la intermediación de acil azidas generadas *in situ* (transposición de Curtius) como se indica en el Esquema 3. Las condiciones preferentes para el Esquema 3 incluyen la mezcla del ácido 7 con la amina 2 y difenilfosforil azida en un disolvente tal como 1,4-dioxano o dimetilformamida en presencia de una base, tal como trietilamina, y aumento de la temperatura de la reacción a aproximadamente 80-120 °C para llevar a cabo la trasposición de Curtius.



Esquema 3

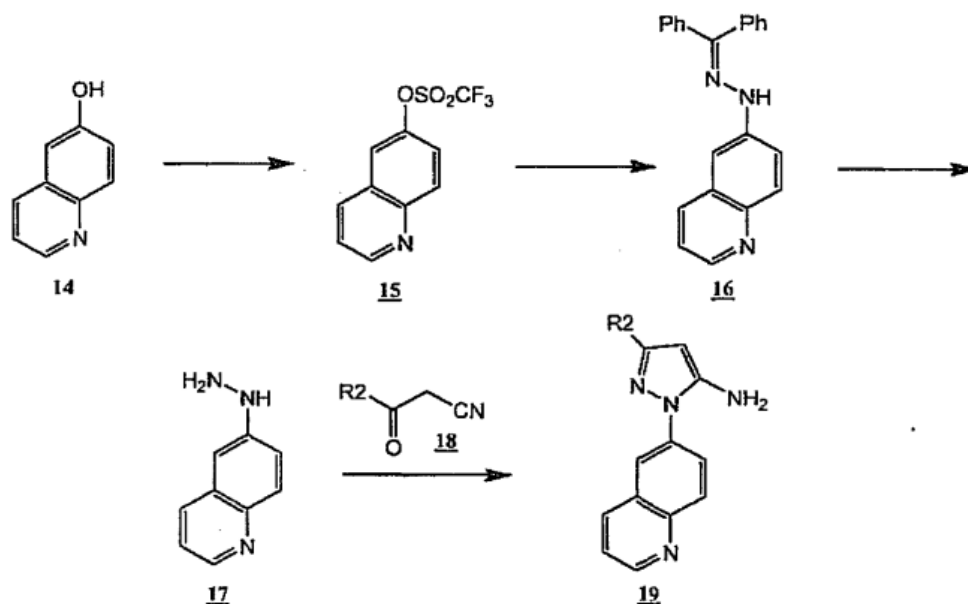
Existen numerosos métodos para la preparación de las aminas $A-NH_2$ **6** y los ácidos $A-CO_2H$ **7**, dependiendo de la naturaleza del resto A . Se han descrito con detalle muchos de tales métodos en el documento de Patente WO 2006/071940, y se incorporan por referencia el presente documento. Los métodos sintéticos preferentes se perfilan en los siguientes esquemas para los ejemplos no limitantes en los que A es un pirazol 1-sustituido (sustituido opcionalmente con R_2) o A y A_1 están unidos mediante un enlace C-C.

Como se ilustra en el Esquema 4, las pirazol aminas sustituidas con A_1 **10** (un aspecto preferente de $A-NH_2$ **6**, Esquema 2) están disponibles mediante la condensación de las hidrazinas **8** y los beta-cetonitrilos **9**. Las condiciones preferentes para esta transformación son por calentamiento en HCl etanólico. Las hidrazinas **8** están disponibles a su vez mediante la diazotación de las aminas **11** seguido de reducción, o alternativamente a partir de la hidrólisis de las hidrazonas **13** obtenidas mediante acoplamiento mediado por paladio de benzofenona hidrazonas con los compuestos de fórmula A_1-X **12**, en la que X representa a halógeno o un resto triflato.



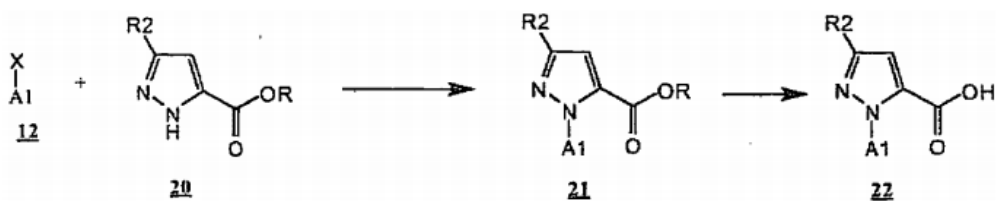
Esquema 4

Un ejemplo no limitante del Esquema 4 se ilustra mediante la preparación del compuesto **19** (Esquema 5 y ejemplos acompañantes). De ese modo, la 6-hidroxiquinolina **14** disponible en el mercado se puede convertir en el trifluorometanosulfonato **15** por tratamiento con anhídrido triflico y piridina. La reacción de **15** con benzofenona hidrazona en presencia de un catalizador de paladio, preferentemente un catalizador contiene el ligando bis(difenilfosfino)ferroceno, proporciona la hidrazona **16**. La reacción de **16** con HCl etanólico a reflujo proporciona la hidrazina **17**, que se puede combinar con los cetonitrilos de fórmula general **18** por calentamiento adicional con HCl etanólico para proporcionar las quinolina pirazol aminas de fórmula **19**. En otro aspecto de esta secuencia sintética, la hidrazona **16** se puede convertir directamente en el pirazol **19** por reacción directa con el cetonitrilo **18** tras calentamiento en HCl etanólico.



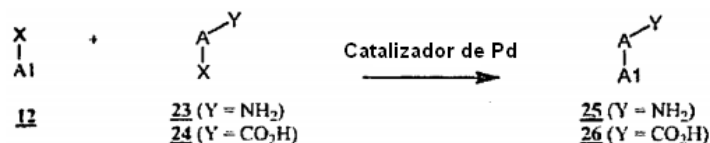
Esquema 5

Otro método preferente para la construcción de pirazoles sustituidos con A1 se ilustra mediante la preparación general del pirazol ácido 22 (Esquema 6), un aspecto de A-CO₂H 7 (Esquema 3). Como se indica en el Esquema 6, la unión de un éster pirazol 5-carboxílico 20 con A1-X 12, en la que X representa un haluro, triflato, o ácido borónico adecuado para los acoplamientos directos catalizados por metal de transición con los pirazoles 20, proporciona los ésteres de pirazol sustituidos con A1 21. Las condiciones preferentes para tales transformaciones implican la mezcla de un ácido borónico 11 [X = B(OH)₂] y los ésteres 20 en diclorometano con acetato de cobre y piridina en presencia de tamices moleculares triturados, con o sin calentamiento. Los ésteres preferentes para esta transformación incluyen ésteres de etilo, *tert*-butilo y bencilo. Los ésteres 21 se pueden convertir a su vez en los ácidos 22 mediante condiciones convencionales familiares para los expertos en la materia, tales como saponificación, hidrólisis ácida o hidrogenación.



Esquema 6

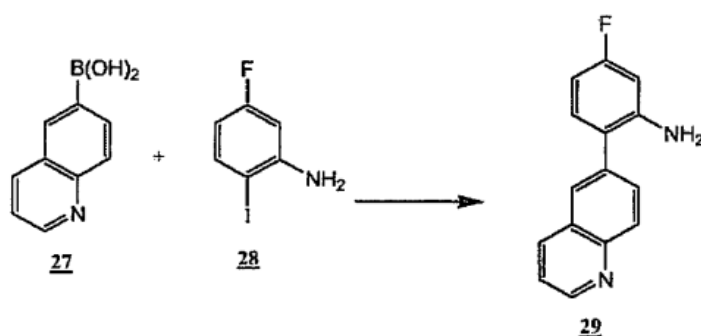
La síntesis de los compuestos intermedios útiles para la construcción de los compuestos de fórmula 1 en la que A y A1 están unidos mediante un enlace C-C se muestra en el Esquema 7. En este caso, las reacciones catalizadas por paladio (por ejemplo, reacciones de Suzuki o Stille) de A1-X 12 con un componente complementario 23 o 24 proporcionan los compuestos 25 o 26, ejemplos de compuestos intermedios generales A-NH₂ 6 o A-CO₂H 7, respectivamente. En esta secuencia sintética, los grupos X de los reactantes 12 y 23 o 24 son restos que experimentan reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal de transición, tales como haluros o triflatos y ácidos o ésteres borónicos, estannanos, silanos, compuestos de organocinc u otros restos organometálicos conocidos por los expertos en la materia por ser sustratos adecuados para tales procesos. Los grupos X del Esquema 7 son restos complementarios para procesos de acoplamiento cruzado de modo que cuando A1-X 12 es un haluro o triflato, A-X 23 o A-X 24 será un compuesto organometálico complementario, tal como un estannano o similar o un ácido o éster borónico. De forma análoga, si A1-X 12 es un reactivo organometálico o un ácido o éster borónico, A-X será un haluro o triflato.



Esquema 7

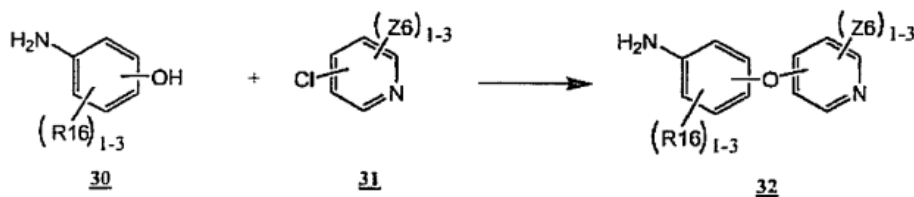
En el Esquema 7, los expertos en la materia entenderán que existen equivalentes sintéticos adicionales para los grupos Y de 23 y 24 que se pueden usar de forma intercambiable con NH₂ y CO₂H con la adición de etapas de transformación adicionales. Por ejemplo, el grupo Y de 23 también podría ser un grupo amino protegido tal como N-Boc o un sustituto del grupo amino tal como un grupo nitró que podría dar lugar a los compuestos de fórmula 25 después de hidrólisis ácida o reducción, respectivamente. De forma análoga, se podrá reconocer que el grupo Y de 24 también podría ser un éster o nitrilo que se podría hidrolizar a un ácido de fórmula 26 mediante métodos sintéticos convencionales.

Un ejemplo no limitante del Esquema 7 se ilustra mediante la preparación del compuesto 29, un ejemplo de compuesto intermedio general A-NH₂ 6, indicado anteriormente. Por lo tanto, el ácido quinolina 6-borónico 27 disponible en el mercado se puede combinar con 5-fluoro-2-yodoanilina 28 disponible en el mercado en presencia de un catalizador de paladio para proporcionar el compuesto 29, un ejemplo de compuesto intermedio general A-NH₂ 6, indicado anteriormente.



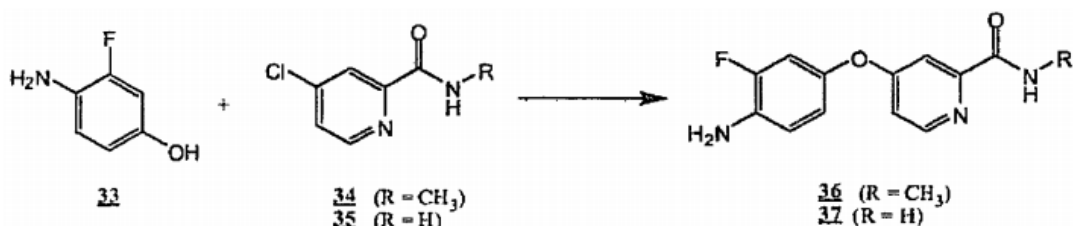
Esquema 8

Las aminas 2 (Esquemas 1 y 3, indicadas anteriormente) útiles para la invención se pueden sintetizar de acuerdo con métodos conocidos habitualmente por los expertos en la materia. Algunos ejemplos no limitantes se ilustran en los siguientes esquemas. Una preparación general de la arilamina 32, un ejemplo de la amina 2, indicada anteriormente, se muestra en el Esquema 9. De ese modo, las cloropiridinas de fórmula 31 se hacen reaccionar con los fenoles de fórmula 30 en presencia de una base tal como *tert*-butóxido potásico. Las reacciones se llevan a cabo generalmente a temperaturas entre 0 °C y 150 °C en disolventes tales como dimetilacetamida, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Algunos ejemplos no limitantes del Esquema sintético general 9 se muestran a continuación en los Esquemas 10-12.



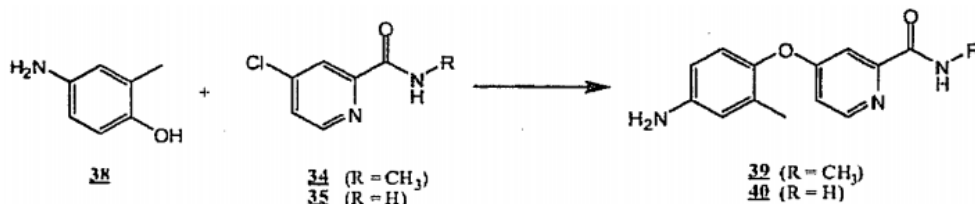
Esquema 9

En el Esquema 10, se hace reaccionar 3-fluoro-4-aminofenol disponible en el mercado con *tert*-butóxido potásico y las cloropiridinas 34 o 35 para proporcionar los amino éteres 36 y 37, respectivamente. El disolvente preferente para esta transformación es dimetilacetamida a una temperatura entre 80 y 100 °C.



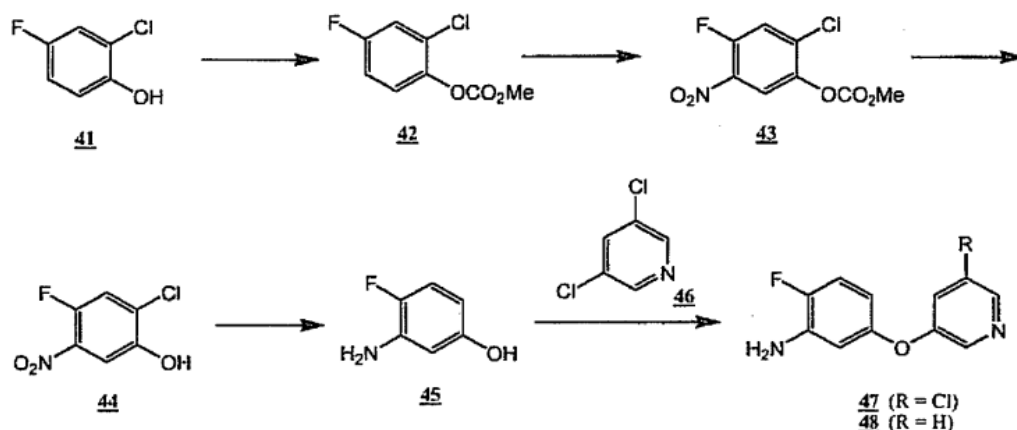
Esquema 10

De forma similar, se combina 2-metil-4-aminofenol 38 disponible en el mercado con las cloropiridinas 34 y 35 para proporcionar los amino éteres 39 y 40, respectivamente (Esquema 11).



Esquema 11

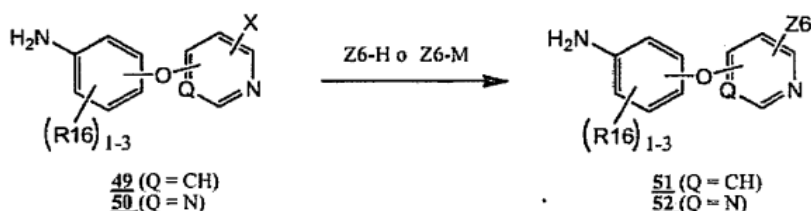
El Esquema 12 ilustra la preparación de piridil meta-sustituido éter aminas 47 y 48, ejemplos del compuesto intermedio general 2, indicado anteriormente. Como se muestra en el Esquema 12, se trata 2-cloro-4-fluorofenol 41 disponible en el mercado con cloroformiato de metilo para proporcionar el carbonato 42. La nitración en condiciones convencionales proporciona a continuación el aducto 43. La hidrólisis del carbonato proporciona el fenol 44. La reducción conjunta de los restos tanto nitro como cloro proporciona el aminofenol 45. El tratamiento del fenol 45 secuencialmente con *tert*-butóxido potásico y 3,5-dicloropiridina y el calentamiento en dimetilacetamida proporcionan el compuesto 47. La retirada del átomo de cloro de 47 mediante hidrogenación proporciona la amina de fórmula 48, un aspecto de la amina general 2.



Esquema 12

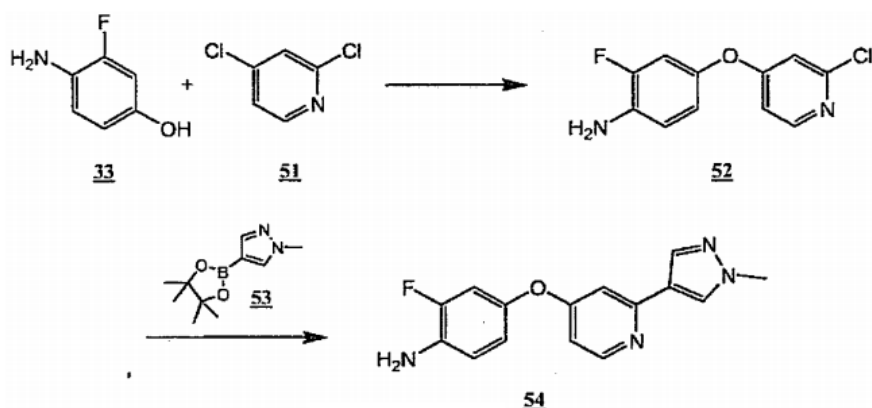
Las aminas de fórmula general 2 también se pueden preparar mediante la ruta general que se muestra en el Esquema 13. De ese modo, la halo piridina 49 (X es halógeno) o la halo pirimidina 50 (X es halógeno) se pueden convertir en la piridina sustituida con Z6 51 o la pirimidina sustituida con Z6 52, respectivamente. Existen varios métodos mediante los cuales se puede conseguir esto, dependiendo de la naturaleza de Z6. Cuando el resto Z6 está unido al anillo que contiene Q a través de un átomo de nitrógeno de Z6, los métodos preferentes incluyen el calentamiento de los compuestos de fórmula 49 o 50 con un exceso de la amina Z6-H pura o en un disolvente tal

como N-metilpirrolidinona, DMF, DMSO o un disolvente alcohólico a temperaturas que varían de TA a 200 °C. Para el caso de las aril y heteroarilaminas Z6-H, los métodos preferentes adicionales incluyen el calentamiento de los compuestos 49 o 50 con un exceso de la amina Z6-H y un catalizador ácido (por ejemplo, TsOH, HCl, HOAc o similar) en un disolvente adecuado tal como DMF, DMSO o un disolvente alcohólico. Los métodos preferentes adicionales para las aril y heteroarilaminas Z6-H incluyen combinar Z6-H con los compuestos 49 o 50 en presencia de un catalizador de metal de transición tal como un catalizador de paladio en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano o DMF con calentamiento si fuera necesario. Cuando el resto Z6 está unido al anillo que contiene Q a través de un átomo de oxígeno o azufre de Z6, los métodos preferentes incluyen el calentamiento de 49-50 con un alcohol o tior Z6-H en presencia de una base fuerte (por ejemplo, NaH o *terc*-butóxido potásico) puros usando Z6-H como disolvente, o en un disolvente polar tal como DMF o DMSO a temperaturas que varían de TA a 200 °C. Cuando el resto Z6 está unido al anillo que contiene Q a través de un átomo de carbono de Z6, los métodos preferentes incluyen poner en contacto los compuestos 49 o 50 con una especie de fórmula Z6-M en presencia de un catalizador de paladio, en la que M es una especie que participa en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal de transición. Algunos ejemplos de grupos M adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos borónicos, ésteres borónicos, cinc, trialkilestano, silicio, magnesio, litio, y aluminio. Opcionalmente, las transformaciones que se muestran en el Esquema 13 se pueden llevar a cabo con calentamiento en microondas. Los expertos en la materia entenderán que los restos Z6 introducidos en el Esquema 13 pueden contener grupos protectores opcionales que se retirarán en transformaciones posteriores (no se muestran). Algunos ejemplos no limitantes del Esquema general 13 se muestran a continuación en los Esquemas 14 y 15.



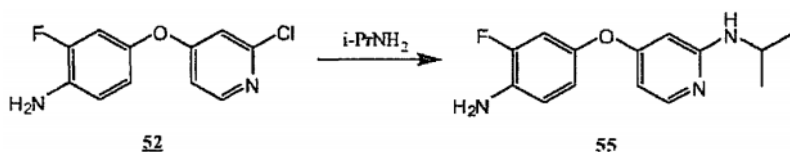
Esquema 13

En el Esquema 14, se combinan el fenol 33 y 2,4-dicloropiridina (51) usando el Esquema general 9 para proporcionar la cloropiridina 52. La reacción adicional de la cloropiridina 52 con el N-metilpirazol boronato 53 en presencia de tetraquis(trifenilfosfina) paladio proporciona 54, un ejemplo de la amina general 2.



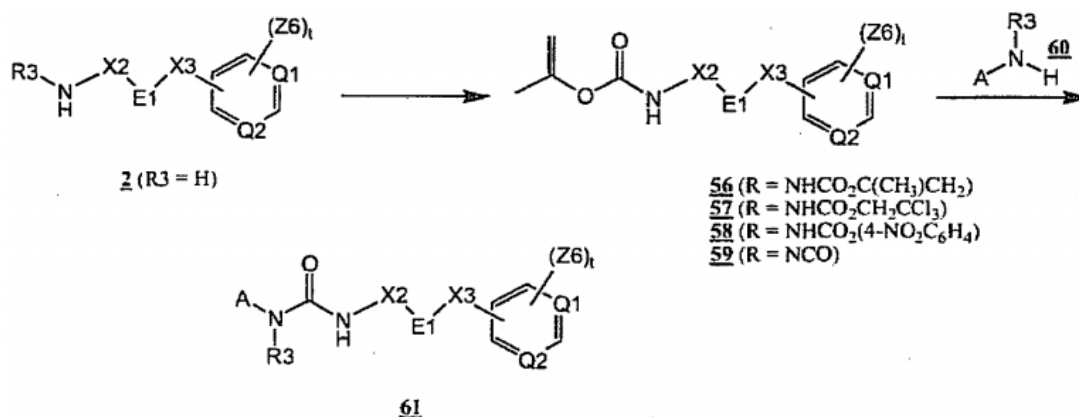
Esquema 14

El Esquema 15 muestra la preparación de la amino piridina 55 a partir de la cloropiridina 52 mediante la ruta general del Esquema 13. Las condiciones preferentes para esta transformación incluyen poner en contacto la cloropiridina 52 con isopropilamina en N-metilpirrolidinona con calentamiento en microondas.



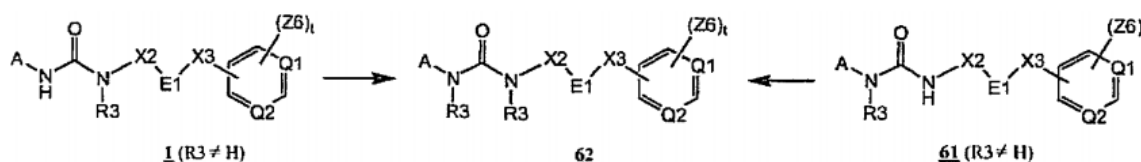
Esquema 15

El Esquema 16 ilustra una preparación alternativa de los compuestos de fórmula general 1, representada mediante la preparación de la urea 61. En el caso en que la amina general 2 es primaria ($R_3 = H$), la amina 2 se puede convertir en un isopropenil carbamato 56, tricloroetil carbamato 57, o 4-nitrofenil carbamato 58 por reacción con cloroformiato de isopropenilo, cloroformiato de tricloroetilo o cloroformiato de 4-nitrofenilo, respectivamente. Alternativamente, de forma análoga al Esquema 2, la amina 2 ($R_3 = H$) se puede convertir en un isocianato discreto 59. De forma análoga al Esquema 1, la reacción de los carbamatos 56-58 o el isocianato 59 con la amina sustituida con R_3 60 proporciona la urea 61, un ejemplo de la fórmula general 1.



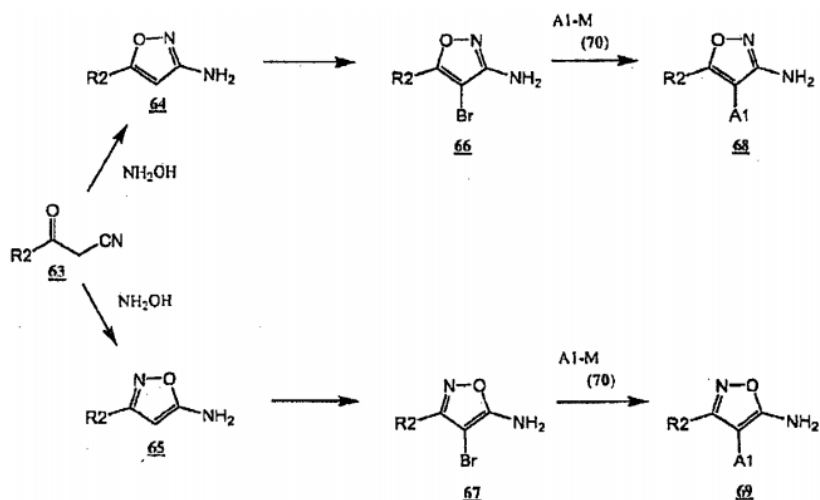
Esquema 16

Se puede preparar un subconjunto adicional de las ureas de fórmula general 1 como se ilustra en el Esquema 17. En los casos en que R_3 no es H, las ureas monosustituidas 1 o 61 se pueden transformar además opcionalmente en las ureas disustituidas con R_3 62 (Fórmula 1). De ese modo, en el Esquema 17, la exposición de 1 o 61 a haluros de alquilo o haluros de cicloalquilo en presencia de una base, por ejemplo carbonato potásico, hidruro sódico o *tert*-butoxido potásico en un disolvente adecuado tal como DMF proporciona las ureas 62 en las que el grupo R_3 recién incorporado es alquilo o cicloalquilo. Alternativamente, la exposición de las ureas 1 o 61 a acetato de cobre(II) y ácidos fenilborónicos sustituidos con Z_3 [véase: Chan *et al.*, Tetrahedron Lett. 2003, 44, 3863-3865; Chan *et al.*, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2933-2936; Chan, D. M. T. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 9013-9016] proporciona las ureas disustituidas con R_3 análogas en las que el R_3 recién incorporado es fenilo sustituido con Z_3 .



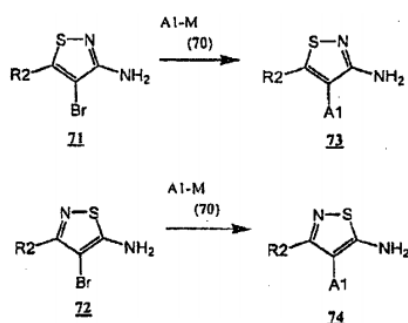
Esquema 17

Las aminas generales $A\text{-NH}_2$ (6) en las que el anillo A es isoxazol se pueden preparar mediante los métodos que se describen en el Esquema 18. Están disponibles en el mercado numerosos ejemplos de los aminoisoxazoles sustituidos con R_2 64 y 65. Estos también se pueden preparar a partir de los compuestos intermedios comunes de cetonitrilo 63 por condensación con hidroxilamina en condiciones ácidas o alcalinas como se describe en la bibliografía (Takase, *et al.*, Heterocycles, (1991), 32, pp 1153-1158). La bromación de los isoxazoles 64 o 65 usando condiciones convencionales (véase: Sircar, *et al.*, J. Org. Chem (1985), 50, pp 5723-7; Carr, *et al.*, J. Med. Chem. (1977), 20, pp 934-9; Chan *et al.*, US 5514691) proporciona los bromo isoxazoles 66 y 67, respectivamente. De forma análoga a los Esquemas 7 y 8, 66 y 67 se pueden convertir en los amino isoxazoles que contienen A_1 68 y 69, ejemplos de la amina general 6 y 25, a través de acoplamientos mediados por paladio con reactivos de fórmula $A_1\text{-M}$ (70), en los que el resto "M" de $A_1\text{-M}$ es un resto que participa en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal de transición, tal como un ácido o éster borónico, estannano, silano, compuesto de organocinc u otro resto organometálico conocido por los expertos en la materia por ser un sustrato adecuado para tales procesos. Usando los métodos generales de los Esquemas 1 y 2, las aminas 68 y 69 se pueden convertir en las ureas de fórmula general 1. Los expertos en la materia entenderán que el resto A_1 de 68-70 puede contener grupos protectores que se pueden retirar antes o después de la conversión en las ureas de fórmula 1 en condiciones de desprotección apropiadas. También entenderán que el grupo amino de 64-69 se puede proteger opcionalmente con un grupo protector adecuado (tal como un *tert*-butilcarbamato) si se desea para facilitar las etapas de bromación o acoplamiento mediado por paladio.



Esquema 18

De forma análoga al Esquema 18, las aminas 73 y 74, ejemplos de las aminas generales A-NH₂ (6) en las que el anillo A es isotiazol, se pueden preparar como se muestra en el Esquema 19 por reacción de los bromo isotiazoles 71 y 72 y A1-M (70). Los isotiazoles 71 y 72 necesarios son accesibles mediante métodos descritos en la bibliografía (véase; Hegde, V., documento de Patente WO 94/21647 (1994); Hackler, *et al.*, J. Heterocyclic Chem. (1989), 26, pp 1575-8). Usando los métodos generales de los Esquemas 1 y 2, las aminas 73 y 74 se pueden convertir en las ureas de fórmula general 1.



Esquema 19

2.1 Ejemplos

Los ejemplos que no pertenecen a la invención son únicamente con fines ilustrativos.

Método General A: A una solución en agitación de ácido carboxílico (0,50 mmol, 1,00 equiv.) y DPPA (0,75 mmol, 1,50 equiv.) en 1,4-dioxano (5,0 ml) a TA se añadió Et₃N (1,5 mmol, 3,00 equiv.). Después de agitar durante 30 min a TA, se añadió la amina apropiada (0,76 mmol, 1,50 equiv.) en dioxano y la mezcla se calentó a 95-100 °C. Después de 2 h, la reacción completada se enfrió a TA, se diluyó con solución salina saturada y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 3 M (1 x), NaHCO₃ sat. (2 x), y solución salina saturada (1 x), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar la urea objetivo.

Ejemplo A1: se combinaron 4-amino-2-fluorofenol (1,13 g, 8,9 mmol) y el **Ejemplo A22** (1,5 g, 8,9 mmol) mediante el procedimiento del **Ejemplo A2** para proporcionar 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-N-metilpicolinamida (300 mg, 13 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,78 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 8,47 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 7,11 (m, 1 H), 7,01 (t, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 6,51 (dd, *J* = 13,2, 2,4 Hz, 1 H), 6,42 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1 H), 5,51 (s a, 2 H), 2,76 (d, *J* = 4,8 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 262,1 (M + H⁺).

Ejemplo A2: una solución de 4-amino-3-fluorofenol (2,00 g, 15,7 mmol) en DMA anhidra (32 ml) se desgaseificó por evacuación del espacio de cabecera y relleno con argón (repetido 3 x). La solución se trató con *tert*-butoxido potásico (2,12 g, 18,9 mmol) y la mezcla resultante se sonicó brevemente para disolver todos los sólidos en el volumen de disolvente y se agitó a TA durante 30 min. Se añadió el **Ejemplo A22** (2,68 g, 15,7 mmol). La mezcla de

reacción se desgasificó una segunda vez y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo (400 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml) y solución salina saturada (2 x 100 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se concentraron al vacío hasta un aceite de color pardo y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpicolinamida (3,18 g, 77 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,76 (m, 1 H), 8,48 (d, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 7,36 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 7,10 (dd, *J* = 5,7, 2,6 Hz, 1 H), 7,02 (dd, *J* = 11,8, 2,6 Hz, 1 H), 6,86 (t, *J* = 9,8 Hz, 1 H), 6,79 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1 H), 5,23 (s, 2 H), 2,79 (d, *J* = 4,9 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 262,0 (M+H⁺).

Ejemplo A3: se pusieron en NMP (15 ml) 3-amino-4-clorofenol (1,70 g, 11,8 mmol) y t-butoxido potásico (1,40 g, 12,4 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a TA. La solución oscura se trató con 3,5-difluoropiridina (2,73 g, 23,7 mmol) y carbonato potásico en polvo (818 mg, 5,92 mmol) y la mezcla se calentó a continuación a 80 °C y se agitó durante 24 h. La mezcla de color negro resultante se enfrió a TA, se diluyó con solución salina saturada (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con bicarbonato sódico saturado (50 ml), agua (50 ml) y solución salina saturada (50 ml), se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para producir 2-cloro-5-(5-fluoropiridin-3-iloxi)bencenammina en forma de un aceite espeso que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 5,57 (s, 2H), 6,26-6,30 (dd, 1H), 6,50 (s, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,45-7,50 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,39 (s, 1H). MS (ESI) *m/z*: 239,0 (M+H⁺).

Ejemplo A4: una mezcla del **Ejemplo A10** (4,6 g, 19,3 mmol) y Pd(OH)₂ al 10 %/C (0,5 g, 0,35 mmol) en EtOH (50 ml) se agitó en una atmósfera de H₂ a TA durante 3 h. La mezcla se filtró a través de Celite® y se lavó con EtOH. El filtrado se concentró para dar 2-fluoro-5-(piridina-3-iloxi) anilina (3,5 g, 88 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 8,48 (d, *J* = 3,9 Hz, 1 H), 7,80-7,69 (m, 2H), 7,05 (dd, *J* = 11,1, 8,7 Hz, 1 H), 6,53 (dd, *J* = 7,5, 3,0 Hz, 1 H), 6,28 (dt, *J* = 8,7, 3,3 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z*: 205,3 (M+H⁺).

Ejemplo A5: a una solución de 2,4-difluorofenol (2 g, 15,4 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió trietil amina (3,21 ml, 23 mmol) y cloroformiato de etilo (1,77 ml, 18,4 mmol) a 0 °C. Después de agitar la mezcla durante 1 h a TA, se añadió solución sat. de NaHCO₃ (30 ml), la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (1 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar carbonato de 2,4-difluorofenilo y etilo (3,11 g, 100 % de rendimiento) en forma de un líquido.

A una solución de carbonato de 2,4-difluorofenilo y etilo (3,1 g, 16 mmol) en ácido sulfúrico (10 ml) se añadió lentamente HNO₃ fumante (0,78 ml, 19 mmol), manteniendo la temperatura interna aproximadamente a 0 °C. Después de 15 min se añadió agua enfriada en hielo (70 ml), el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar el nitro producto en forma de un jarabe espeso. Este nitro producto se disolvió en metanol (20 ml) y a esta solución se añadió NaHCO₃ sólido (4,0 g, 47 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El sólido resultante se disolvió en agua (20 ml) y se acidificó con solución 3 M de HCl a pH ~5. El producto se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar 2,4-difluoro-5-nitrofenol (2,34 g, 84 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, Acetona-*d*₆) δ 9,59 (s, 1H), 7,78 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z*: 176,0 (M+H⁺).

A una suspensión de 2,4-difluoro-5-nitrofenol (1,01 g, 5,77 mmol) en EtOAc se añadió hidróxido de paladio (0,08 g, 0,57 mmol) y la suspensión resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 6 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite®, lavando con EtOAc (2 x 10 ml) y el filtrado se concentró para proporcionar 5-amino-2,4-difluorofenol (0,8 g, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,28 (s, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,35 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H); MS (ESI) *m/z*: 146,0 (M+H⁺).

A una solución de 5-amino-2,4-difluorofenol (0,3 g, 2,07 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió t-butoxido potásico (0,23 g, 2,07 mmol) a TA. Después de agitar durante 1 h, se añadieron 3,5-dicloropiridina (0,37 g, 2,5 mmol) y carbonato potásico (0,14 g, 1 mmol) y la mezcla se calentó a 190 °C durante 1 h en un reactor de microondas. Se añadió agua (30 ml), y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 35 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada solución, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía (EtOAc/hexano) para proporcionar 5-(5-cloropiridin-3-iloxi)-2,4-difluorobencenammina (0,35 g, 66 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, Acetona-*d*₆) δ 8,33 - 8,30 (m, 2H), 7,44 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,13 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 6,78 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H); MS (ESI) *m/z*: 257,0 (M+H⁺).

A una solución de 5-(5-cloropiridin-3-iloxi)-2,4-difluorobencenammina (0,35 g, 1,4 mmol) en una solución 1 M de HCl (10 ml) se añadió Pd/C (0,015 g) y la mezcla se agitó en un aparato Parr en una atmósfera de hidrógeno (40 psi, 276 kPa) durante 24 h. La mezcla se filtró a través de Celite® y el lecho del filtro se lavó con agua (2 x 5 ml) y el filtrado se concentró en un liofilizador para proporcionar la sal de clorhidrato. Este compuesto se neutralizó con solución sat. ac. de NaHCO₃, la amina libre se extrajo con EtOAc (2 x 35 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para producir 2,4-difluoro-5-(piridin-3-

iloxi)bencenamina (0,19 g, 63 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, Acetona-*d*₆) δ 8,33 - 8,30 (m, 2H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,09 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 6,70 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,78 (s a, 2H); MS (ESI) *m/z*: 223,0 (M+H⁺).

Ejemplo A6: una solución de 4-amino-*o*-cresol (0,301 g, 2,44 mmol) en dimetilacetamida anhidra (6 ml) se desgasificó al vacío y se trató con *tert*-butóxido potásico (0,33 g, 2,93 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se sonicó brevemente para suspender toda la materia sólida en el volumen líquido. La reacción se agitó adicionalmente a TA durante 30 min. Se añadió el **Ejemplo A22** (0,417 g, 2,44 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó además con agua (3 x 20 ml) y solución salina saturada (2 x 20 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se concentraron al vacío, y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar 4-(4-amino-2-metilfenoxi)-N-metilpicolinamida (530 mg, 84 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,75 (m, 1 H), 8,45 (dd, *J* = 4,6, 0,5 Hz, 1 H), 7,27 (dd, *J* = 2,6, 0,4 Hz, 1 H), 7,04 (dd, *J* = 5,5, 2,6 Hz, 1 H), 6,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,53 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 6,48 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 2,78 (d, *J* = 5,0 Hz, 3 H), 1,93 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 258,0 (M+H⁺).

Ejemplo A7: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo A2**, se combinaron 4-amino-3-fluorofenol (14 g, 0,11 mmol) y el **Ejemplo A25** (16 g, 0,10 mmol) para proporcionar 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)picolinamida (8,8 g, 36 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,46 (d, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 8,09 (s a, 1 H), 7,68 (s a, 1 H), 7,34 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 7,10 (dd, *J* = 5,6, 2,6 Hz, 1 H), 7,01 (dd, *J* = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 6,84 (t, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 6,77 (dd, *J* = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 5,22 (s, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 248,1 (M + H⁺).

Ejemplo A8: una solución del **Ejemplo A23** (2,0 g, 8,4 mmol) en 2-amino-etanol (6,0 ml) se calentó a 150 °C durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-(4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-piridin-2-ilamino)-etanol (1,2 g, 54 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,78 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 6,85 (dd, *J* = 12,0, 2,4 Hz, 1 H), 6,78 (t, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,67 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1 H), 6,44 (t, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 6,06 (dd, *J* = 6,0, 2,4 Hz, 1 H), 5,80 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 4,68 (s a, 1 H), 3,43 (m, 2 H), 3,25-3,20 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z*: (M+H⁺)264,1.

Ejemplo A9: una solución del **Ejemplo A23** (4,0 g, 16,8 mmol) y N,O-dimetilhidroxilamina HCl (3,3 g, 34 mmol) se combinaron en 1,4-dioxano (50 ml) y la mezcla de reacción se calentó durante una noche a 110 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se neutralizó con NaOH 3 M y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para obtener 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metoxi-N-metilpiridin-2-amina (4,4 g, 99 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,06 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 6,95 (dd, *J* = 12,4, 2,8 Hz, 1 H), 6,83 (dd, *J* = 8,8, 8,4 Hz, 1 H), 6,75 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1 H), 6,43 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 6,37 (dd, *J* = 5,6, 2,4 Hz, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 3,14 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 264,2 (M+H⁺).

Una mezcla de 2-fluoro-4-(2-(metoxi(metil)amino)piridina-4-iloxi)anilina (2,0 g, 7,6 mmol) y Pd al 10 %/C (200 mg, 0,18 mmol) en MeOH (15 ml) se agitó en una atmósfera de H₂ (50 psi, 345 kPa) a TA durante 48 h. La mezcla se filtró a través de Celite® y la torta se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para proporcionar 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridin-2-amina (1,2 g, 68 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,86 (d, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 6,82-6,69 (m, 3 H), 6,18 (dd, *J* = 6,0, 2,1 Hz, 1 H), 5,84 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 5,41 (s a, 1 H), 3,62 (s, 2 H), 2,84 (d, *J* = 3,0 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 234,2 (M+H⁺).

Ejemplo A10: una solución del **Ejemplo A24** (0,95 g, 7,47 mmol) y *tert*-butóxido potásico (0,92 g, 8,2 mmol) en dimetilacetamida (2,0 ml) se desgasificó al vacío y se relleno de nuevo con N₂ (4 x) y a continuación se agitó durante 30 min. Se añadió 3,5-dicloropiridina y la solución resultante se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 5-(5-cloropiridin-3-iloxi)-2-fluoroanilina (0,5 g, 28 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,37 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,00 (dd, *J* = 10,8, 8,8 Hz, 1 H), 6,46 (dd, *J* = 7,6, 2,8 Hz, 1 H), 6,22 (m, 1 H), 5,38 (s, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 239,2 (M+H⁺).

Ejemplo A11: una mezcla del **Ejemplo A8** (0,263 g, 1,0 mmol), imidazol (0,0749 g, 1,1 mmol) y TBSCl (0,181 g, 1,2 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a TA durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se inactivó con H₂O (10 ml) y el pH se ajustó a ~8 usando NaHCO₃. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía para proporcionar 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)piridin-2-amina (0,252 g, 67 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z*: 378,3 (M+H⁺).

Ejemplo A12: a una solución del **Ejemplo A17** (7,5 g, 32,5 mmol) en EtOH (60 ml) se añadió NaOH acuoso 1,0 M (10 ml, 100 mmol). La mezcla resultante se calentó a 85 °C durante una noche. Se retiró la mayoría del etanol al vacío y el concentrado se diluyó con agua (50 ml) y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó a pH 1-2 mediante la adición de HCl 3 M. La solución ácida se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml) y los extractos se lavaron con solución salina saturada, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar ácido 5-(3-amino-4-

fluorofenoxi)picolínico (6,2 g, 77 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,40 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,38 (dd, *J* = 8,7, 2,7 Hz, 1 H), 7,03 (dd, *J* = 11,4, 8,7 Hz, 1 H), 6,50 (dd, *J* = 7,5, 3,0 Hz, 1 H), 6,26 (m, 1 H), 5,39 (s a, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 249,1 (M+H⁺).

- 5 Se disolvió ácido 5-(3-amino-4-fluorofenoxi)picolínico (0,14 g, 0,56 mmol) en THF (3 ml) y se agitó a 0 °C durante 5 min. Se añadió gota a gota solución 1 M de borano (3,4 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C durante un periodo de 30 min. El baño de hielo se retiró y la agitación se continuó a TA durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se trató con HCl 3 M (5 ml). La solución se calentó durante 1 h a 50 °C. La solución se lavó con EtOAc (2 x) y la fase acuosa se enfrió en un baño de hielo y se neutralizó con NaOH 3 M. La solución se extrajo con EtOAc (3 x), las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para obtener (5-(3-amino-4-fluorofenoxi)piridin-2-il)metanol (0,13 g, 98 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,24 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 2,8, 8,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,8, 11,2 Hz, 1H), 6,40 (dd, *J* = 2,8, 7,6 Hz, 1H), 6,15 (dt, *J* = 3,2, 8,8 Hz, 1H), 5,40 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,54 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z*: 235,0 (M+H⁺).

- 15 **Ejemplo A13:** se añadió lentamente NaH (100 mg, 3,3 mmol) a una solución del **Ejemplo A12** (0,50 g, 2,1 mmol) en THF seco (50 ml) a 0 °C. Después de 30 min, se añadió CS₂ (0,49 g, 6,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió yoduro de metilo (2,4 g, 17 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó calentar a TA durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto bruto, carbonoditioato de *O*-(5-(3-amino-4-fluorofenoxi)piridin-2-il)metilo y *S*-metilo (0,69 g, 2,1 mmol) se disolvió en tolueno (5 ml) y se añadieron hidruro de tributilestano (1 ml) y AIBN (50 mg). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se filtró y se lavó con CH₂Cl₂. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 2-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-iloxi)benzenamina (0,26 g, 56 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,20 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 2,8, y 8,4 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,8, 11,6 Hz, 1H), 6,38 (dd, *J* = 3,2, 7,6 Hz, 1H), 6,13 (dt, *J* = 3,2, 8,8 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 2,44 (s, 3H); MS (ESI) *m/z*: 219,0 (M+H⁺).

- 20 **Ejemplo A14:** una solución de 4-amino-3-fluorofenol (0,20 g, 1,6 mmol) en 4 ml de DMA anhidra se trató con *terc*-butoxido potásico (0,24 g, 1,9 mmol). La solución de color rojo oscuro resultante se agitó a TA durante 1 hora en un vial tapado. Se añadió 4-cloro-2-metoxipiridina (0,26 g, 1,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante una noche a 100 °C. Se añadió agua (50 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 2-fluoro-4-(2-metoxipiridin-4-iloxi)benzenamina (0,20 g, 58 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,02 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 2,8, 12,0 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 8,4, 8,8 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 6,54 (dd, *J* = 2,4, 6,0 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 3,81 (s, 3H); MS (ESI) *m/z*: 235,0 (M+H⁺).

- 30 **Ejemplo A15:** un vial tapado con teflón se cargó con 4-amino-3-fluorofenol (0,291 g, 2,29 mmol) y DMF anhidra (2,3 ml). La solución resultante se desgasificó al vacío y se rellenó de nuevo con argón (3 x). El vial se trató con *terc*-butoxido sódico (0,27 g, 2,41 mmol) en atmósfera de argón y se tapó rápidamente. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Después de la adición de 4-cloropicolinonitrilo (0,317 g, 2,29 mmol) y K₂CO₃ (0,174 g, 1,26 mmol), el vial se desgasificó de nuevo y se calentó en un baño de aceite a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (60 ml) y se lavó con solución salina saturada (25 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (25 ml), se secaron (MgSO₄), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía para proporcionar 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)picolinonitrilo (0,162 g, 31 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,56 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 6,0, 2,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 6,88-6,77 (m, 2H), 5,25 (s, 2H); MS (ESI) *m/z*: 230,0 (M+H⁺).

- 45 **Ejemplo A16:** una solución de 5-amino-2-cloro-4-fluorofenol (100 mg, 0,619 mmol) en dimetilacetamida desgasificada (2 ml) se trató con *t*-butoxido potásico (83 mg, 0,743 mmol) y 5-cloro-2-cianopiridina (86 mg, 0,619 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante una noche, a continuación se enfrió a TA y se diluyó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se lavó con agua (3 x 30 ml) y solución salina saturada (30 ml) se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para proporcionar 5-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenoxi)picolinonitrilo en forma de un aceite oscuro que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z*: 264,0 (M+H⁺).

- 60 **Ejemplo A17:** una solución de 3-amino-4-fluoro-fenol (5,6 g, 44 mmol) en dimetilacetamida (60 ml) se desgasificó al vacío y se trató con *terc*-butoxido potásico (5,3 g, 47 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 min. Se añadió 5-bromo-piridina-2-carbonitrilo (6,6 g, 36 mmol) en una porción y la mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 5-(3-amino-4-fluorofenoxi)picolinonitrilo (3,5 g, 44 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,47 (d, *J* = 3,0 Hz, 1 H), 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,44 (dd, *J* = 8,8, 2,7 Hz, 1 H), 7,06 (t, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 6,52 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,28 (m, 1 H), 5,44 (s a, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 230,0 (M+H⁺).

- 65 **Ejemplo A18:** se pusieron en DMA (10 ml) 3-amino-4-fluorofenol (500 mg, 3,93 mmol), *t*-butoxido potásico (441 mg,

3,93 mmol) y 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina (632 mg, 3,93 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió a TA y se diluyó con agua (30 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para producir un aceite oscuro. El aceite se purificó por cromatografía en columna para producir 2-fluoro-5-(2-(metiltio)pirimidin-4-iloxi)bencenammina (841 mg, 85 % de rendimiento) en forma de un aceite que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) m/z: 252,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo A19: una solución de ácido piridina-3-borónico (0,68 g, 5,5 mmol) y 2-metil-5-nitrofenol (0,85 g, 5,5 mmol) en DCM (10 ml) se trató con piridina (1,00 ml, 12,4 mmol), acetato de cobre (1,5 g, 8,3 mmol) y tamices moleculares 4 Å en polvo (330 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 7 días a TA abierta al aire. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 saturado ac. (25 ml), agua (25 ml), NH_4Cl sat. (2 x 25 ml) y solución salina saturada (25 ml), se secaron (Na_2SO_4), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 3-(2-metil-5-nitrofenoxi)piridina (81 mg, 6 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,48 (dd, $J = 4,6, 1,0$ Hz, 1 H), 8,43 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,99 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1 H), 7,70 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,39-7,30 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H); MS (ESI) m/z: 231,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Una solución de 3-(2-metil-5-nitrofenoxi)piridina (80 mg, 0,35 mmol) y Pd al 10 %/C (húmedo al 50 %, 165 mg, 0,08 mmol) en metanol (4 ml) se trató con ácido fórmico (89 %, 1 ml, 35 mmol) y la solución resultante se agitó a TA. Después de 1 h, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite[®], y la torta de filtro se lavó con metanol. Los filtrados se concentraron al vacío, se diluyeron con 40 ml de una solución acuosa de pH 12 y se extrajeron con acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para proporcionar 4-metil-3-(piridin-3-iloxi)bencenammina (58 mg, 83 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,36 (m, 2 H), 8,32 (dd, $J = 4,6, 1,4$ Hz, 1 H), 7,26-7,18 (m, 3 H), 7,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,49 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1 H), 6,29 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 2,11 (s, 3 H); MS (ESI) m/z: 201,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo A20: se pusieron en DMA (8 ml) 3-amino-4-fluorofenol (281 mg, 2,21 mmol), t-butoxido potásico (248 mg, 2,21 mmol) y 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (500 mg, 2,21 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante una noche, a continuación se enfrió a TA y se diluyó con agua (75 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (40 ml), se secaron (Na_2SO_4), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna para producir 2-fluoro-5-(6-(trifluorometil)piridin-3-iloxi)bencenammina (161 mg, 26 % de rendimiento) en forma de un aceite que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) m/z: 273,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo A21: se pusieron en DMF (5 ml) ácido 5-(3-amino-4-fluorofenoxi)picolínico del **Ejemplo A12** (500 mg, 2,01 mmol), solución 2,0 M de metilamina/THF (10 ml, 20,1 mmol) y HOBt (324 mg, 2,12 mmol). A esto se añadió clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (772 mg, 4,03 mmol) y la solución se agitó durante una noche a TA. La solución se trató con un equivalente adicional de clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (775 mg) y se calentó a 40 °C, a continuación se enfrió a TA y se agitó durante una noche. La solución se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua (30 ml) y solución salina saturada (30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para producir 5-(3-amino-4-fluorofenoxi)-N-metilpicolinamida (530 mg, 101 % de rendimiento) en forma de un aceite espeso, que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) m/z: 262,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo A22: a DMF anhidra (25 ml) en agitación se añadió lentamente SOCl_2 (125 ml) a una velocidad tal que la temperatura de reacción se mantuviera a 40-50 °C. Se añadió ácido piridina-2-carboxílico (25 g, 0,2 mol) en porciones durante 30 min y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 h durante las cuales precipitó un sólido de color amarillo. Después de enfriar a TA, la mezcla se diluyó con tolueno (80 ml) y se concentró. Este proceso se repitió tres veces. El residuo seco resultante se lavó con tolueno y se secó a presión reducida para producir cloruro de 4-cloro-piridina-2-carbonilo (27,6 g, 79 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

A una solución de cloruro de 4-cloro-piridina-2-carbonilo (27,6 g, 0,16 mol) en THF anhidro (100 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de MeNH_2 en EtOH. La mezcla resultante se agitó a 3 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un sólido, que se suspendió en EtOAc y se filtró. El filtrado se lavó con solución salina saturada (2 x 100 ml), se secó y se concentró para producir 4-cloro-N-metilpicolinamida (16,4 g, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,78 (s a, 1H), 8,55 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 2,82 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 171,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo A23: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo A2**, se combinaron 2,4-dicloropiridina (8,0 g, 54 mmol) y 3-fluoro-4-aminofenol (8,0 g, 62,9 mmol) para proporcionar 4-(2-cloropiridin-4-iloxi)-2-fluorofenilamina (11 g, 86 % de rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,24 (d, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 7,00 (dd, $J = 9,0, 2,7$ Hz, 1 H), 6,89-6,73 (m, 4 H), 5,21 (s a, 2 H); MS (ESI) m/z: 239,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo A24: se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (77,3 g, 0,82 mol) a una solución a -10 °C de 2-cloro-4-

fluorofenol (100 g, 0,68 mol) e hidróxido sódico (32,8 g, 0,82 mol) en agua (550 ml). Después de que se completara la adición, el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para dar carbonato de 2-cloro-4-fluorofenilo y metilo (110 g, 79 % de rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,62 (dd, $J = 8,1$, 2,7 Hz, 1 H), 7,50 (dd, $J = 9,0$, 5,4 Hz, 1 H), 7,30 (td, $J = 8,1$, 3,0 Hz, 1 H), 3,86 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 205,2 ($M+H^+$).

A una suspensión de carbonato de 2-cloro-4-fluorofenilo y metilo (110 g, 0,54 mol) en H_2SO_4 conc. (50 ml) se añadió lentamente una mezcla comprendida por H_2SO_4 conc. (40 ml) y HNO_3 fumante (40,8 ml, 0,89 mol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para dar carbonato de 2-cloro-4-fluoro-5-nitrofenilo y metilo (120 g, 90 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,45 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 8,12 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 250,1 ($M+H^+$).

Una mezcla de carbonato de 2-cloro-4-fluoro-5-nitrofenilo y metilo (120 g 0,48 mol) e hidróxido sódico (22,7 g, 0,57 mol) en agua (300 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. Los sólidos insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se acidificó con HCl diluido. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para dar 2-cloro-4-fluoro-5-nitrofenol (90 g, 98 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,18 (s, 1 H), 8,10 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 7,62 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H); MS (ESI) m/z : 192,1 ($M+H^+$).

Se combinaron 2-cloro-4-fluoro-5-nitrofenol (85 g, 0,45 mol) y Pd al 10 %/C (25 g, 0,023 mol) en EtOH y se hidrogenaron (50 psi, 345 kPa) durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 3-amino-4-fluorofenol (40 g 70 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,87 (s, 1 H), 6,70 (dd, $J = 11,2$, 8,8 Hz, 1 H), 6,14 (dd, $J = 7,8$, 2,4 Hz, 1 H), 5,84 (m, 1 H), 4,92 (s, 2 H); MS (ESI) m/z : 128,2 ($M+H^+$).

Ejemplo A25: se preparó 4-cloropicolinamida usando un procedimiento análogo al **Ejemplo A22** por sustitución de NH_3 por MeNH_2 . RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,59 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,18 (s a, 1 H), 8,00 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 7,79 (s a, 1 H), 7,72 (dd, $J = 5,2$, 2,0 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z : 157,0 ($M+H^+$).

Ejemplo A26: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo A2**, se combinaron 2-fluoro-4-aminofenol (2,6 g, 24 mmol) y 2,4-dicloropiridina (2,88 g, 20 mol) para proporcionar 4-(2-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluoro-fenilamina (3,2 g, 67 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,25 (d, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 6,99 (m, 1 H), 6,90 (m, 2 H), 6,50 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 6,41 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 5,51 (s, 2 H); MS (ESI) m/z : 239,1 ($M+H^+$).

Una mezcla de 4-(2-cloro-piridin-4-iloxi)-3-fluoro-fenilamina (2,0 g, 8,4 mmol) y bencilmetilamina (20 ml) se calentó a 200 °C durante una noche en una bomba de acero. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-N-bencil-N-metilpiridin-2-amina (1,0 g, 37 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 324,2 ($M+H^+$).

A una solución de 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-N-bencil-N-metilpiridin-2-amina (1,0 g, 3,1 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió Pd al 10 %/C (0,25 g, 0,23 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de H_2 (50 psi, 345 kPa) a 75 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-N-metilpiridin-2-amina (560 mg, 78 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,80 (d, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 6,90 (t, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 6,40-6,45 (m, 3 H), 6,06 (dd, $J = 8,0$, 2,8 Hz, 1 H), 5,73 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 2,68 (d, $J = 4,8$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z : ($M+H^+$): 234,2.

Ejemplo A27: se combinaron el **Ejemplo A23** (0,597 g, 2,5 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,728 g, 3,75 mmol), Cs_2CO_3 (3,10 g, 9,5 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,289 g, 0,25 mmol) en DMF/ H_2O (20 ml). La mezcla de reacción se desgasificó, se puso en atmósfera de N_2 y se calentó a 90 °C durante una noche. La reacción completada se diluyó con H_2O (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (20 ml), se secaron (MgSO_4), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía para proporcionar 4-(2-(1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)-2-fluorobencenamina (0,56 g, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ^1H (400 Hz, DMSO- d_6) δ 13,01 (s, 1 H), 8,38 (d, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,29 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,03 (dd, $J = 11,6$, 2,4 Hz, 1 H), 6,89 (t, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,84 (m, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,60 (m, 1 H), 5,20 (s, 2 H); MS (ESI) m/z : 271,0 ($M+H^+$).

Ejemplo A28: una solución del **Ejemplo A23** (3 g, 12,6 mmol), 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (5,2 g, 25,2 mmol), y Na_2CO_3 (2,7 g, 25,2 mmol) en DME (18 ml) y agua (6 ml) se roció con nitrógeno durante 20 min. Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (729 mg, 0,63 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 16 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se suspendió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó (Na_2SO_4), se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)anilina (2 g, 56 % de rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,31 (d, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,12 (s, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,96 (m, 1 H), 6,85-6,72 (m, 2 H), 6,56 (m, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 3,84 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 285,0 ($M+H^+$).

Ejemplo A29: de forma análoga al **Ejemplo A2**, se combinaron 4-amino-3-fluorofenol (0,12 g, 0,53 mmol), *terc*-butóxido potásico (0,080 g, 0,71 mmol) y 4-cloropicolinato de *terc*-butilo (159 mg, 0,53 mmol) para proporcionar 4-(4-

amino-3-fluorofenoxi)picolinato de *tert*-butilo (151 mg, 67 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 305,0 ($M+H^+$).

A una solución de $LiAlH_4$ (699 mg, 18,4 mmol) en THF (15 ml) se añadió 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)picolinato de *tert*-butilo (1,4 g, 4,6 mmol) a 0 °C en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución ac. al 10 % de NaOH (4 ml), la suspensión resultante se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml) para dar 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piridin-2-il)metanol (700 mg, 70 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 235,1 ($M+H^+$).

Una solución de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piridin-2-il)metanol (750 mg, 3,2 mmol) y Et_3N (821 mg, 8 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C se trató con cloruro de *tert*-butildimetilsililo (624 mg, 4,16 mmol). La solución resultante se agitó a TA durante 4 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 4-(2-((*tert*-butildimetilsililo)metil)piridin-4-iloxi)-2-fluorobencenamina (370 mg, 33 % de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,32 (d, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 6,67-6,82 (m, 4 H), 4,76 (s, 2 H), 3,71 (s, 2 H), 0,89 (s, 9 H), 0,07 (s, 6 H); MS (ESI) m/z : 349,2 ($M+H^+$).

Ejemplo A30: se combinaron el **Ejemplo A23** (1 g, 4,2 mmol) y etil(4-metoxi-bencil)amina (10 ml) y se calentaron a 200 °C durante 30 horas. La solución de reacción se vertió en HOAc/agua (20 %, V/V) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (3 x 50 ml) y solución saturada de $NaHCO_3$ (2 x 100 ml), se secaron (Na_2SO_4), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para dar [4-(4-amino-3-fluoro-fenoxi)-piridin-2-il]-etil-(4-metoxibencil)amina (1,2 g, 78 % de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,90 (d, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 7,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 6,74 (m, 2 H), 6,63 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 6,02 (d, $J = 4,0$ Hz, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 4,53 (s, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 3,44 (m, 2 H), 1,00 (t, $J = 6,8$, 3 H); MS (ESI) m/z : 368,2 ($M+H^+$).

Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a una solución de [4-(4-amino-3-fluoro-fenoxi)-piridin-2-il]-etil-(4-metoxibencil)amina (1,2 g, 3,27 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) y la solución resultante se calentó a 40 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trató con HCl (5 ml, 12 M, 60 mmol) y agua (50 ml). La solución se lavó con EtOAc (4 x 50 ml). La fase acuosa se trató con $NaHCO_3$ hasta pH = 8 y a continuación se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con solución salina saturada (3 x 50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para dar 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-etilpiridin-2-amina (0,45 g, 67 % de rendimiento). RMN 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,79 (d, $J = 5,7$, 1 H), 6,85 (dd, $J = 11,7$, 2,4 Hz, 1 H), 6,78 (t, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 6,67 (dd, $J = 8,7$, 2,4 Hz, 1 H), 6,39 (m, 1 H), 6,05 (dd, $J = 5,7$, 2,1 Hz, 1 H), 5,72 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 3,15 (m, 2 H), 1,03 (t, $J = 7,2$, 3 H); MS (ESI) m/z : 248,2 ($M+H^+$).

Ejemplo A31: a una solución del **Ejemplo A23** (0,30 g, 1,3 mmol) en NMP (5 ml) se añadió isopropilamina (0,54 ml, 6,3 mmol) y se calentó en microondas a 200 °C durante 6 horas. Se añadió agua y la solución se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó ($MgSO_4$), se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano: EtOAc: MeOH/ CH_2Cl_2) para obtener 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-isopropilpiridin-2-amina (0,16 g, 49 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 262,2 ($M+H^+$).

Ejemplo A32: una solución de 3,5-dinitro-benzonitrilo (5 g, 25,9 mol), 5-cloro-piridin-3-ol (3,35 g, 25,9 mol) y K_2CO_3 (7,2 g, 52 mol) en DMF (150 ml) se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron (Na_2SO_4), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 3-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-5-nitro-benzonitrilo (3,1 g, 44 % de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,56 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H).

Se añadió hierro en polvo (6,3 g, 112 mmol) a una mezcla de 3-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-5-nitro-benzonitrilo (3,1 g, 11,2 mol) en ácido acético (100 ml) y la reacción se agitó a TA durante 6 h. Se añadió agua (200 ml) y la mezcla se neutralizó a pH 7 con solución saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron (Na_2SO_4), se concentraron al vacío y se purificaron sobre gel de sílice para dar 3-amino-5-(5-cloropiridin-3-iloxi)benzonitrilo (1,92 g, 71 % de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,53 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 8,44 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,80 (t, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 6,72 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 6,56 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 5,92 (s, 2 H); MS (ESI) m/z : 246,2 [$M + H$] $^+$.

Ejemplo A33: se disolvieron 3,5-dinitro-benzonitrilo (3 g, 16 mmol), 6-metilpiridin-3-ol (1,7 g, 16 mmol) y K_2CO_3 (4,3 g, 31 mmol) en DMF y se calentaron a 110 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron (Na_2SO_4), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 3-(6-metilpiridin-3-iloxi)-5-nitrobenzonitrilo (3 g, 76 % de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, $DMSO$) δ 8,50 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,59-7,56 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 7,38-7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 1,98 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 256,3 [$M+H$] $^+$.

Una mezcla de 3-(6-metilpiridin-3-iloxi)-5-nitrobenzonitrilo (3 g, 0,012 mol) y hierro en polvo en ácido acético (200 ml) se agitó a TA durante 6 h. Se añadió H_2O y la mezcla se ajustó a pH 7 con solución saturada de Na_2CO_3 . La fase

acuosa se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron (MgSO_4), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 3-amino-5-(6-metilpiridin-3-iloxi)benzonitrilo (2 g, 76 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,25 (s, 1 H), 7,42 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 7,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 5,78 (s, 2 H), 2,49 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 226,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **Ejemplo A34:** se añadió 3,5-dinitrobenzonitrilo (1,50 g, 7,77 mmol) a una suspensión de piridin-3-ol (739 mg, 7,77 mmol) y carbonato potásico (10,7 g, 77,7 mmol) en DMF (15 ml), la mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante una noche. Después de enfriar a TA la reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con bicarbonato sódico saturado (50 ml) y solución salina saturada (50 ml), se secó (Na_2SO_4), se concentró al vacío y se purificó por cromatografía (columna Si-40, acetato de etilo/hexanos) para dar un sólido de color amarillo claro identificado como 3-nitro-5-(piridin-3-iloxi)benzonitrilo (1,31 g, 69 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 242,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Una solución de 3-nitro-5-(piridin-3-iloxi)benzonitrilo (1,31 g, 9,42 mmol) y cloruro de estaño(II) deshidratado (6,13 g, 27,2 mmol) en etanol (20 ml) se calentó a 70 °C durante 2 h. Después de enfriar a TA, la reacción se vertió en hielo/agua (100 ml). La mezcla acuosa se basificó (pH $\approx$ 8) con hidróxido sódico, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró a través de papel para retirar la mayoría de las sales. Esta solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para dar un sólido de color amarillo claro identificado como 3-amino-5-(piridin-3-iloxi)benzonitrilo (660 mg, 57 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 212,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo A35: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo A3**, se combinaron 3-amino-4-fluorofenol (491 mg, 3,86 mmol) y 4-cloropirimidin-2-amina (500 mg, 3,86 mmol) para dar 4-(3-amino-4-fluorofenoxi)pirimidin-2-amina (509 mg, 59 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 221,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo A36: una solución de 1,3-difluoro-2-metilbenceno (15 g, 0,12 mol) en H_2SO_4 (100 ml) se trató gota a gota con HNO_3 (65 %, 11,4 g, 0,12 mol) a -10 °C. La mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 30 min. La mezcla se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para dar 1,3-difluoro-2-metil-4-nitrobenceno (16 g, 78 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (m, 1 H), 6,8-7,1 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H).

Se combinaron 1,3-difluoro-2-metil-4-nitrobenceno (16 g, 0,092 mol), alcohol bencílico (10 g, 0,092 mol) y K_2CO_3 (25,3 g, 0,18 mol) en DMF (250 ml) y se calentaron a 100 °C durante una noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron (Na_2SO_4), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 1-benciloxi-3-fluoro-2-metil-4-nitrobenceno (8 g, 33 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,04 (t, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,30-7,46 (m, 5 H), 7,08 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 2,13 (s, 3 H).

Se combinaron 1-benciloxi-3-fluoro-2-metil-4-nitrobenceno (8 g, 0,031 mol) y Pd al 10 %-C (1 g) en metanol (100 ml) y la mezcla se agitó en una atmósfera de H_2 (1 atm) durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar 4-amino-3-fluoro-2-metilfenol (4,2 g, 96 % de rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (s, 1 H), 6,42 (t, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,28 (s, 2 H), 1,96 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 142,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Se añadió *tert*-butóxido potásico (3,5 g, 0,031 mol) a una solución de 4-amino-3-fluoro-2-metilfenol (4,2 g, 0,03 mol) en DMAc y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a TA. A esta mezcla se añadió una solución de 2,4-dicloropiridina (4,38 g, 0,03 mol) en DMAc y la mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se filtró a través de gel de sílice, lavando con EtOAc. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 4-(2-cloropiridin-4-iloxi)-2-fluoro-3-metilbencenamina (3,2 g, 42 % de rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,21 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 6,81 (dd, $J = 5,6, 2,4$ Hz, 1 H), 6,67 (m, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 1,91 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 253,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Se combinaron 4-(2-cloropiridin-4-iloxi)-2-fluoro-3-metilbencenamina (1,0 g, 3,3 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1 g, 4,8 mmol), Na_2CO_3 (0,84 g, 6,6 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,25 g, 0,2 mmol) en DME (75 ml) y agua (25 ml). La mezcla se roció con nitrógeno durante 15 min y se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para dar 2-fluoro-3-metil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)anilina (0,74 g, 75 % de rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,27 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 6,63 (m, 2 H), 6,45 (dd, $J = 5,6, 2,4$ Hz, 1 H), 5,06 (s, 2H), 3,82 (s, 3 H), 1,95 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 299,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo A37: una solución de 1,2,3-trifluoro-4-nitro-benceno (30 g, 0,17 mol) y alcohol bencílico (18,4 g, 0,17 mol) en DMF (300 ml) se trató con K_2CO_3 (35 g, 0,25 mol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 8 h. Se añadió agua (300 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron (MgSO_4), se concentraron al vacío y se cromatografiaron sobre gel de sílice para dar 1-benciloxi-2,3-difluoro-4-nitrobenceno (16 g, 36 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,06

(m, 1 H), 7,49-7,30 (m, 6 H), 5,37 (s, 2 H).

Una mezcla de 1-benciloxi-2,3-difluoro-4-nitrobenzoceno (14 g, 52,8 mmol) y Pd/C (10 %, 1,4 g) en MeOH (200 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (30 psi, 207 kPa) durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 4-amino-2,3-difluoro-fenol (7 g, 92 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,05 (s, 1 H), 6,45 (t, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,34 (t, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,67 (s, 2 H).

Usando un procedimiento análogo al **Ejemplo A2**, se combinaron 4-amino-2,3-difluorofenol (6 g, 41,4 mmol), *terc*-butóxido potásico (4,9 g, 43,5 mmol) y 2,4-dicloropiridina (6,1 g, 41,4 mmol) para proporcionar 4-(2-cloro-piridin-4-iloxi)-2,3-difluorofenilamina (7 g, 66 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,27 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 6,95 (m, 1 H), 6,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 5,60 (s, 2 H).

Ejemplo A38: una solución del **Ejemplo A37** (2 g, 7,8 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,6 g, 7,8 mmol) y Na₂CO₃ (1,65 mg, 15,6 mmol) en DME (12 ml) y H₂O (4 ml) se roció con nitrógeno durante 20 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (450 mg, 0,4 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 70 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se suspendió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó (MgSO₄), se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2,3-difluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-iloxi] fenilamina (1,3 g, 55 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,40 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 6,96 (t, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,70-6,67 (m, 2 H), 5,62 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 303,2 [M+H]⁺.

Ejemplo A39: se combinaron el **Ejemplo A23** (2,0 g, 8,4 mmol) y 4-metoxibencilamina (50 ml) en una bomba de acero y se calentaron a 160 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar N-(4-metoxibencil)-4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piridin-2-amina (1,0 g, 35 % de rendimiento).

Una solución de N-(4-metoxibencil)-4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piridin-2-amina (500 mg, 1,47 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se trató con nitrato de amonio y cerio(IV) (1,64 g, 2,99 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con agua, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piridin-2-amina (250 mg, 77 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,73 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 6,88 (dd, *J* = 9,0, 2,0 Hz, 1 H), 6,80 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 6,68 (m, 1 H), 6,06 (dd, *J* = 4,5, 1,8 Hz, 1 H), 5,84 (s, 2 H), 5,75 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 5,08 (s, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 220,3 (M+H⁺).

Ejemplo A40: una solución de 4-amino-2-metil-fenol (4,25 g, 34,5 mmol) en dimetilacetamida (50 ml) se desgasificó al vacío y se puso en atmósfera de argón. Se añadió *terc*-butóxido potásico (5,0 g, 44,6 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó una segunda vez y se agitó a TA en atmósfera de argón durante 30 min. Se añadió 2,4-dicloro-piridina (4,6 g, 31,3 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 4-(2-cloropiridin-4-iloxi)-3-metilbencenamina (4,5 g, 56 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,21 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 6,75-6,80 (m, 3 H), 6,45-6,50 (m, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 1,92 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 235,1 (M+H⁺).

Una solución de 4-(2-cloropiridin-4-iloxi)-3-metilbencenamina (595 mg, 2,54 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-4H-pirazol (790 mg, 3,80 mmol) y Cs₂CO₃ (2,53 g, 7,77 mmol) en 10 ml de DMF (10 ml) y agua (3 ml) se desgasificó al vacío y se puso en atmósfera de nitrógeno. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (295 mg, 0,26 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml) y solución salina saturada (2 x 10 ml). La parte acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (10 ml), se concentraron al vacío y se purificaron sobre gel de sílice para proporcionar 3-metil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)bencenamina en forma de una espuma de color amarillo pálido (627 mg, 88 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,27 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,90 (d, *J* = 0,7 Hz, 1 H), 7,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 6,74 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 6,49 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 6,46-6,40 (m, 2 H), 5,02 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 1,94 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 281,2 (M+H⁺).

Ejemplo A41: se combinaron 4-cloro-2-metilsulfanil-pirimidina (1,4 g, 8,8 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2,0 g, 10,3 mmol), Na₂CO₃ (2,8 g, 26,4) y Pd(PPh₃)₄ (500 mg, 0,43 mmol) en un disolvente que consistía en tolueno/EtOH/H₂O (4/4/1, 20 ml). La mezcla se desgasificó aplicando vacío y rellenando de nuevo el espacio de cabecera con argón. La mezcla de reacción se calentó durante una noche a 100 °C. La parte insoluble se filtró y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 2-(metiltio)-4-(1H-pirazol-4-il)pirimidina (1,2 g, 71 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,05 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 2,51 (s, 3 H).

A una solución de 2-(metiltio)-4-(1H-pirazol-4-il)pirimidina (200 mg, 1 mmol) en diclorometano (3 ml) y H₂O (1 ml) se añadió cloruro de 4-metoxibencilo (200 mg, 1,28 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante una noche. La fase orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada y se concentró al vacío para dar 4-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-2-(metiltio)pirimidina en bruto. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,58 (s, 1 H), 8,50 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,40 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 3,72 (s, 3 H),

2,51 (s, 3 H); MS (ESI) m/z: 313 (M+H⁺).

A una solución de 4-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-2-(metiltio)pirimidina (200 mg, 0,64 mmol) en diclorometano se añadió m-CPBA (220 mg, 1,28 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas a TA. Se añadió agua, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada y se concentraron al vacío. El residuo se combinó con 3-amino-4-fluorofenol (165 mg, 1,28 mmol) y K₂CO₃ (176 mg, 1,28 mmol) en DMF (5 ml) y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante una noche. Después de filtración y concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 5-(4-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-iloxi)-2-fluorobencenamina (210 mg, 84 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,50 (s, 1 H), 8,44 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,42 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 6,98 (t, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 6,52 (dd, *J* = 2,7, 8,7 Hz, 1 H), 6,28 (m, 1 H), 5,30 (s a, 2 H), 5,26 (s, 2 H), 3,72 (s, 3 H); MS (ESI) m/z: 392,2 (M+H⁺).

A una solución de 5-(4-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-iloxi)-2-fluorobencenamina (50 mg, 0,13 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió TFA (0,3 ml) a 0 °C y la reacción se agitó a TA durante 12 h. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se lavó con éter y se trató con solución saturada de amoníaco. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 5-(4-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-iloxi)-2-fluorobencenamina (15 mg, 43 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,44 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,23 (s a, 2 H), 7,40 (d, *J* = 5,4, 1H), 7,02 (dd, *J* = 10,8, 8,7 Hz, 1 H), 6,73 (dd, *J* = 2,7, 7,2 Hz, 1 H), 6,50 (m, 1 H); MS (ESI) m/z: 272,2 (M+H⁺).

Ejemplo A42: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo A3**, se combinaron 3-amino-4-fluorofenol (0,127 g, 1,0 mmol) y 5-bromo-2-nitropiridina (0,203 g, 1,0 mmol) para proporcionar 2-fluoro-5-(6-nitropiridin-3-iloxi)bencenamina (0,098 g, 39 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,36 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,53 (dd, *J* = 7,6, 3,2 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,48 (s, 2H); MS (ESI) m/z: 250,0 (M+H⁺).

Ejemplo B1: a una solución en agitación de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de bencilo (0,991 g, 2,52 mmol, 1,00 equiv.) en THF (10 ml) y H₂O (2,5 ml) se añadió NaIO₄ (1,62 g, 7,56 mmol, 3,00 equiv.). La suspensión resultante se agitó a 25 °C durante 30 min y a continuación se trató con HCl 3 M (1,68 ml, 5,04 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla se agitó durante 2,5 h. El sobrenadante se separó por decantación de los sólidos, aclarando con THF. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (2 x), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar ácido 2-(benciloxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilborónico en bruto (0,640 g, 82 % de rendimiento) en forma de una espuma que se usó como tal en la siguiente reacción. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,68-7,58 (m, 2H), 7,45-7,29 (m, 6H), 7,17 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,62-4,56 (m a, 2H), 3,65 (s a, 2H), 2,86 (t, 2H, *J* = 5,60 Hz); MS (ESI) m/z: 312,0 (M+H⁺).

A una suspensión en agitación de ácido 2-(benciloxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilborónico (0,640 g, 2,06 mmol, 1,00 equiv.) y MS de 4 Å (0,64 g) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió piridina (0,168 ml, 2,06 mmol, 1,00 equiv.) seguido de 3-*t*-butil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,404 g, 2,06 mmol, 1,00 equiv.) y Cu(OAc)₂ (0,374 g, 2,06 mmol, 1,00 equiv.). La mezcla de color azul-verde resultante se agitó a 25 °C. Después de 40 h, la mezcla se diluyó con H₂O y se separó por decantación de los tamices moleculares. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con H₂O (2 x). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con CH₂Cl₂ (1 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos) para proporcionar 6-(3-*t*-butil-5-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-1-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de bencilo (0,46 g, 48 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,41-7,28 (m, 5H), 7,24-7,20 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,67 (m a, 2H), 4,17 (c, 2H, *J* = 7,2 Hz), 3,66 (s a, 2H), 2,86 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 1,29 (s, 9H), 1,18 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz); MS (ESI) m/z: 462,3 (M+H⁺).

A una solución en agitación de 6-(3-*t*-butil-5-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-1-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de bencilo (0,160 g, 0,347 mmol) en 1:1:1 de THF/EtOH/H₂O (3 ml) a 22 °C se añadió LiOH·H₂O (0,0727 g, 1,73 mmol). Después de 3 h, la reacción completada se acidificó (pH 2-3) con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (2 x), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para proporcionar ácido 1-(2-(benciloxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-3-*t*-butil-1H-pirazol-5-carboxílico (0,16 g, 106 % de rendimiento) en forma de un aceite que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,41-7,31 (m, 5H), 7,328-7,20 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,65 (m a, 2H), 3,66 (s a, 2H), 2,86 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 1,29 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 434,2 (M+H⁺).

Ejemplo B2: se combinaron 3-*t*-butil-1-(2-(trifluorometilsulfoniloxi)quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (véase el documento de Patente WO 2006/071940A2, 0,380 g, 0,806 mmol), MeNH₂·HCl (0,109 g, 1,61 mmol) y Et₃N (0,449 ml, 3,22 mmol) en DMF (8 ml) y se agitaron a TA durante una noche. Se añadieron porciones adicionales de MeNH₂·HCl (0,109 g, 1,61 mmol) y Et₃N (0,449 ml, 3,22 mmol) y la reacción se agitó durante un periodo adicional de 4 h a TA y 3 h a 60 °C. La reacción completada se diluyó con solución salina saturada y se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron con solución salina saturada, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 3-*terc*-butil-1-(2-(metilamino)quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (240 mg, 85 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,90 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,17 (c, *J* = 4,8 Hz, 1H),

6,98 (s, 1H), 6,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,16 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 2,92 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 1,32 (s, 9H), 1,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z : 353,2 ($M+H^+$).

Se añadió LiOH·H₂O (0,143 g, 3,40 mmol) a una solución de 3-*terc*-butil-1-(2-(metilamino)quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,240 g, 0,68 mmol) en una mezcla de agua/THF/EtOH (1:1:1, 9 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA, se diluyó con HCl 3 M y se extrajo con EtOAc y THF. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para obtener ácido 3-*terc*-butil-1-(2-(metilamino)quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (0,22 g, 100 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,90 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,88 (s a, 1H), 6,79 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,92 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 1,31 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 325,2 ($M + H^+$).

Ejemplo B3: una solución de anhídrido triflico (42,8 g, 0,15 mol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se añadió gota a gota a una solución a 0 °C de 6-hidroquinolina (20,00 g, 0,138 mol) y piridina (23 g, 0,277 mol) en CH₂Cl₂ (500 ml). El baño de refrigeración se retiró y la solución resultante se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (3 x 300 ml) y la fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para proporcionar trifluorometanosulfonato de quinolin-6-ilo en bruto (40 g, >100 % de rendimiento) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,00 (d, 1 H, $J = 2,8$ Hz), 8,50 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 8,21 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,80 (m, 1 H), 7,64 (m, 1 H); MS (ESI) m/z : 277,9 ($M+H^+$).

A una suspensión de trifluorometanosulfonato de quinolin-6-ilo (40 g, 0,14 mol), benzofenona hidrazona (35,6 g, 0,18 mol), carbonato de cesio (74 g, 0,23 mol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (2,5 g, 4,5 mmol) en tolueno desgasificado (1 l) se añadió acetato de paladio (0,013 g, 0,058 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 16 h, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 1-(difenilmetilen)-2-(quinolin-6-il)hidrazina (32 g, 68,6 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,22 (s, 1 H), 8,58 (t, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 8,13 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 7,80 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 7,61 (d, $J = 3,9$ Hz, 1 H), 7,59-7,51 (m, 4 H), 7,50 (d, $J = 3,6$ Hz, 2 H), 7,33-7,39 (m, 6 H); MS (ESI) m/z : 324 ($M+H^+$).

Una solución de 1-(difenilmetilen)-2-(quinolin-6-il)hidrazina (32 g, 99 mmol) y 4,4-dimetil-3-oxo-pentanonitrilo (26 g, 0,15 mol) en etanol (500 ml) se trató con HCl conc. (80 ml, 12 N, 0,96 mol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío y el residuo se lavó con Et₂O para retirar la difenilcetona. El producto en bruto se disolvió en EtOAc y se neutralizó (pH 8) con solución saturada de Na₂CO₃. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 5-*terc*-butil-2-quinolin-6-il-2H-pirazol-3-ilamina (23 g, 87 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,86 (m, 1 H), 8,39 (d, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 8,11-8,02 (m, 3 H), 7,54 (m, 1 H), 5,46 (s, 1 H), 5,42 (s a, 2 H), 1,23 (s, 9 H); MS (ESI) m/z : 267,2 ($M+H^+$).

A una solución fría (-10 °C) de 5-*terc*-butil-2-quinolin-6-il-2H-pirazol-3-ilamina (8,00 g, 30 mmol) en 100 ml de CH₂Cl₂ se añadieron piridina (8,0 ml, 99 mmol) y DMAP (100 mg), seguido de una solución de cloroformiato de tricloroetilo (8,9 ml, 42 mmol) en 30 ml de CH₂Cl₂ durante un periodo de 20 minutos. Después de agitar durante 1 hora, se añadió agua (100 ml), la agitación continuó durante 10 minutos más y se separó la fase orgánica. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó y el residuo de color pardo obtenido después de la retirada del disolvente cristalizó a partir de acetonitrilo para formar 3-*terc*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-ilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo en forma de un sólido de color blanco (8,23 g, 62 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 10,15 (s a, 1H) 8,93 (m, 1H), 8,41 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,90 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 6,4, 4,2$ Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 1,32 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 442 ($M+H^+$).

Ejemplo B4: se disolvió ácido quinolin-6-ilborónico (0,34 g, 2,0 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) y piridina (1 ml) con MS (activados, 4 Å) y se agitaron a TA durante 6 horas. Se añadieron 3-*terc*-butil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,39 g, 2,0 mmol) y acetato de cobre(II) (0,36 g, 2,0 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 3 días abierta al aire. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite®, el filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener 3-*terc*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,21 g, 33 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 324,0 ($M+H^+$).

Se añadió hidróxido de litio (62 mg, 2,6 mmol) a una solución de 3-*terc*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,21 g, 0,65 mmol) en dioxano-H₂O-EtOH (1:1:1, 6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. La solución se concentró y el residuo se disolvió en H₂O (2 ml). Se añadió HCl 3 M y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se secó al vacío para obtener ácido 3-*terc*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (0,18 g, 94 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,96 (dd, $J = 2,0, 4,0$ Hz, 1H), 8,47 (dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,82 (dd, $J = 2,8, 9,2$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 4,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 1,33 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 296,0 ($M+H^+$).

Ejemplo B5: se trató clorhidrato de éster de etilo del ácido [3-(5-amino-3-t-butil-pirazol-1-il)naftalen-1-il]acético (véase el documento de Patente WO 2006/071940, 1,60 g, 4,55 mmol) con amoniaco en metanol (7 M, 13 ml, 91 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente durante 6 días. El disolvente se

retiró al vacío y el residuo se cromatografió para proporcionar 2-(3-(5-amino-3-*terc*-butil-1H-pirazol-1-il)naftalen-1-il)acetamida (610 mg, 41 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 323,3 ($M+H^+$).

A una mezcla de bicarbonato sódico saturado (20 ml), acetato de etilo (20 ml) y 2-(3-(5-amino-3-*terc*-butil-1H-pirazol-1-il)naftalen-1-il)acetamida (300 mg, 0,931 mmol) se añadió Troc-Cl (296 mg, 1,40 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y la fase orgánica se separó, se lavó con ácido cítrico al 5 % (30 ml) y solución salina saturada (30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar un sólido que se trituró con acetato de etilo y se filtró para proporcionar 1-(4-(2-amino-2-oxoetil)naftalen-2-il)-3-*terc*-butil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo (241 mg, 52 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 499,0 ($M+H^+$).

Ejemplo B6: a una suspensión en agitación de 5-(5-amino-3-*terc*-butil-1H-pirazol-1-il)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (véase el documento de Patente WO 2006/071940A2, 0,250 g, 0,70 mmol) y Troc-Cl (0,10 ml, 0,74 mmol) en EtOAc (7 ml) a TA se añadió $NaHCO_3$ sat. (2,9 ml, 2,1 mmol). Después de 3 h, la reacción completada se diluyó con hexanos (35 ml) y se filtró. El sólido se aclaró bien con hexanos y se secó para proporcionar 5-(3-*terc*-butil-5-((2,2,2-tricloroetoxi)carbonil)-1H-pirazol-1-il)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,36 g, 97 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 532,0 ($M+H^+$).

Ejemplo B7: a una solución en agitación de 6-(5-amino-3-*t*-butil-1H-pirazol-1-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *t*-butilo (véase el documento de Patente WO 2006/071940A2, 0,075 g, 0,20 mmol) y Troc-Cl (0,028 ml, 0,21 mmol) en EtOAc (2 ml) se añadió $NaHCO_3$ sat. (0,82 ml, 0,61 mmol). La solución bifásica resultante se agitó a TA durante una noche. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (1 x), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío para dar 6-(3-*t*-butil-5-((2,2,2-tricloroetoxi)carbonil)-1H-pirazol-1-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *t*-butilo en bruto (0,110 g, 100 % de rendimiento). RMN 1H (DMSO- d_6) δ 9,93 (s a, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 6,83-6,80 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,52 (s a, 2H), 3,57-3,53 (m, 2H), 2,82-2,79 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,27 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 545,0 ($M+H^+$).

Ejemplo B8: una solución de 5-(5-amino-3-*terc*-butil-1H-pirazol-1-il)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (véase el documento de Patente WO 2006/071940A2, 0,64 g, 1,80 mmol) en EtOAc (6 ml) se trató con NaOH ac. 1 M (2,7 ml). A la mezcla de reacción bifásica en agitación a 0 °C se añadió cloroformiato de isopropenilo (0,26 ml) gota a gota durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a TA. La reacción se diluyó con EtOAc (20 ml). La fase orgánica se lavó con H_2O (2 x 10 ml) y solución salina saturada (10 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró para proporcionar 5-(3-*terc*-butil-5-((prop-1-en-2-iloxi)carbonilamino)-1H-pirazol-1-il)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,69 g, 87 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo claro. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 9,77 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 9, 2$ Hz 1H), 6,34 (s, 1H), 4,7 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,67 (s, 9H), 1,30 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 440,2 ($M+H^+$).

Ejemplo B9: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo B3**, se combinaron 6-(2-(difenilmetil)hidrazinil)quinolina (4,0 g, 12,3 mmol) y 4-metil-3-oxo-pentanonitrilo (1,5 g, 13,5 mmol) para proporcionar 3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-amina. (1,1 g, 36 % de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,93 (dd, $J = 4,4, 1,6$ Hz, 1 H), 8,21-8,18 (m, 2 H), 8,05-8,02 (m, 2 H), 7,44 (dd, $J = 8,4, 4,4$ Hz, 1 H), 5,56 (s, 1 H), 3,85 (s a, 2 H), 2,97 (m, 1 H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H); MS (ESI) m/z : 253,2 ($M+H^+$).

Usando un procedimiento análogo al **Ejemplo B3** se convirtió 3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-amina (0,378 g, 1,5 mmol) en 3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-ilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,391 g, 61 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 427,0 ($M+H^+$).

Ejemplo B10: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo B3**, se combinaron 6-(2-(difenilmetil)hidrazinil)quinolina (4,0 g, 12,3 mmol) y 3-oxo-pentanonitrilo (1,3 g, 1,1 equiv.) para producir 5-etil-2-quinolin-6-il-2H-pirazol-3-ilamina (2,5 g, 85 % de rendimiento). RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,87 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1 H), 8,39 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,06-8,03 (m, 2 H), 7,54 (dd, $J = 8,4, 1,2$ Hz, 1 H), 5,46 (s a, 2 H), 5,40 (s, 1 H), 2,49 (c, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 1,16 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z : 239,2 ($M+H^+$).

Usando un procedimiento análogo al **Ejemplo B3**, se convirtió 5-etil-2-quinolin-6-il-2H-pirazol-3-ilamina (0,378 g, 1,5 mmol) en 3-etil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-ilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,287 g, 41 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI) m/z : 413,0 ($M+H^+$).

Ejemplo B11: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo B3**, se combinaron 6-(2-(difenilmetil)hidrazinil)quinolina (5,0 g, 15,5 mmol) y 4,4,4-trifluoro-3-oxo-butironitrilo (2,3 g, 16,8 mmol) para producir 2-quinolin-6-il-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-ilamina (2,3 g, 53 % de rendimiento). RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,95 (dd, $J = 1,5, 4,2$ Hz, 1 H), 8,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 8,22 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 8,14 (d, $J = 9,3$ Hz, 1 H), 7,97 (dd, $J = 2,4, 9,0$ Hz, 1 H), 7,60 (dd, $J = 7,2, 4,2$ Hz, 1 H), 5,96 (s a, 2 H), 5,85 (s, 1 H); MS (ESI) m/z : 279,2 ($M+H^+$).

Usando un procedimiento análogo al **Ejemplo B3**, se convirtió 2-quinolin-6-il-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-ilamina (0,47 g, 1,7 mmol) en 1-(quinolin-6-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-ilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,333 g, 43 %

de rendimiento). MS (ESI) m/z: 453,0 (M+H⁺).

Ejemplo B12: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo B3**, se combinaron 6-(2-(difenilmetileno)hidrazinil)quinolina (5,0 g, 15,5 mmol) y 3-ciclopentil-3-oxopropanonitrilo (3,0 g, 1,1 equiv.) para producir 3-ciclopentil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-amina (2,3 g, 53 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,87 (m, 1 H), 8,38 (dd, *J* = 1,5, 8,4 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1H), 8,04-8,02 (m, 2 H), 7,55 (dd, *J* = 4,2, 8,1 Hz, 1 H), 5,41 (s a, 2 H), 5,38 (s, 1 H), 2,90 (m, 1 H), 1,85-1,96 (m, 2 H), 1,53-1,70 (m, 6 H); MS (ESI) m/z: 279,3 (M+H⁺).

Usando un procedimiento análogo al **Ejemplo B3**, se convirtió 3-ciclopentil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-amina (0,418 g, 1,5 mmol) en 3-ciclopentil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-ilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,394 g, 58 % de rendimiento). MS (ESI) m/z: 453,0 (M+H⁺).

Ejemplo B13: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo B3**, se combinaron 6-(2-(difenilmetileno)hidrazinil)quinolina (4,0 g, 12,3 mmol) y 3-ciclobutil-3-oxopropionitrilo (1,7 g, 1,1 equiv.) para proporcionar 5-ciclobutil-2-quinolin-6-il-2H-pirazol-3-ilamina (1,3 g, 40 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,92 (dd, *J* = 4,5, 1,2 Hz, 1H), 8,16-8,20 (m, 2 H), 8,00-8,04 (m, 2 H), 7,43 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1 H), 5,64 (s, 1 H), 3,83 (s a, 2 H), 3,53 (m, 1 H), 2,40-2,20 (m, 4 H), 2,08-1,92 (m, 2 H); MS (ESI) m/z: 265,1 (M+H⁺).

Usando un procedimiento análogo al **Ejemplo B3**, se convirtió 5-ciclobutil-2-quinolin-6-il-2H-pirazol-3-ilamina (0,396 g, 1,5 mmol) en 3-ciclobutil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-ilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,412 g, 63 % de rendimiento). MS (ESI) m/z: 439,0 (M+H⁺).

Ejemplo B14: una mezcla desgasificada de 5-cloro-2-yodobenzoato de etilo (0,621 g, 2,00 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,116 mg, 0,1 mmol), ácido quinolin-6-ilborónico (0,381 g, 2,2 mmol), K₂CO₃ (0,553 g, 4,0 mmol), dimetoxietano (20 ml), y agua (5 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo se diluyó con NH₄Cl sat. (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía para proporcionar 5-cloro-2-(quinolin-6-il)benzoato de etilo (0,244 g, 39 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI) m/z: 312,0 (M+H⁺).

A una solución en agitación de 5-cloro-2-(quinolin-6-il)benzoato de etilo (0,244 g, 0,78 mmol) en 1:1:1 de THF/EtOH/H₂O (21 ml) a TA se añadió LiOH-H₂O (0,164 g, 3,91 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con H₂O (10 ml). La solución acuosa se acidificó a pH ~4 con HCl 3 M y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (20 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron para proporcionar ácido 5-cloro-2-(quinolin-6-il)benzoico (0,201 g, 91 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 284,0 (M+H⁺).

A una solución en agitación de ácido 5-cloro-2-(quinolin-6-il)benzoico (0,201 g, 0,708 mmol) y TEA (0,148 ml, 1,06 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) a TA, se añadió DPPA (0,191 ml, 0,244 mmol). Después de agitar durante 30 min a TA, se añadió 2,2,2-tricloroetanol (0,680 ml, 7,08 mmol) y la reacción se agitó con calentamiento a 100 °C durante 2 h. La reacción completada se diluyó con solución salina saturada (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido cítrico al 5 % (10 ml), NaHCO₃ sat. (10 ml) y solución salina saturada (10 ml), se secaron (MgSO₄), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía para proporcionar 5-cloro-2-(quinolin-6-il)fenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,25 g, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 431,0 (M+H⁺).

Ejemplo B15: se preparó 4-cloro-2-(quinolin-6-il)fenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo a partir de 4-cloro-2-yodobenzoato de etilo usando un procedimiento análogo al **Ejemplo B14**. MS (ESI) m/z: 431,0 (M+H⁺).

Ejemplo B16: una mezcla de 5-nitro-1H-indazol (50 g, 0,31 mol) y Pd al 10 %/C (5,0 g) en MeOH (400 ml) se calentó en atmósfera de H₂ (30 psi, 207 kPa) durante una noche. Después de que se filtrara la mezcla, el filtrado se concentró para dar 1H-indazol-5-ilamina en forma de un sólido de color amarillo (40 g, 97 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,50 (s a, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,22 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 6,77 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 4,72 (s a, 1 H); MS (ESI) m/z: 134,2 (M+H⁺).

A una solución de 1H-indazol-5-ilamina (8,0 g, 60,1 mmol) en HCl concentrado (20 ml, 240 mmol) se añadió una solución acuosa (50 ml) de NaNO₂ (4,2 g, 60,1 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. A continuación se añadió una solución de SnCl₂·2H₂O (27 g, 120 mmol) en HCl conc. (30 ml) a 0 °C. La reacción se agitó durante un periodo adicional de 2 h a TA. Se añadió una solución de 4-metil-3-oxo-pentanitrilo (8,0 g, 1,1 equiv.) en etanol (50 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 2-(1H-indazol-5-il)-5-isopropil-2H-pirazol-3-ilamina (8,5 g, 59 % de rendimiento, dos etapas). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) 8,09 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,57 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 7,51 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 5,31 (s, 1H), 5,12 (s, 2 H), 2,74 (m, 1 H), 1,15 (d, *J* = 5,1 Hz, 6 H); MS (ESI) m/z: 242,3 (M+H⁺).

Una solución en agitación de 2-(1H-indazol-5-il)-5-isopropil-2H-pirazol-3-ilamina (8,0 g, 33 mmol) en dioxano

(80 ml)/10 % NaOH (30 ml) se trató con (Boc)₂O (8,6 g, 39,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h y a continuación se extrajo con DCM (3 x 100 ml). La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar éster de *tert*-butilo del ácido 5-(5-amino-3-isopropil-pirazol-1-il)-indazol-1-carboxílico (6,8 g, 47 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,43 (s, 1 H), 8,10 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 8,00 (s a, 1 H), 7,82 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 5,36 (s, 1 H), 5,29 (s a, 2 H), 2,76 (m, 1 H), 1,64 (s, 9 H), 1,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 6 H). MS (ESI) *m/z*: 442,2 (M+H⁺).

Una solución de 5-(5-amino-3-isopropil-1H-pirazol-1-il)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,50 g) en EtOAc (15 ml) se trató con NaOH 1 M ac. (6,8 ml). A la mezcla bifásica de reacción en agitación a 0 °C se añadió gota a gota cloroformiato de isopropenilo (0,64 ml) durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con H₂O (2 x 30 ml) y solución salina saturada (30 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró para proporcionar 5-(3-isopropil-5-((prop-1-en-2-iloxi)carbonilamino)-1H-pirazol-1-il)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,90 g, 99 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 425,8 (M+H⁺).

Ejemplo B17: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo B16**, se combinaron 1H-indazol-5-ilamina (5,0 g, 37,5 mmol) y 3-oxo-pentanonitrilo (4,0 g, 1,1 equiv.) y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para dar 5-etil-2-(1H-indazol-5-il)-2H-pirazol-3-ilamina (5,2 g, 61 % de rendimiento, dos etapas). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,04 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,57 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 7,50 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 5,30 (s, 1 H), 5,13 (s a, 2 H), 2,47 (c, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 1,14 (t, *J* = 6,9 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 228,3 (M+H⁺).

Usando un procedimiento análogo al **Ejemplo B16**, se convirtió 5-etil-2-(1H-indazol-5-il)-2H-pirazol-3-ilamina (5,0 g, 22 mmol) en éster de *tert*-butilo del ácido 5-(5-amino-3-etil-pirazol-1-il)-indazol-1-carboxílico (3,0 g, 42 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,42 (s, 1 H), 8,09 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,81 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 5,35 (s, 1 H), 5,29 (s a, 2 H), 2,44

Se convirtió 5-(5-amino-3-etil-1H-pirazol-1-il)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,50 g) en 5-(3-etil-5-((prop-1-en-2-iloxi)carbonilamino)-1H-pirazol-1-il)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,55 g, 88 % de rendimiento) usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 16**. MS (ESI) *m/z*: 412,3 (M+H⁺).

Ejemplo B18: una solución de N-benzhidriliden-N'-quinolin-6-il-hidrazina (32 g, 0,099 mol) en EtOH (500 ml) se trató con HCl conc. (80 ml, 0,96 mmol). Después de agitar durante 10 min, se añadió éster de etilo del ácido 5,5-dimetil-2,4-dioxo-hexanoico (26 g, 0,15 mol), y la mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. La reacción se concentró al vacío para dar un residuo que se lavó con Et₂O para proporcionar clorhidrato de 5-*tert*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (40 g, 0,11 mol, 112 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 324,1 (M+H⁺).

Una suspensión de clorhidrato de 5-*tert*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (32 g, 0,089 mol) en THF (300 ml) se trató con LiOH acuoso (2 N, 100 ml, 0,20 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 40 °C durante 3 horas. La reacción se concentró a presión reducida y la fase acuosa remanente se lavó con EtOAc. La fase acuosa se acidificó a pH 3 y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter frío y se secó al vacío para proporcionar ácido 5-*tert*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-3-carboxílico (21 g, 71 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,03 (m, 1 H), 8,50 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 8,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 8,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,79 (dd, *J* = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H), 7,67 (dd, *J* = 8,4, 4,4 Hz, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 1,17 (s, 9H); MS (ESI) *m/z*: 296,3 (M+H⁺).

Ejemplo B19: se añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (502 mg, 7,27 mmol) en H₂O (8 ml) a una mezcla bien agitada a 0 °C de 2-metilquinolin-6-amina (1,00 g, 6,32 mmol) en HCl conc. (10 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió dihidrato de cloruro de estaño(II) (6,13 g, 27,2 mmol) en HCl conc. (8 ml) y la agitación continuó a 0 °C durante 1 h y a continuación a TA durante 2 h. Se añadieron etanol (60 ml) y 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (1,03 g, 8,22 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción completada se concentró al vacío y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La mezcla se enfrió en un baño de hielo/agua y se basificó (pH ~8) con hidróxido sódico sólido. La solución se filtró a través de Celite, y la torta de filtro se lavó con agua (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄), y se concentró para producir una espuma. La espuma se agitó en éter (50 ml) y se dejó reposar durante varias horas. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para producir 3-*tert*-butil-1-(2-metilquinolin-6-il)-1H-pirazol-5-amina (428 mg, 24 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 281,2 (M+H⁺).

Una solución de 3-*tert*-butil-1-(2-metilquinolin-6-il)-1H-pirazol-5-amina (420 mg, 1,50 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se trató con piridina (592 mg, 7,49 mmol) y TROC-Cl (333 mg, 1,57 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 h, a continuación se lavó con ácido cítrico al 5 % (2 x 20 ml), NaHCO₃ saturado ac. (20 ml) y solución salina saturada (20 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar una mezcla de 3-*tert*-butil-1-(2-metilquinolin-6-il)-1H-pirazol-5-ilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo (73 % de rendimiento) contaminado con un 16 % del bis-Troc aducto. La mezcla se usó sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z*: 456,5 (M+H⁺).

Ejemplo B20: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo B4**, se combinaron ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-ilborónico (0,200 g, 1,23 mmol) y 3-*tert*-butil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,267 g, 1,36 mmol) para proporcionar

3-*tert*-butil-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,0355 g, 9 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI) m/z : 313,2 ($M+H^+$).

Usando un procedimiento análogo al **Ejemplo B4**, se convirtió 3-*tert*-butil-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,071 g, 0,23 mmol) en ácido 3-*tert*-butil-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (0,0643 g, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z : 285,0 ($M+H^+$).

Ejemplo B21: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo B4**, se combinaron ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-ilborónico (0,500 g, 3,09 mmol) y 3-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,619 g, 3,40 mmol) para proporcionar 3-isopropil-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,098 g, 11 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI) m/z : 299,3 ($M+H^+$).

Usando un procedimiento análogo al **Ejemplo B4**, se convirtió 3-isopropil-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,098 g, 0,33 mmol) en ácido 3-isopropil-1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (0,087 g, 98 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z : 271,0 ($M+H^+$).

Ejemplo B22: a una suspensión en agitación de 6-aminobenzotiazol (0,500 g, 3,33 mmol) en HCl conc. (5 ml) a 0-5 °C se añadió una solución de $NaNO_2$ (0,276 g, 3,99 mmol) en H_2O (5 ml). La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 75 min hasta que se obtuvo una solución transparente de color amarillo. A continuación, se añadió a esto una solución de $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (2,76 g, 13,3 mmol) en HCl conc. (5 ml). Después de completar la adición, la suspensión se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron 4-metil-3-oxopentanitrilo (0,444 g, 3,99 mmol) y EtOH (50 ml) y la reacción se agitó con calentamiento a 75 °C. Después de 18 h, la reacción completada se enfrió a TA y se concentró hasta un residuo acuoso. Esto se enfrió exhaustivamente en hielo y se hizo fuertemente básico (pH 12-13) mediante la adición de NaOH 6 M. Mientras aún estaba fría, la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (2 x) y solución salina saturada (1 x), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron para proporcionar 1-(benzo[d]tiazol-6-il)-3-isopropil-1H-pirazol-5-amina en bruto (0,8 g, 93 % de rendimiento) en forma de un aceite que se usó como tal en la siguiente reacción. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,36 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 8,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 2,4$ y 8,8 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,33 (s a, 2H), 2,76 (septuplete, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,17 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z : 259,0 ($M+H^+$).

A una solución en agitación de 1-(benzo[d]tiazol-6-il)-3-isopropil-1H-pirazol-5-amina (0,80 g, 3,1 mmol) y piridina (0,51 ml, 6,2 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) a TA se añadió Troc-Cl (0,51 ml, 3,7 mmol). Después de 2 h, la reacción completada se lavó con $CuSO_4$ al 10 % (2 x), H_2O (1 x) y solución salina saturada (1 x), se secó ($MgSO_4$), se evaporó y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/hexanos) para proporcionar 1-(benzo[d]tiazol-6-il)-3-isopropil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,31 g, 23 % de rendimiento) en forma de un aceite. MS (ESI) m/z : 433,0 ($M+H^+$), 435,0 ($M+2+H^+$).

Ejemplo B23: se agitó 1-metil-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol (preparado como se describe en el documento de Patente WO 2005/092899; 1,14 g, 6,43 mmol) en EtOH (50 ml) en atmósfera de H_2 (1 atm) a TA en presencia de Pd al 10 %/C (50 % en peso en H_2O , 1,37 g, 0,643 mmol). Después de 18 h, la reacción completada se filtró sobre Celite, aclarando con EtOH. Los filtrados combinados se concentraron para proporcionar 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-amina en bruto (1,02 g, 108 % de rendimiento) en forma de un aceite de color naranja oscuro que se usó como tal en la siguiente reacción. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,87 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,59 (dd, $J = 2,0$ y 8,4 Hz, 1H), 4,73 (s a, 2H), 3,69 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 148,0 ($M+H^+$).

Usando un procedimiento análogo al **Ejemplo B22**, se combinaron 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-amina (0,50 g, 3,4 mmol), $NaNO_2$ (0,28 g, 4,1 mmol), $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (2,8 g, 14 mmol) y 4-metil-3-oxopentanitrilo (0,45 g, 4,1 mmol) para proporcionar 3-isopropil-1-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-pirazol-5-amina en bruto (0,63 g, 73 % de rendimiento) en forma de una espuma que se usó como tal en la siguiente reacción. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,22 (s, 1H), 7,72 (dd, $J = 0,40$ y 1,2 Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 0,40$ y 8,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 2,0$ y 8,4 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,08 (s a, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,75 (septuplete, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,16 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z : 250,0 ($M+H^+$).

Usando un procedimiento análogo al **Ejemplo B22**, se convirtió 3-isopropil-1-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-pirazol-5-amina (0,63 g, 2,5 mmol) en 3-isopropil-1-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-pirazol-5-ilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,5 g, 47 % de rendimiento) y se aisló en forma de un aceite. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,86 (s a, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,67 (s a, 1H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 2,0$ y 8,4 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,90 (septuplete, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,22 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z : 430,0 ($M+H^+$), 432,0 ($M+2+H^+$).

Ejemplo B24: a una solución en agitación de ácido 1-(2-(benciloxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-3-*tert*-butil-1H-pirazol-5-carboxílico del **Ejemplo B1** (0,320 g, 0,738 mmol, 1,0 equiv.) y TEA (0,118 ml, 0,849 mmol, 1,15 equiv.) en 1,4-dioxano (7,5 ml) a 20 °C se añadió DPPA (0,183 ml, 0,849 mmol, 1,15 equiv.). Después de 30 min, se añadió 2,2,2-tricloroetanol (1,0 ml, 10,4 mmol, 14 equiv.) y la reacción se agitó con calentamiento a 100 °C. Después de 4 h, la reacción completada se diluyó con solución salina saturada y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido cítrico al 5 % (1 x), $NaHCO_3$ sat. (1 x) y solución salina

saturada (1 x), se secaron (MgSO_4), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 6-(3-*terc*-butil-5-((2,2,2-tricloroetoxi)carbonil)amino-1H-pirazol-1-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de bencilo (0,260 g, 61 % de rendimiento) en forma de un aceite. MS (ESI) m/z : 579,0 ($\text{M}+\text{H}^+$), 581,0 ($\text{M}+2+\text{H}^+$).

Ejemplo B25: usando el procedimiento del Ejemplo B26, se combinaron 3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-amina del **Ejemplo B9** (1,00 g, 4,0 mmol), bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 7,9 ml, 7,9 mmol) y cloroformiato de isopropenilo (0,48 ml, 4,4 mmol) para proporcionar 3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-ilcarbamato de prop-1-en-2-ilo (0,85 g, 65 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 337,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo B26: una solución de 5-*terc*-butil-2-quinolin-6-il-2H-pirazol-3-ilamina del **Ejemplo B3** (1,00 g, 3,8 mmol) en THF (20 ml) se enfrió a -78°C y se trató con bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 7,5 ml, 7,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 30 min. Se añadió cloroformiato de isopropenilo (0,45 ml, 0,41 mmol) y la agitación continuó a -78°C durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó a -78°C con HCl ac. (2 N, 4 ml, 8 mmol), se calentó a TA y se repartió entre agua (200 ml) y EtOAc (200 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada, se secó (MgSO_4), se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 3-*terc*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-ilcarbamato de prop-1-en-2-ilo (0,5 g, 38 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 351,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo B27: se disolvió ácido 4-fluoro-3-nitrofenilborónico (0,9 g, 4,9 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y piridina (1 ml) con MS (activados, 4 Å) y se secó durante 6 horas. Una mezcla de ácido 4-fluoro-3-nitrofenilborónico, 3-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 4,9 mmol), acetato de cobre(II) (0,88 g, 4,9 mmol) y tamices moleculares (activados, 4 Å, en polvo) se agitó a TA durante 7 días abierta al aire. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener 1-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de *terc*-butilo (0,74 g, 44 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 350,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

A una solución de 1-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de *terc*-butilo (0,74 g, 2,1 mmol) en THF/agua (12 ml) se añadieron LiOH (300 mg, 13 mmol) y H_2O_2 (30 % en peso, 0,96 ml). La mezcla de reacción se calentó durante una noche a 60°C . Se añadió solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ hasta que el ensayo de peróxido (papel de almidón-yoduro) resultó negativo. Se añadió ácido acético hasta que el pH fue 4-5. La solución se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó (MgSO_4), se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para obtener 1-(4-hidroxi-3-nitrofenil)-3-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de *terc*-butilo (0,27 g, 37 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 348,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

A una solución de 1-(4-hidroxi-3-nitrofenil)-3-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de *terc*-butilo (0,27 g, 0,78 mmol) en acetato de etilo/metanol (1:1, 10 ml) se añadió paladio sobre carbono (30 mg) y la mezcla se hidrógeno (50 psi, 345 kPa) durante una noche en un equipo Parr. La solución se filtró y se lavó con metanol. El filtrado combinado se concentró para proporcionar 1-(3-amino-4-hidroxifenil)-3-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de *terc*-butilo. El 1-(3-amino-4-hidroxifenil)-3-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de *terc*-butilo en bruto se trató con TFA al 25 % en CH_2Cl_2 (2 ml) y se agitó durante una noche a TA. El disolvente se evaporó para obtener ácido 1-(benzo[d]oxazol-5-il)-3-*terc*-butil-1H-pirazol-5-carboxílico. A una solución de ácido 1-(benzo[d]oxazol-5-il)-3-*terc*-butil-1H-pirazol-5-carboxílico en xilenos (3 ml) se añadió ortoformiato de trietilo (0,16 ml, 0,96 mmol) y una cantidad catalítica de PPTS. La mezcla de reacción se calentó a 140°C durante 4 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se trató con cloruro de metileno con agitación durante 1 hora. El sólido resultante se filtró y se lavó con cloruro de metileno para obtener ácido 1-(benzo[d]oxazol-5-il)-3-isopropil-1H-pirazol-5-carboxílico (0,1 g, 45 % de rendimiento: tres etapas). MS (ESI) m/z : 272,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo B28: se pusieron en tolueno (8 ml) 1-(difenilmetil)hidrazina (1,00 g, 5,10 mmol), acetato de paladio (10,4 mg, 0,0464 mmol) y 2-(difenilfosfino)-1-(2-(difenilfosfino)naftalen-1-il)naftaleno (44 mg, 0,0696 mmol) y la reacción se agitó a 100°C en atmósfera de Ar durante 5 min y a continuación se enfrió a TA. A esta solución de color púrpura oscuro se añadieron 6-bromoquinoxalina (970 mg, 4,64 mmol), t-butoxido sódico (624 mg, 6,50 mmol) y tolueno (2 ml). La reacción se puso en atmósfera de Ar y se calentó a 100°C durante 5 h, se enfrió a TA y se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con éter (50 ml) y agua (30 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite. El lecho se lavó con éter (20 ml) y agua (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (50 ml), se secaron (Na_2SO_4), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía (acetato de etilo/hexanos) para dar 1-(difenilmetil)-2-(quinoxalin-6-il)hidrazina (305 mg, 20 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo vivo. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,35-7,41 (m, 5 H), 7,51-7,53 (m, 2 H), 7,58-7,65 (m, 3 H), 7,75 (s, 1 H), 7,89 (s, 2 H), 8,61 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 9,60 (s, 1 H); MS (ESI) m/z : 325,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Se pusieron en etanol (10 ml) 1-(difenilmetil)-2-(quinoxalin-6-il)hidrazina (300 mg, 0,925 mmol), pivaloilacetoniitrilo (156 mg, 1,25 mmol) e hidrato de ácido p-toluenosulfónico (704 mg, 3,70 mmol). La reacción se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. La reacción se enfrió a TA, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y bicarbonato sódico saturado (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con NaOH 1 N (30 ml) y solución salina saturada (30 ml), se secó (Na_2SO_4), se concentró al vacío y se purificó por cromatografía (columna Si-25, acetato de etilo/hexanos) para dar una espuma de color canela, identificada como 3-*terc*-butil-1-(quinoxalin-6-il)-1H-pirazol-5-amina (57 mg, 23 %

de rendimiento). MS (ESI) m/z: 268,2 (M+H⁺).

Ejemplo B29: a una solución de fenetilamina (60,5 g, 0,5 mol) y Na₂CO₃ (63,6 g, 0,6 mol) en EtOAc/H₂O (800 ml, 4:1) se añadió gota a gota clorofornato de etilo, (65,1 g, 0,6 mol) a 0 °C durante un periodo de 1 h. La mezcla se calentó a TA y se agitó durante un periodo adicional de 1 h. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y solución salina saturada, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía ultrarrápida para proporcionar fenetilcarbamato de etilo (90,2 g). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32-7,18 (m, 5 H), 4,73 (s a, 1H), 4,14-4,08 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,44-3,43 (m, 2H), 2,83-2,79 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,26-1,21 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Una suspensión de fenetilcarbamato de etilo (77,2 g, 40 mmol) en ácido polifosfórico (300 ml) se calentó a 140-160 °C y se agitó durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se vertió cuidadosamente en hielo-H₂O y se agitó durante 1 h. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, K₂CO₃ al 5 % y solución salina saturada, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (24 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91 (s a, 1H), 7,83 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,33-7,25 (m, 2H), 3,37-3,32 (m, 2H), 2,87 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

A una mezcla enfriada en un baño de hielo-sal de HNO₃ conc. y H₂SO₄ conc. (200 ml, 1:1) se añadió gota a gota 4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (15 g, 0,102 mol) durante 15 min. Después de agitar durante 2 h, la mezcla resultante se vertió en hielo-H₂O y se agitó durante 30 min. El precipitado se filtró, se lavó con H₂O, y se secó en aire para proporcionar 7-nitro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (13 g). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,44-3,39 (m, 2H), 3,04 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

Una suspensión de 7-nitro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (11,6 g, 60 mmol) y Pd al 10 %/C (1,2 g.) en MeOH se agitó durante una noche a TA en atmósfera de H₂ (40 psi, 276 kPa). La mezcla se filtró a través de Celite® y se lavó con MeOH. El filtrado se evaporó al vacío para proporcionar 8,2 g de 7-amino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona, que se usó sin purificación adicional.

A una suspensión de 7-amino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (8,1 g, 50 mmol) en HCl conc. (100 ml) en un baño de hielo-H₂O se añadió gota a gota una solución de NaNO₂ (3,45 g, 50 mmol) en H₂O a una velocidad tal que la mezcla de reacción nunca aumentó por encima de 5 °C. Se añadió gota a gota una solución de SnCl₂·2H₂O (22,5 g, 0,1 mol) en HCl conc. (150 ml) después de 30 min. La mezcla resultante se agitó durante otras 2 h a 0 °C. El precipitado se recogió por succión, y se lavó con éter para proporcionar 7-hidrazino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (8,3 g), que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Una mezcla de 7-hidrazino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (8,0 g, 37,6 mmol) y 4,4-dimetil-3-oxo-pentanonitrilo (5,64 g, 45 mmol) en EtOH (100 ml) y HCl conc. (10 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después de la retirada del disolvente, el residuo se lavó con éter para proporcionar clorhidrato de 7-(5-amino-3-t-butil-pirazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido de color amarillo (11,5 g, 96 % de rendimiento), que se usó sin purificación adicional.

A una solución de clorhidrato de 7-(5-amino-3-t-butil-pirazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,5 g, 1,76 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) se añadieron piridina (0,22 ml) y clorofornato de tricloroetilo (0,27 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante una noche a TA. LCMS mostró que la reacción no era completa. Se añadieron piridina (0,25 ml) y TROC-Cl (0,25 ml) y a continuación la mezcla se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, la fase orgánica se lavó con HCl 3 M y solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se añadió hexano. El sólido se filtró para obtener 3-*terc*-butil-1-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1H-pirazol-5-ilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,46 g, 57 % de rendimiento). MS (ESI) m/z: 458,0 (M+H⁺).

Ejemplo B30: a una solución de clorhidrato de 7-(5-amino-3-t-butil-pirazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona del **Ejemplo B29** (20 g, 0,070 mol) en THF (400 ml) se añadió LAH (15 g, 0,395 mol) en porciones a 0-5 °C. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche, seguido de la adición de solución al 10 % de NaOH. Después de agitar durante 1 h a TA, se añadió Boc₂O (23 g, 0,106 mol) y la solución se agitó durante una noche. Después de la filtración, el filtrado se concentró para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en fase inversa para dar éster de t-butilo del ácido 7-(5-amino-3-t-butil-pirazol-1-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (12 g, 75 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,32 (s, 1H), 7,29 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,52 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,17 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 371 (M+H⁺).

A una solución en agitación de 7-(5-amino-3-*terc*-butil-1H-pirazol-1-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (0,50 g, 1,35 mmol) y TROC-Cl (0,19 ml, 1,38 mmol) en EtOAc (15 ml) se añadió NaHCO₃ sat. (2,75 ml, 2,02 mmol). En la mezcla bifásica resultante se agitó a TA durante 5 h. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. (1 x) y solución salina saturada (1 x), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para obtener

7-(3-*terc*-butil-5-((2,2,2-tricloroetoxi)carbonil)-1H-pirazol-1-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (0,69 g, 94 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 545,0 (M+H⁺).

Ejemplo 1: una solución del **Ejemplo B3** (7,0 g, 15,8 mmol), el **Ejemplo A2** (4,14 g, 15,8 mmol) y DIEA (4,5 g, 34,9 mmol) en DMSO (70 ml) se calentó en un baño de aceite a 70 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (500 ml), se agitó durante una noche y los sólidos se separaron por filtración. La cristalización sucesiva del producto en bruto en tolueno y acetona proporcionó 1-(3-*terc*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)urea en forma de un sólido cristalino de color blanco (4,06 g, 46 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,90 (m, 2H), 8,79 (m, 1H), 8,52 (m, 2H), 8,2 (m, 3H), 7,96 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,30 (dd, *J* = 3, 12 Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,05 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 2,80 (d, *J* = 5 Hz), 1,32 (s, 9H); MS (ESI) *m/z*: 554 (M+H⁺). La base libre se trató con HCl 0,1 M para proporcionar la sal de diclorhidrato 1-(3-*terc*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)urea en forma de un sólido esponjoso de color amarillo pálido (2,40 g). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,56 (s, 1H), 9,26 (m, 2H), 9,10 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,85 (m, 1H), 8,55 (m, 2H), 8,46 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1H), 8,11 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 8,03 (dd, dd, *J* = 9, 2 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 3, 12 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 3, 6 Hz, 1H), 7,04 (d a, *J* = 7 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 2,80 (d, *J* = 4,5 Hz), 1,33 (s, 9H).

Ejemplo2: se combinaron el **Ejemplo B1** (142 mg, 0,33 mmol) y Et₃N (0,15 ml, 0,72 mmol) en dioxano (3 ml). Se añadió DPPA (0,13 ml, 0,59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 90 min. Se añadió el **Ejemplo A2** (94 mg, 0,36 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 95 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 6-(3-*terc*-butil-5-(3-(2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)ureido)-1H-pirazol-1-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de bencilo (95 mg, 42 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,00 (s a, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,79 (c, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 8,52 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 8,20 (t, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,40-7,28 (m, 10 H), 7,17 (dd, *J* = 5,6, 2,8 Hz, 1 H), 7,05 (m, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,66 (m, 2 H), 3,68 (m, 2 H), 2,91 (t, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 2,79 (d, *J* = 4,8 Hz, 3 H), 1,27 (s, 9H); MS (ESI) *m/z*: 692,2 (M+H⁺).

Una solución de 6-(3-*terc*-butil-5-(3-(2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)ureido)-1H-pirazol-1-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de bencilo (93 mg, 0,13 mmol) en metanol (3 ml) se trató con Pd al 10 %/C (50 % húmedo, 74 mg, 0,03 mmol) y ácido fórmico (88 %, 0,60 ml, 14 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 90 min y se filtró a través de Celite, lavando con metanol. El filtrado se concentró al vacío y se purificó sobre gel de sílice para proporcionar 1-(3-*terc*-butil-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)urea (42 mg, 56 % de rendimiento). El producto se trató con HCl acuoso (0,1 M, 0,75 ml) para proporcionar clorhidrato de 1-(3-*terc*-butil-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)urea. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,38 (s a, 2 H), 9,10 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 9,05 (s, 1 H), 8,80 (m, 1 H), 8,53 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 8,15 (t, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,46-7,34 (m, 4 H), 7,32 (dd, *J* = 11,6, 2,8 Hz, 1 H), 7,18 (m, 1 H), 7,05 (m, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 4,33 (s a, 2 H), 3,40 (2 H oscurecidos por H₂O), 3,09 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 2,79 (d, *J* = 5,0 Hz, 3 H), 1,28 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z*: 558,3 (M+H⁺).

Ejemplo 3: usando el método general A, se combinaron el **Ejemplo B4** (80 mg, 0,27 mmol), el **Ejemplo A1** (0,18 g, 0,68 mmol), trietilamina (30 mg, 0,30 mmol) y DPPA (82 mg, 0,30 mmol) para producir 1-(3-*terc*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)urea que se trató con HCl 3 M/EtOAc para obtener su sal de HCl (125 mg, 78 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,79 (m a, 1H), 9,16 (m a, 1H), 9,05 (m a, 1H), 8,93 (m a, 1H), 8,79 (m a, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,42 (m a, 1H), 8,33 (m a, 1H), 8,22 (m a, 1H), 7,91 (m a, 1H), 7,68 (dd, *J* = 2,4, y 14,4 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,19 (m a, 1H), 6,49 (s, 1H), 2,79 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 1,31 (s, 9H); MS (ESI) *m/z*: 554,2 (M+H⁺).

Ejemplo 4: a una solución del **Ejemplo B8** (0,132 g, 0,30 mmol) en THF (1,0 ml) se añadieron el **Ejemplo A2** (0,083 g, 0,315 mmol) y 1-metil pirrolidina (2,6 mg, 0,03 mmol). La mezcla se calentó a 55 °C durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en MeOH (4,5 ml), a lo que se añadió HCl 3 M/EtOAc (1,3 ml, 3,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante una noche, seguido de calentamiento a 55 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, se diluyó con NaHCO₃ sat. (7 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat. (7 ml), H₂O (7 ml) y solución salina saturada (7 ml), se secaron (MgSO₄), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía para proporcionar 1-(3-*terc*-butil-1-(1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)urea (80 mg, 49 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. Este se convirtió en la correspondiente sal de HCl por reacción con HCl (4,0 M en dioxano, 1,0 equiv.). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,17 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,99 (m, 1H), 8,56 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,23-8,18 (m, 2H), 7,96 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 11,6, 2,8 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 6,0, 3,0 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 2,81 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 1,30 (s, 9H); MS (ESI) *m/z*: 543,2 (M+H⁺).

Ejemplo 5: usando el método general A, se combinaron el **Ejemplo B4** (80 mg, 0,27 mmol) y el **Ejemplo A6** (99 mg, 0,38 mmol) para proporcionar 1-(3-*terc*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-metil-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)urea (149 mg, 99 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,08 (s, 1 H), 8,97 (dd, *J* = 4,1, 1,2 Hz, 1 H), 8,77 (c, *J* = 4,6 Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,51-8,48 (m, 2 H), 8,20-8,16 (m, 2 H), 7,97 (d, *J* = 8,9, 2,0 Hz, 1 H), 7,63 (dd, *J* = 8,5, 4,2 Hz, 1 H), 7,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 7,32 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1 H), 7,27 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H),

7,08 (m, 1 H), 7,06 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 2,78 (d, $J = 4,6$ Hz, 3 H), 2,04 (s, 3 H), 1,33 (s, 9 H); MS (ESI) m/z : 550,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 6: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo B3** (0,19 g, 0,43 mmol) y el **Ejemplo A7** (0,11 g, 0,43 mmol) para proporcionar clorhidrato de 1-(3-*terc*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(2-carbamoilpiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)urea (0,160 g, 64 % de rendimiento). RMN 1H (DMSO- d_6) δ 9,55 (s, 1H), 9,27-9,24 (m, 2H), 9,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,56-8,54 (m, 2H), 8,46 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J = 9,6$, 2,4 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,13 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 8,4$, 5,2 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 11,6$, 2,4 Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 6,0$, 2,8 Hz, 1H), 7,05 (dc, $J = 8,8$, 1,2 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 1,33 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 540,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 7: se combinaron el **Ejemplo B3** (0,12 g, 0,27 mmol), el **Ejemplo A9** (63 mg, 0,27 mmol) y DIEA (77 mg, 0,60 mmol) en DMSO (1 ml) y se calentaron durante una noche a 50-55 °C. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), se secó ($MgSO_4$), se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener 1-(3-*terc*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(metilamino)piridin-4-iloxi)fenil)urea. El sólido se trató con HCl 0,100 M (2 equiv.) para obtener clorhidrato de 1-(3-*terc*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(metilamino)piridin-4-iloxi)fenil)urea (52 mg, 32 % de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,23 (s a, 1H), 9,17 (s a, 1H), 9,06 (m a, 1H), 8,66 (m a, 1H), 8,53 (s a, 1H), 8,0-8,3 (m, 4H), 7,92 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,35 (dd, $J = 2,8$, y 11,6 Hz, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,62 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,18 (s a, 1H), 2,88 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 1,32 (s, 9H); LC-MS (EI) m/z : 526,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 8: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo B6** (0,178 g, 0,335 mmol), el **Ejemplo A10** (0,0840 g, 0,352 mmol) y DIEA (0,0701 ml, 0,402 mmol), se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/hexanos) y se purificaron una segunda vez por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/ CH_2Cl_2) para proporcionar 5-(3-*t*-butil-5-(3-(5-(5-cloropiridin-3-iloxi)-2-fluorofenil)ureido)-1H-pirazol-1-il)-1H-indazol-1-carboxilato de *t*-butilo (0,0486 g, 23 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN 1H (400 MHz, acetona- d_6) δ 8,52 (d a, 1H, $J = 2,8$ Hz), 8,46 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 8,35-8,32 (m, 2H), 8,24 (dt, 1H, $J = 0,8$ y 8,8 Hz), 8,18 (dd, 1H, $J = 2,8$ y 6,8 Hz), 7,22 (dd, 1H, $J = 8,8$ y 10,8 Hz), 6,81 (ddd, 1H, $J = 3,2$, 4,0 y 8,8 Hz), 1,73 (s, 9H), 1,34 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 620,2 ($M+H^+$).

Se combinaron el material de la etapa previa (0,0486 g, 0,078 mmol) y HCl 4 M en dioxano (5,0 ml) a TA. Se añadió un poco de MeOH para dar una solución homogénea. La mezcla se calentó durante una noche a 40 °C. La reacción completada se concentró al vacío, se disolvió en MeCN/ H_2O , se congeló y se liofilizó para proporcionar 1-(3-*t*-butil-1-(1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(5-(5-cloropiridin-3-iloxi)-2-fluorofenil)urea (0,0475 g, 103 % de rendimiento) en forma de la sal de bis-HCl. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,14 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,43-8,42 (m, 1H), 8,34-8,33 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,88-7,87 (m, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,60-7,59 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 6,81-6,77 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 1,27 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 520,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 9: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo B7** (0,300 g, 0,550 mmol), el **Ejemplo A10** (0,138 g, 0,577 mmol) y DIEA (0,115 ml, 0,659 mmol) y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/hexanos) para proporcionar 6-(3-*terc*-butil-5-(3-(5-(5-cloropiridin-3-iloxi)-2-fluorofenil)ureido)-1H-pirazol-1-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (0,090 g, 26 % de rendimiento) en forma de una película. RMN 1H (400 MHz, acetona- d_6) δ 8,50 (s a, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,35-8,32 (m, 2H), 8,19-8,16 (m, 1H), 7,47-7,46 (m, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 6,83-6,79 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,63 (s a, 2H), 3,68-3,65 (m, 2H), 2,89-2,86 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,32 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 635,2 ($M+H^+$).

Se combinaron el material de la reacción previa (0,090 g, 0,14 mmol, 1,00 equiv.) y HCl 4 M en dioxano (5,00 ml) a 22 °C. Se añadió un poco de MeOH se añadió para hacer la mezcla homogénea. Después de 2,5 h, la reacción completada se concentró al vacío, se disolvió en MeCN/ H_2O , se congeló y se liofilizó para proporcionar 1-(3-*terc*-butil-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(5-(5-cloropiridin-3-iloxi)-2-fluorofenil)urea (76 mg, 89 % de rendimiento) en forma de la sal de bis-HCl. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,51 (s a, 2H), 9,26 (s a, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,42-8,41 (m, 1H), 8,33-8,32 (m, 1H), 7,95-7,92 (m, 1H), 7,60-7,59 (m, 1H), 7,42-7,29 (m, 4H), 6,82-6,78 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,32-4,30 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,10-3,06 (m, 2H), 1,26 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 535,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 10: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo B9** (0,150 g, 0,351 mmol) y el **Ejemplo A2** (0,101 g, 0,386 mmol) para proporcionar clorhidrato de 1-(2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea (0,126 g, 62 % de rendimiento). RMN 1H (DMSO- d_6) δ 9,36 (s, 1H), 9,18-9,15 (m, 2H), 8,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,85-8,80 (m, 1H), 8,53 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 9,2$, 2,4 Hz, 1H), 8,14 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,4$, 4,8 Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 11,6$, 2,8 Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 5,6$, 2,8 Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 8,8$, 2,0 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,79 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 1,28 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z : 540,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 11: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo B10** (0,15 g, 0,363 mmol) y el **Ejemplo A2** (0,100 g, 0,38 mmol) para proporcionar clorhidrato de 1-(3-etil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)urea (0,120 g, 58 % de rendimiento). RMN 1H (DMSO- d_6) δ 9,42 (s, 1H), 9,21-9,18 (m, 2H), 8,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,87-8,82 (m, 1H), 8,53 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H),

8,38 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J = 9,2$, 1,6 Hz, 1H), 8,14 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J = 8,0$, 4,8 Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 12,0$, 2,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 5,2$, 2,0 Hz, 1H), 7,05 (dt, $J = 8,8$, 1,6 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 2,79 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 2,64 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 526,2 ($M+H^+$).

- 5 **Ejemplo 12:** usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo B3** (0,195 g, 0,441 mmol), el **Ejemplo A10** (0,111 g, 0,464 mmol) y DIEA (0,0923 ml, 0,530 mmol) y se purificaron en primer lugar por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/hexanos) y a continuación por cromatografía en fase inversa (MeCN (c/TFA al 0,1 %)/ H₂O (c/TFA al 0,1 %)) para proporcionar una solución acuosa de la sal de TFA del producto deseado. El residuo acuoso se trató con NaHCO₃ sat. (pH 8) y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos
10 combinados se lavaron con solución salina saturada (1 x), se secaron (MgSO₄), y se evaporaron para proporcionar el producto (0,0258 g, 11 % de rendimiento) en forma de la base libre. La base libre se trató con HCl 0,1 N valorado (0,97 ml, 2,0 equiv.) para proporcionar 1-(3-*t*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(5-(5-cloropiridin-3-iloxi)-2-fluorofenil)urea (0,0262 g, 10 % de rendimiento) en forma de la sal de bis-HCl. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,33 (s, 1H), 9,22-9,21 (m, 1H), 9,14-9,13 (m, 1H), 8,83-8,81 (m, 1H), 8,42-8,41 (m, 1H), 8,36 (s a, 1H), 8,33-8,29 (m, 2H),
15 8,15-8,12 (m, 1H), 7,94-7,91 (m, 1H), 7,88-7,84 (m, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 6,82-6,78 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 1,30 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 531,0 ($M+H^+$).

- Ejemplo 13:** usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo B3** (100 mg, 0,226 mmol), DIEA (73 mg, 0,566 mmol) y el **Ejemplo A18** (63 mg, 0,25 mmol) para producir clorhidrato de 1-(3-*terc*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-5-(2-(metiltio)pirimidin-4-iloxi)fenil)urea (61 mg, 50 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,30 (s, 9H), 2,50 (s, 3H), 6,47 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,86-6,90 (m, 1H), 7,29-7,34 (m, 1H),
20 7,92-7,98 (m, 2H), 8,20-8,23 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 9,19-9,20 (m, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,46 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 544,2 ($M+H^+$).

- 25 **Ejemplo 14:** usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo B3** (0,10 g, 0,23 mmol), el **Ejemplo A12** (53 mg, 0,23 mmol) y DIEA (64 mg, 0,50 mmol) y se purificó por cromatografía en columna en fase inversa para obtener sal de TFA de 1-(3-*terc*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-5-(6-(hidroximetil)piridin-3-iloxi)fenil)urea. El residuo se disolvió en HCl 3 M y se evaporó conjuntamente con alcohol isopropílico (3 x). Se
30 añadió EtOAc al residuo y el sólido se filtró, se lavó con EtOAc, y se secó al vacío para obtener sal de HCl de 1-(3-*terc*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-5-(6-(hidroximetil)piridin-3-iloxi)fenil)urea (40 mg, 34 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,15 (m a, 1H), 9,05 (m a, 1H), 8,63 (m a, 1H), 8,32 (m a, 1H), 8,23 (m a, 2H), 8,03 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,73 (m a, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,28 (dd, $J = 9,2$, 12,4 Hz, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,60 (m, 2H), 1,30 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 527,2 ($M+H^+$).

- 35 **Ejemplo 15:** usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo B9** (0,120 g, 0,281 mmol) y el **Ejemplo A7** (0,0763 g, 0,309 mmol) para proporcionar clorhidrato de 1-(4-(2-carbamoilpiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea (0,101 g, 65 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,23 (s, 1H), 9,11-9,08 (m, 2H), 8,77 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 8,53 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 8,29 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,18-8,11 (m, 3H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 11,6$, 2,4 Hz, 1H), 7,20
40 (dd, $J = 6,0$, 2,4 Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 9,6$, 2,8 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 526,2 ($M+H^+$).

- Ejemplo 16:** usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo B3** (85 mg, 0,19 mmol), el **Ejemplo A13** (42 mg, 0,19 mmol) y DIEA (55 mg, 0,42 mmol) en DMSO (1 ml) y se calentaron durante una noche a 50-55 °C. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), se secó (MgSO₄), se concentró al
45 vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1-(3-*terc*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenil)urea. El producto se trató con solución ac. 0,10 M de HCl para obtener sal de HCl de 1-(3-*terc*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenil)urea (56 mg, 52 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,38 (s a, 1H), 9,27 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 9,11 (dd, $J = 1,6$, y 4,8 Hz, 1H), 8,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H),
50 8,11 (dd, $J = 2,4$, y 9,2 Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 3,2$, y 6,8 Hz, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 9,2$, 10,8 Hz, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,30 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 511,2 ($M+H^+$).

- Ejemplo 17:** usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo B9** (213 mg, 0,50 mmol), el **Ejemplo A6** (145 mg, 0,56 mmol) y DIEA (0,09 ml, 0,517 mmol) en DMF (2 ml) para proporcionar 1-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-metil-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)urea (194 mg, 73 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,07 (s, 1 H), 8,97 (dd, $J = 4,2$, 1,8 Hz, 1 H), 8,76 (c, $J = 4,9$ Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H),
55 8,51-8,48 (m, 2 H), 8,19-8,16 (m, 2 H), 7,97 (dd, $J = 9,0$, 2,4 Hz, 1 H), 7,63 (dd, $J = 8,3$, 4,2 Hz, 1 H), 7,45 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,33 (dd, $J = 8,9$, 2,6 Hz, 1 H), 7,28 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 7,10-7,04 (m, 2 H), 6,43 (s, 1 H), 2,95 (m, 1 H), 2,78 (d, $J = 4,9$ Hz, 3 H), 2,04 (s, 3 H), 1,28 (d, $J = 6,7$ Hz, 6 H); MS (ESI) m/z : 536,2 ($M+H^+$).

- 60 **Ejemplo 18:** se añadió mCPBA (1,07 g de ~70 %, 4,34 mmol) a una solución del **Ejemplo A18** (545 mg, 2,17 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) y la solución se agitó a TA. La mezcla se lavó con bicarbonato sódico saturado (3 x 20 ml) y solución salina saturada (30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para producir 0,65 g de una espuma de color canela, que probó ser una mezcla del sulfóxido y la sulfona, y que se usó como tal. Se puso en metilamina 2,0
65 N/THF (22 ml) la mezcla en bruto de sulfóxido/sulfona (0,61 g, 2,2 mmol) con agitación durante una noche a 40 °C. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con acetato de etilo (25 ml), se lavó con ácido cítrico al 5 % (25 ml), bicarbonato

sódico saturado (25 ml) y solución salina saturada (25 ml), se secó (Na_2SO_4), se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en fase inversa para producir sal de ácido trifluoroacético de 4-(3-amino-4-fluorofenoxi)-N-metilpirimidin-2-amina (301 mg, 60 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 235,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 Se pusieron en DMSO (2 ml) el **Ejemplo B3** (159 mg, 0,359 mmol), DIEA (139 mg, 1,08 mmol) y sal de ácido trifluoroacético de 4-(3-amino-4-fluorofenoxi)-N-metilpirimidin-2-amina (150 mg, 0,431 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante una noche, a continuación se diluyó con acetato de etilo (25 ml), se lavó con ácido cítrico al 5 % (50 ml), bicarbonato sódico saturado (50 ml) y solución salina saturada (50 ml), se secó (Na_2SO_4), se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna para producir 1-(3-*terc*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-5-(2-(metilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)urea (93 mg, 49 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 1,31 (s, 9H), 2,54-2,86 (d a, 3H), 6,46 (s, 1H), 6,57-6,61 (m a, 1H), 6,91-6,93 (m a, 1H), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,94-8,05 (m, 2H), 8,23-8,33 (m, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,98 (d, 1H), 9,19-9,21 (m, 1H), 9,43-9,47 (m a, 1H), 9,68-9,73 (m a, 1H); MS (ESI) m/z : 527,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15 **Ejemplo 19:** usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo B9** (85 mg, 0,20 mmol), el **Ejemplo A9** (46 mg, 0,20 mmol) y DIEA (57 mg, 0,44 mmol) en DMSO (1 ml) para obtener 1-(2-fluoro-4-(2-(metilamino)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea. El producto se trató con solución ac. 0,100 M de HCl para obtener sal de HCl de 1-(2-fluoro-4-(2-(metilamino)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea (52 mg, 48 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,17 (s, 1H), 9,14 (s a, 1H), 8,98 (dd, $J = 1,2$, y 4,0 Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,42 (s a, 1H), 8,20 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J = 2,4$, y 9,2 Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 4,0$, y 8,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 2,4$, y 11,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 1,2$, y 8,8 Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,17 (s a, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,87 (d, $J = 4,4$ Hz, 3H), 1,27 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z : 512,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25 **Ejemplo 20:** usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se disolvieron el **Ejemplo B10** (0,13 g, 0,314 mmol), el **Ejemplo A7** (0,086 g, 0,346 mmol) y DIEA (0,12 ml, 0,69 mmol) en DMSO (1,5 ml) y la mezcla se calentó a 55 °C durante una noche para proporcionar 1-(4-(2-carbamoilpiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-etil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea (0,088 g, 55 % de rendimiento). Esta se convirtió en la correspondiente sal de HCl por reacción con HCl (HCl 4,0 M/dioxano, 1,0 equiv.). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,37 (s, 1H), 9,18-9,15 (m, 2H), 8,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,22-8,12 (m, 3 H), 7,91 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 12$, 2,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 5,2$, 1,4 Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 2,64 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 512,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

35 **Ejemplo 21:** usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo B3** (198 mg, 373 mmol), DIEA (121 mg, 0,933 mmol) y el **Ejemplo A21** (117 mg, 0,448 mmol) para producir 1-(3-*terc*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-5-(6-(metilcarbamoil)piridin-3-iloxi)fenil)urea (140 mg, 67 % de rendimiento) en forma de la sal de clorhidrato. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 1,30 (s, 9H), 2,81 (d, 3H), 6,45 (s, 1H), 6,81-6,83 (m, 1H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,43-7,46 (m, 1H), 7,91-8,02 (m, 3H), 8,19-8,21 (m, 1H), 8,34-8,43 (m, 3H), 8,65-8,66 (m, 1H), 8,91 (d, 1H), 9,17-9,19 (m, 1H), 9,28 (s a, 1H), 9,44 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 554,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

40 **Ejemplo 22:** usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo B14** (0,125 g, 0,291 mmol) y el **Ejemplo A7** (0,079 g, 0,320 mmol) para proporcionar clorhidrato de 1-(4-(2-carbamoilpiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(5-cloro-2-(quinolin-6-il)fenil)urea (0,070 g, 43 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,20 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 9,04 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,54-8,52 (m, 2H), 8,36 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,23 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,18-8,17 (m, 2H), 8,02 (dd, $J = 8,4$, 1,6 Hz, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,20 (dd, $J = 5,6$, 2,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 8,8$, 1,2 Hz, 1H); MS (ESI) m/z : 528,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

50 **Ejemplo 23:** usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo B9** (35 mg, 0,02 mmol), el **Ejemplo A14** (47 mg, 0,20 mmol) y DIEA en DMSO y se calentaron durante una noche a 60 °C para obtener sal de HCl de 1-(2-fluoro-4-(2-metoxipiridin-4-iloxi)fenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea (54 mg, 49 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,35 (s a, 1H), 9,13 (s a, 1H), 8,85 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,35 (dd, $J = 1,6$, y 8,4 Hz, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,29 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,31 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,29 (s, 9H), 1,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 556,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

55 **Ejemplo 24:** usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo B19** (150 mg, 0,329 mmol) y el **Ejemplo A2** (94 mg, 0,362 mmol) para proporcionar clorhidrato de 1-(3-*terc*-butil-1-(2-metilquinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)urea (113 mg, 60 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 1,33 (s, 9 H), 2,79 (d, 3 H), 3,00 (s, 3 H), 6,49 (s, 1H), 7,02-7,04 (m, 1 H), 7,19-7,20 (m, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 7,45 (s, 1H), 8,01 (d, 1 H), 8,07-8,09 (m, 1 H), 8,34-8,37 (m, 1 H), 8,50-8,57 (m, 3 H), 8,85-8,87 (m, 1 H), 9,10 (d, 1 H), 9,29 (s, 1 H), 9,61 (s, 1 H); MS (ESI) m/z : 568,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

65 **Ejemplo 25:** usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo B9** (120 mg, 0,28 mmol), el **Ejemplo A20** (80 mg, 0,29 mmol) y DIEA (110 mg, 0,84 mmol) para producir clorhidrato de 1-(2-fluoro-5-(6-(trifluorometil)piridin-3-iloxi)fenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea (62 mg, 40 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 1,25 (d, 6H), 2,93 (quint., 1H), 6,41 (s, 1H), 6,85-6,88 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,87-7,90 (m, 2H), 7,96-7,98 (m, 1H), 8,16-8,18 (m, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,87 (d,

1H), 9,15-9,16 (m, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,42 (s, 1H); MS (ESI) m/z: 551,2 (M+H⁺).

Ejemplo 26: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo B9** (0,200 g, 0,468 mmol) y el **Ejemplo A15** (0,113 g, 0,491 mmol) para proporcionar 1-(4-(2-cianopiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea (0,238 g, 100 %). MS (ESI) m/z: 508,3 (M+H⁺).

Se disolvieron 1-(4-(2-cianopiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea (0,108 g, 0,221 mmol) y N-acetilcisteína (0,072 g, 0,441 mmol) en MeOH (0,3 ml). Se añadió acetato de amonio (0,041 g, 0,0529 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C en atmósfera de N₂ durante una noche. La reacción completada se diluyó con H₂O (10 ml), se basificó con K₂CO₃, y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml) y THF (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (20 ml), se secaron (MgSO₄), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía para proporcionar 1-(4-(2-carbamidoilpiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea (0,019 g, 17 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. Este se convirtió en la correspondiente sal de HCl por reacción con HCl (HCl 4,0 M/dioxano, 1,0 equiv.). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,57 (s, 2H), 9,36-9,34 (m, 2H), 9,20 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 9,09 (dd, *J* = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 8,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,68 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,18-8,10 (m, 2H), 7,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,4, 4,8 Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,05 (dd, *J* = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 2,97-2,93 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 525,3 (M+H⁺).

Ejemplo 27: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo B7** (159 mg, 0,291 mmol), DIEA (45 mg, 0,35 mmol) y el **Ejemplo A34** (74 mg, 0,35 mmol) para dar 6-(3-*terc*-butil-5-(3-(3-ciano-5-(piridin-3-iloxi)fenil)ureido)-1H-pirazol-1-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (83 mg, 47 % de rendimiento). MS (ESI) m/z: 608,3 (M+H⁺).

Se pusieron en CH₂Cl₂ (8 ml) 6-(3-*terc*-butil-5-(3-(3-ciano-5-(piridin-3-iloxi)fenil)ureido)-1H-pirazol-1-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (83 mg, 0,14 mmol). Se hizo burbujear HCl (g) en la mezcla de reacción hasta que se saturó la solución y a continuación se agitó la solución a TA durante 4 h. La concentración al vacío proporcionó un sólido que se trituró con éter (10 ml). El sólido se recogió por filtración, se lavó con éter (2 ml) y se secó para proporcionar sal de ácido clorhídrico de 1-(3-*terc*-butil-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-ciano-5-(piridin-3-iloxi)fenil)urea (69 mg, 93 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,26 (s, 9 H), 3,06-3,09 (m, 2 H), 3,35-3,40 (m, 2 H), 4,28-4,30 (m, 2 H), 6,33 (s, 1 H), 7,23-7,24 (m, 1 H), 7,31-7,34 (m, 1 H), 7,39-7,47 (m, 4 H), 7,63-7,67 (m, 2 H), 7,77-7,78 (m, 1 H), 8,52-8,54 (m, 1 H), 8,59 (m, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 9,42-9,43 (m, 2 H), 10,16 (s, 1 H); MS (ESI) m/z: 527,2 (M+H⁺).

Ejemplo 28: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo A35** (95 mg, 0,428 mmol), DIEA (158 mg, 1,22 mmol) y el **Ejemplo B3** (180 mg, 0,407 mmol) para dar sal de clorhidrato de 1-(5-(2-aminopirimidin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-*terc*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea (102 mg, 48 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,31 (s, 9 H), 6,46 (s, 1 H), 6,65 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 6,91-6,94 (m, 1 H), 7,32-7,37 (m, 1 H), 7,91-7,94 (m, 1 H), 7,97-8,00 (m, 1 H), 8,20-8,23 (m, 1 H), 8,31-8,33 (m, 1 H), 8,36-8,39 (m, 1 H), 8,45-8,46 (m, 1 H), 8,92-8,94 (m, 1 H), 9,18 (m, 1 H), 9,45 (m, 1 H), 9,66 (s, 1 H), NH₂ ausente; MS (ESI) m/z: 513,3 (M+H⁺).

Ejemplo 29: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo B9** (0,200 g, 0,468 mmol) y el **Ejemplo A15** (0,113 g, 0,491 mmol) en presencia de DIEA (0,179 ml, 0,103 mmol) para proporcionar 1-(4-(2-cianopiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea (0,238 g, 100 %) en forma de un aceite incoloro. Se convirtió en la correspondiente sal de HCl por reacción con HCl (4,0 M en dioxano, 1,0 equiv.). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,19 (s, 1H), 9,09-9,08 (m, 2H), 8,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,16 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,0, 4,4 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 11,6, 2,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 5,6, 2,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 2,95 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 508,3 (M+H⁺).

Ejemplo 30: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo B3** (0,2 g, 0,453 mmol) y el **Ejemplo A29** (0,158 g, 0,453 mmol) en DMSO (4 ml) a 70 °C en presencia de DIEA (0,176 g, 1,36 mmol) para proporcionar 1-(3-*terc*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(2-((*terc*-butildimetilsililoxi)metil)piridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)urea (0,12 g, 43 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,02 (s a, 1H), 8,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,27 (dd, *J* = 8, 4,4 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,89 (d a, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 12, 2,5 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 1,36 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,05 (s, 6H); MS (ESI) m/z: 641,3 (M+H⁺).

Una solución de 1-(3-*terc*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(2-((*terc*-butildimetilsililoxi)metil)piridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)urea (0,12 g, 0,19 mmol) en THF (2 ml) se trató con TBAF (1,0 ml, solución 1,0 M en THF) a TA durante 1 hora. Se añadió agua (10 ml) y el sólido separado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el producto desililado 1-(3-*terc*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(hidroximetil)piridin-4-iloxi)fenil)urea en forma de un sólido de color blanco (0,090 g, 91 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,01 (s a, 1H), 8,97 (dd, *J* = 4,2, 1,6 Hz, 2H), 8,50 (d a, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 8,18 (m, 2H), 7,97 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 9, 4,4 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 12, 2,5 Hz, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,93 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 5,7, 2,5 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,40 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 1,32 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 527,2 (M+H⁺). La base

libre se convirtió en la sal de clorhidrato. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,31 (s a, 1H), 9,23 (m, 1H), 9,07 (dd, *J* = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,70 (d a, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,65 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 8,32 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 9, 2,3 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8, 4,5 Hz, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,34 (d, 2,8 Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 1,32 (s, 9H); MS (ESI) *m/z*: 527,2 (M+H⁺).

Ejemplo 31: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 4**, se combinaron el **Ejemplo B25** (0,30 g, 0,89 mmol) y el **Ejemplo A31** (0,26 g, 0,98 mmol) en presencia de N-metilpirrolidina (cantidad catalítica) para proporcionar 1-(2-fluoro-4-(2-(isopropilamino)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea (0,26 g, 54 % de rendimiento). El producto se trató con ácido metanosulfónico para proporcionar la sal de mesilato de 1-(2-fluoro-4-(2-(isopropilamino)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea (260 mg, 88 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,03 (m, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,96 (dd, *J* = 1,6, y 4,0 Hz, 1H), 8,49 (d a, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,33 (m a, 1H), 8,17 (m, 2H), 7,95 (dd, *J* = 2,8, y 9,2 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 4,4, y 8,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 2,8, y 11,6 Hz, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,61 (dd, *J* = 2,4, y 7,2 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,09 (s a, 1H), 3,81 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,13 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H); MS (ESI) *m/z*: 540,3 (M+H⁺).

Ejemplo 32: usando el método general A, se combinaron el **Ejemplo B20** (0,0643 g, 0,226 mmol) y el **Ejemplo A7** (0,168 g, 0,678 mmol) para proporcionar 1-(3-*tert*-butil-1-(H-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(2-carbamoylpiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)urea (0,071 g, 59 %) en forma de un sólido de color blanco. Se convirtió en la correspondiente sal de HCl por reacción con HCl (4,0 M en dioxano, 1,0 equiv.). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,48 (s, 1H), 9,33 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 9,13 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,17-8,09 (m, 4H), 7,72 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 12,0, 2,8 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 5,6, 2,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 9,2, 1,6 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 1,32 (s, 9H); MS (ESI) *m/z*: 529,3 (M+H⁺).

Ejemplo 33: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo B9** (100 mg, 0,23 mmol) y el **Ejemplo A12** (55 mg, 0,23 mmol) en presencia de DIEA (90 µl, 0,51 mmol) para proporcionar 1-(2-fluoro-5-(6-(hidroximetil)piridin-3-iloxi)fenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea (30 mg, 25 % de rendimiento). El producto se trató con ácido metanosulfónico para proporcionar la sal de mesilato de 1-(2-fluoro-5-(6-(hidroximetil)piridin-3-iloxi)fenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea (23 mg, 65 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,11 (s a, 1H), 9,10 (m, 1H), 9,06 (m, 1H), 8,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 2,4, y 9,2 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 2,8, y 6,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 4,8, y 8,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); MS (ESI) *m/z*: 513,3 (M+H⁺).

Ejemplo 34: usando un procedimiento análogo a la etapa 2 del **Ejemplo B19**, se combinaron el **Ejemplo A2** (1,00 g, 3,83 mmol) y carbonocloridato de 2,2,2-tricloroetilo (1,30 g, 6,12 mmol) para dar 2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoyl)piridin-4-iloxi)fenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo. MS (ESI) *m/z*: 436,0,438,0 (M+H).

Una solución de **Ejemplo B28** (57 mg, 0,213 mmol), 2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoyl)piridin-4-iloxi)fenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo (102 mg, 0,235 mmol) y DIEA (110 mg, 0,853 mmol) en DMSO (1,5 ml) se calentó a 60 °C durante una noche. A continuación se trató con una cantidad adicional 2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoyl)piridin-4-iloxi)fenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo (~200 mg), y se calentó a 60 °C durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y ácido cítrico al 5 % (20 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con bicarbonato sódico saturado (20 ml) y solución salina saturada (20 ml), se secó (Na₂SO₄), se concentró al vacío y se purificó por cromatografía (columna Si-25, MeOH/EtOAc) para proporcionar el producto impuro. La repurificación por cromatografía en fase inversa (columna C18-25, CH₃CN/H₂O) proporcionó un residuo que se trató con hidróxido sódico 1 N (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y se trataron con HCl 4 N/dioxano (0,1 ml) para proporcionar sal de ácido clorhídrico de 1-(3-*tert*-butil-1-(quinoxalin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoyl)piridin-4-iloxi)fenil)urea (14 mg, 12 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,31 (s, 9H), 2,77 (d, 3H), 6,47 (s, 1H), 7,00-7,05 (m, 1H), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 8,08-8,13 (m, 2H), 8,21-8,25 (m, 2H), 8,50 (m, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,97-9,03 (m, 3H), 9,13 (s, 1H); MS (ESI) *m/z*: 555,2 (M+H⁺).

Ejemplo 35: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo B9** (0,145 g, 0,339 mmol) y el **Ejemplo A27** (0,087 g, 0,323 mmol) en presencia de DIEA (0,124 ml, 0,710 mmol) para proporcionar 1-(4-(2-(1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea (0,112 g, 63 %) en forma de una espuma de color blanco. Se convirtió en la correspondiente sal de mesilato por reacción con MsOH (1,0 equiv.). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,10-9,03 (m, 3H), 8,63-8,52 (m, 4H), 8,26-8,20 (m, 2H), 8,03 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,78-7,70 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,27 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H); MS (ESI) *m/z*: 549,3 (M+H⁺).

Ejemplo 36: se combinaron el **Ejemplo B22** (0,310 g, 0,715 mmol), el **Ejemplo A2** (0,187 g, 0,715 mmol) y DIEA (0,274 ml, 1,57 mmol) en DMSO (3 ml) y se agitaron a 70 °C. Después de 18 h, la reacción completada se enfrió a TA, se diluyó con solución salina saturada y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (2 x), se secaron (MgSO₄), se evaporaron y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/hexanos) para proporcionar la base libre (84,1 mg, 22 % de rendimiento). La base libre obtenida de ese modo se trató con HCl 0,1 N valorado (3,1 ml, 2,0 equiv.) para proporcionar 1-(1-(benzo[d]tiazol-6-

il)-3-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)urea (45 mg) en forma de la sal de bis-HCl. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,49 (s, 1H), 9,00 (s, 2H), 8,81 (c, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 8,19 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 2,4 y 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 2,4 Hz), 7,31 (dd, *J* = 3,2 y 12,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 2,8 y 6,0 Hz, 1H), 7,06 (ddd, *J* = 1,2, 2,8 y 8,8 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 2,92 (septuplete, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,79 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 1,26 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H); MS (ESI) *m/z*: 546,3 (M+H⁺).

Ejemplo 37: se combinaron el **Ejemplo B23** (0,200 g, 0,464 mmol), el **Ejemplo A2** (0,121 g, 0,464 mmol) e i-Pr₂NEt (0,178 ml, 1,02 mmol) en DMSO (2 ml) y se agitaron con calentamiento a 70 °C. Después de 18 h, la reacción completada se enfrió a TA, se diluyó con solución salina saturada y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (2 x), se secaron (MgSO₄), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/hexanos a EtOAc a THF) para proporcionar el producto impuro. Este se purificó una segunda vez por cromatografía en fase inversa (MeCN (c/TFA al 0,1 %)/ H₂O (c/TFA al 0,1 %)) para proporcionar el producto deseado (110 mg, 36 % de rendimiento) en forma de la sal de TFA seguido de liofilización. La sal de TFA obtenida de ese modo se disolvió en THF y se agitó en un agitador orbital con resina de MP-carbonato (110 mg) durante 2 h. El sobrenadante se retiró por decantación y las perlas se lavaron con THF (2 x). Los decantados combinados se concentraron, se diluyeron con MeCN/H₂O y a continuación se trataron con HCl 0,1 N valorado (3,3 ml, 2,0 equiv.) para proporcionar 1-(2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(3-isopropil-1-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-pirazol-5-il)urea (31 mg) en forma de la sal de bis-HCl. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,46 (s a, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,76 (c a, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,11 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,8 Hz), 7,98 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 2,4 y 11,2 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 2,4 y 5,6 Hz, 1H), 7,02 (ddd, *J* = 1,2, 2,8 y 8,8 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,92 (septuplete, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,76 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); MS (ESI) *m/z*: 543,2 (M+H⁺).

Ejemplo 38: usando el método general A, se combinaron el **Ejemplo B21** (0,0054 g, 0,20 mmol) y el **Ejemplo A2** (0,16 g, 0,60 mmol) para proporcionar 1-(1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)urea (0,045 g, 43 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. Se convirtió en la correspondiente sal de mesilato por reacción con MsOH (1,0 equiv.). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,19 (m, 1H), 8,49 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 9,6, 3,0 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 8,01 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 6,0, 3,0 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 11,6, 2,8 Hz, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,33 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H); MS (ESI) *m/z*: 529,3 (M+H⁺).

Ejemplo 39: usando el método general A, se combinaron el **Ejemplo B21** (0,030 g, 0,11 mmol) y el **Ejemplo A7** (0,082 g, 0,33 mmol) para proporcionar 1-(1-(H-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(2-carbamoilpiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)urea (0,0245 g, 43 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. Se convirtió en la correspondiente sal de HCl por reacción con HCl (4,0 M en dioxano, 1,0 equiv.). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,26 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 9,6, 1,2 Hz, 1H), 8,20-8,11 (m, 3H), 7,96 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 11,6, 2,8 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,03 (m, 1H), 1,37 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); MS (ESI) *m/z*: 515,2 (M+H⁺).

Ejemplo 40: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo A39** (63 mg, 0,29 mmol) y el **Ejemplo B9** (122 mg, 0,29 mmol) para proporcionar 1-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea contaminada con 2,2,2-tricloroetanol (56 mg, 28 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,99-8,96 (m, 2 H), 8,93 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 8,49 (m, 1 H), 8,19-8,16 (m, 2 H), 8,10 (t, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,95 (dd, *J* = 9,1, 2,3 Hz, 1 H), 7,80 (d, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 7,63 (dd, *J* = 8,3, 4,0 Hz, 1 H), 7,15 (dd, *J* = 11,8, 2,8 Hz, 1 H), 6,95 (m, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 6,13 (dd, *J* = 5,9, 2,2 Hz, 1 H), 5,94 (s, 2 H), 5,82 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 2,94 (m, 1 H), 1,27 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H); MS (ESI) *m/z*: 498,2 (M+H⁺).

Una solución de la 1-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea anterior (44 mg, 0,061 mmol teóricos) y piridina (0,30 ml, 3,7 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se trató con anhídrido acético (0,040 ml, 0,39 mmol). La reacción se agitó durante 60 h y a continuación se repartió entre EtOAc y Na₂CO₃ ac. 2 M. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada. Las fases acuosas se extrajeron de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en fase inversa para proporcionar 1-(4-(2-acetamidopiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea (25 mg, 76 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,01 (s, 1 H), 8,96-8,94 (m, 2 H), 8,49 (m, 1 H), 8,18-8,11 (m, 4 H), 7,95 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 7,64-7,59 (m, 2 H), 7,21 (dd, *J* = 11,8, 2,7 Hz, 1 H), 6,98 (m, 1 H), 6,65 (dd, *J* = 5,8, 2,4 Hz, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 2,93 (m, 1 H), 2,03 (s, 3 H), 1,26 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H); MS (ESI) *m/z*: 540,3 (M+H⁺).

Ejemplo 41: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 4**, se combinaron el **Ejemplo B25** (100 mg, 0,30 mmol) y el **Ejemplo A30** (74 mg, 0,30 mmol) en presencia de N-metil pirrolidina (cantidad catalítica) para proporcionar 1-(4-(2-(etil-amino)piridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea (70 mg, 45 % de rendimiento). El producto se trató con ácido metanosulfónico para proporcionar la sal de mesilato de 1-(4-(2-(etilamino)piridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea (71 mg, 87 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,02 (m, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,97 (dd, *J* = 1,6, y 4,0 Hz, 1H), 8,49 (d a, *J*

= 8,4 Hz, 1H), 8,37 (s a, 1H), 8,17 (m, 2H), 7,95 (dd, $J = 2,4$, y 8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 4,4$, y 8,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 2,8$, y 11,6 Hz, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,61 (dd, $J = 2,0$, y 7,2 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,13 (s a, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,25 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 526,2 ($M+H^+$).

5

Ejemplo 42: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo B9** (295 mg, 0,69 mmol) y el **Ejemplo A40** (214 mg, 0,763 mmol) en DMF (3 ml) para proporcionar 1-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-metil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)urea (278 mg, 72 % de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,00 (s, 1 H), 8,94 (dd, $J = 4,2$, 1,6 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,45 (dd, $J = 8,6$, 1,0 Hz, 1 H), 8,29 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,15-8,13 (m, 2 H), 7,94 (dd, $J = 9,1$, 2,4 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,60 (dd, $J = 8,5$, 4,1 Hz, 1 H), 7,40 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 7,27 (dd, $J = 8,6$, 2,4 Hz, 1 H), 7,11 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 6,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,45 (dd, $J = 5,7$, 2,4 Hz, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 2,92 (m, 1 H), 2,05 (s, 3 H), 1,25 (d, $J = 6,9$ Hz, 6 H); MS (ESI) m/z : 559,2 ($M+H^+$).

10

Ejemplo 43: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo B3** (0,711 g, 1,66 mmol) y el **Ejemplo A28** (0,450 g, 1,58 mmol) en presencia de DIEA (0,61 ml, 3,48 mmol) para proporcionar 1-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea (0,431 g, 48 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. Se convirtió en la correspondiente sal de mesilato por reacción con MsOH (1,0 equiv.). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,08-9,04 (m, 3H), 8,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,57-8,54 (m, 2H), 8,26-8,16 (m, 4H), 8,05 (dd, $J = 9,2$, 2,4 Hz, 1H), 7,75 (c, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,37 (dd, $J = 11,6$, 2,0 Hz, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,92 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,24 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z : 563,3 ($M+H^+$).

15

20

Ejemplo 44: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 4**, se combinaron el **Ejemplo B26** (100 mg, 0,29 mmol) y el **Ejemplo A31** (75 mg, 0,29 mmol) en presencia de N-metil pirrolidina (cantidad catalítica) para proporcionar 1-(3-*terc*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(isopropilamino)piridin-4-iloxi)fenil)urea (59 mg, 32 % de rendimiento).

25

El producto se trató con ácido metanosulfónico para proporcionar sal de mesilato de 1-(3-*terc*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(isopropilamino)piridin-4-iloxi)fenil)urea (63 mg, 93 % de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,03 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,98 (m, 1 H), 8,54 (d a, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,35 (m a, 1H), 8,17 (m, 2H), 7,97 (dd, $J = 2,4$, y 9,2 Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 4,4$, y 8,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 2,8$, y 11,6 Hz, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,61 (dd, $J = 2,4$, y 6,8 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,08 (s a, 1H), 3,81 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,29 (s, 9H), 1,13 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z : 554,2 ($M+H^+$).

30

35

Ejemplo 45: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo B10** (0,060 g, 0,15 mmol) y el **Ejemplo A28** (0,041 g, 0,15 mmol) en presencia de DIEA (0,056 ml, 0,32 mmol) para proporcionar 1-(3-etil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)urea (47,6 mg, 60 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. Se convirtió en la correspondiente sal de mesilato por reacción con MsOH (1,0 equiv.). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,03-8,95 (m, 3H), 8,55-8,48 (m, 3H), 8,19-8,13 (m, 3H), 7,95 (dd, $J = 9,2$, 2,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,4$, 4,4 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,32 (dd, $J = 12,0$, 2,8 Hz, 1H), 7,07-7,01 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,56 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 549,3 ($M+H^+$).

40

Ejemplo 46: usando el método general A, se combinaron el **Ejemplo B27** (77 mg, 0,28 mmol) y el **Ejemplo A2** (150 mg, 0,57 mmol) en presencia de DPPA (67 μ l, 0,31 mmol) y Et_3N (44 μ l, 0,31 mmol) para proporcionar 1-(1-(benzo[d]oxazol-5-il)-3-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)urea (105 mg, 70 % de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,96 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,77 (c, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,16 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 3,2$ y 5,2 Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 2$ y 8,8 Hz, 1 H), 7,38 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 2,4$ y 11,6 Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 2,8$ y 5,6 Hz, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 2,76 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 1,23 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z : 530,2 ($M+H^+$).

45

50

Ejemplo 47: a una suspensión de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (1,00 g, 7,38 mmol) en HCl conc. (15 ml) a 0 °C se añadió lentamente una solución de $NaNO_2$ (0,64 g, 9,28 mmol) en agua (15 ml) durante 15 min. La mezcla resultante se agitó durante 90 min a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución que consiste en $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (3,37 g, 14,9 mmol), HCl conc. (5 ml) y agua (5 ml) durante 20 min. La mezcla se agitó durante 2 h a 0 °C, y se extrajo con EtOAc (4 x 25 ml). La parte acuosa se enfrió con un baño de hielo y se trató cuidadosamente con 70 ml de NaOH 3 M (70 ml) hasta un pH final de 5. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Todas las fases orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color pardo (2,58 g), que se combinó con pivaloilacetoniitrilo (1,00 g, 8,0 mmol) en isopropanol (15 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante 28 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (20 ml), $NaHCO_3$ sat. ac. (20 ml), agua (20 ml) y solución salina saturada (20 ml). Las fases acuosas se extrajeron además con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 5-(5-amino-3-*terc*-butil-1H-pirazol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo (1,24 g, 65 % de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,05 (m, 1 H), 7,97 (m, 1 H), 7,61 (t, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 5,43 (s, 1 H), 5,42 (s, 2 H); MS (ESI) m/z : 259,3 ($M+H^+$).

55

60

65

Una solución de 5-(5-amino-3-*tert*-butil-1H-pirazol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo (86 mg, 0,33 mmol) y oxima de acetona (37 mg, 0,50 mmol) en DMAc (1 ml) se trató con *tert*-butóxido potásico (56 mg, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó 45 min a TA. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con agua (10 ml) y solución salina saturada (2 x 10 ml), se secó (Na₂SO₄), se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar O-2-ciano-4-(5-amino-3-*tert*-butil-1H-pirazol-1-il)fenil oxima de propan-2-ona (47 mg, 45 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆) δ 7,93-7,89 (m, 2 H), 7,63 (dd, *J* = 8,8, 0,8 Hz, 1 H), 5,52 (s, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,26 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z*: 312,3 (M+H⁺).

Una solución de O-2-ciano-4-(5-amino-3-*tert*-butil-1H-pirazol-1-il)fenil oxima de propan-2-ona (47 mg, 0,15 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se trató con Na₂CO₃ ac. 2 M (0,67 ml) y cloroformiato de isopropenilo (0,050 ml, 0,46 mmol). La reacción se agitó a TA. Después de 2 h, se añadió una cantidad adicional de cloroformiato de isopropenilo (0,1 ml, 0,92 mmol). Después de 1 h, se añadieron cantidades adicionales de cloroformiato de isopropenilo (0,1 ml, 0,92 mmol) y Na₂CO₃ ac. 2 M (0,5 ml, 1 mmol). Después de otra hora, la reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con agua (10 ml) y solución salina saturada (10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para proporcionar el carbamato de isopropenilo de la O-2-ciano-4-(5-amino-3-*tert*-butil-1H-pirazol-1-il)fenil oxima de propan-2-ona (62 mg, 58 % de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z*: 396,2 (M+H⁺).

Se combinaron el carbamato de isopropenilo de la etapa previa (60 mg, 0,15 mmol), el **Ejemplo A2** (40 mg, 0,15 mmol) y N-metilpirrolidina (1 mg, 0,015 mmol) en THF (1 ml) y se calentaron a 55 °C durante una noche. La reacción se concentró y se cromatografió para proporcionar la correspondiente urea (97 mg, > 100 % de rendimiento) en forma de una espuma oscura. MS (ESI) *m/z*: 599,2 (M+H⁺).

La urea anterior se disolvió en etanol y se trató con HCl ac. 3 M (0,5 ml). Después de 24 h, se añadieron otros 0,5 ml de HCl ac. 3 M y la agitación continuó durante 3 días. La mezcla de reacción se repartió entre Na₂CO₃ acuoso 2 M y EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. ac., agua, y solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄), se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y recristalización en acetona para proporcionar 1-(1-(3-aminobenzod[*d*]isoxazol-5-il)-3-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)urea (33 mg, 39 % de rendimiento en 2 etapas). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,93 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 7,77 (c, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 8,50 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 8,20 (t, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 7,99 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 7,64-7,59 (m, 2 H), 7,37 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 7,29 (dd, *J* = 11,9, 2,6 Hz, 1 H), 7,15 (dd, *J* = 5,6, 2,6 Hz, 1 H), 7,03 (m, 1 H), 6,55 (s, 2 H), 6,41 (s, 1 H), 2,77 (d, *J* = 4,7 Hz, 3 H), 1,27 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z*: 559,2 (M+H⁺).

Ejemplo 48: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo B9** (0,175 g, 0,41 mmol) y el **Ejemplo A42** (0,097 g, 0,389 mmol) para proporcionar 1-(2-fluoro-5-(6-nitropiridin-3-iloxi)fenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea (0,129 g, 63 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,94 (dd, *J* = 4,4, 2,0 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 8,00 (m, 1H), 7,91 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1 H), 7,63 (m, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 2,98 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H); MS (ESI) *m/z*: 528,3 (M+H⁺).

Se disolvió 1-(2-fluoro-5-(6-nitropiridin-3-iloxi)fenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea (0,129 g, 0,245 mmol) en MeOH (2,0 ml), a lo que se añadieron NH₄Cl (0,131 g, 2,45 mmol) y cinc en polvo (0,160 g, 2,45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con metanol (30 ml) y EtOAc (50 ml). El filtrado se concentró al vacío, y se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica separada se lavó con solución salina saturada (10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró para proporcionar 1-(5-(6-aminopiridin-3-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea (0,0495 g, 41 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 498,2 (M+H⁺).

Se disolvió 1-(5-(6-aminopiridin-3-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea (0,0495 g, 0,099 mmol) en DCM (1,0 ml), a lo que se añadieron piridina (0,49 ml, 6,0 mmol) y anhídrido acético (0,066 ml, 0,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La reacción completada se inactivó con NaHCO₃ 2 M (12 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml). La fase orgánica se lavó con H₂O (15 ml) y solución salina saturada (10 ml), se secó (MgSO₄), se concentró al vacío y se purificó por cromatografía para proporcionar 1-(5-(6-acetamidopiridin-3-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea (0,0234 g, 44 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo. Se convirtió en la correspondiente sal de mesilato por reacción con MsOH (1,0 equiv.). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,07-9,04 (m, 2H), 8,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,11-8,07 (m, 2H), 8,02 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 4,48 (dd, *J* = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H); MS (ESI) *m/z*: 540,0 (M+H⁺).

Ejemplo 49: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo B24** (150 mg, 0,26 mmol) y el **Ejemplo A28** (74 mg, 0,26 mmol) en presencia de DIEA (90 µl, 0,52 mmol) para proporcionar 6-(3-*tert*-butil-5-(3-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)ureido)-1H-pirazol-1-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de bencilo (100 mg, 56 % de rendimiento).

A una solución de 6-(3-*terc*-butil-5-(3-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)ureido)-1H-pirazol-1-il)-3,4-dihidroisquinolina-2(1 H)-carboxilato de bencilo (100 mg, 0,14 mmol) en metanol/EtOAc (1:1, 10 ml) se añadió Pd al 10 %/C. La solución se agitó durante una noche en atmósfera de H₂ (1 atm) a TA. La solución se filtró y se concentró al vacío para obtener 1-(3-*terc*-butil-1-(1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)urea (73 mg, 90 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,00 (s a, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,15 (dt, *J* = 2,4, y 8,8, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,1 - 7,3 (m, 3H), 7,99 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,36 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,53 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 1,25 (s, 9H); MS (ESI) *m/z*: 581,3 (M+H⁺).

Ejemplo 50: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo B29** (0,20 g, 0,43 mmol) y el **Ejemplo A27** (118 mg, 0,43 mmol) para proporcionar 1-(4-(2-(1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-*terc*-butil-1-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-7-il)-1H-pirazol-5-il)urea (123 mg, 47 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,88 (s a, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,85 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 2,4, y 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (s a, 1H), 7,18 (dd, *J* = 2,4, y 12,0 Hz, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,35 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 1,22 (s, 9H); MS (ESI) *m/z*: 581,3 (M+H⁺).

Ejemplo 51: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo B30** (0,20 g, 0,37 mmol) y el **Ejemplo A27** (100 mg, 0,37 mmol) para proporcionar 7-(5-(3-(4-(2-(1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)ureido)-3-*terc*-butil-1H-pirazol-1-il)-3,4-dihidroisquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (130 mg, 53 % de rendimiento) que se trató con HCl 4,0 M/dioxano (2 ml) y se agitó a TA durante 4 horas. El sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo, y se secó al vacío para obtener sal de HCl de 1-(4-(2-(1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-*terc*-butil-1-(1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-7-il)-1H-pirazol-5-il)urea (120 mg, 96 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,51 (s a, 2H), 9,27 (s a, 1H), 9,21 (s a, 1H), 8,69 (s a, 2H), 8,54 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,22 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,3-7,5 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 7,10 (dd, *J* = 2,4, y 6,4 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,38 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 1,28 (s, 9H); MS (ESI) *m/z*: 567,3 (M+H⁺).

Ejemplo 52: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo A36** (110 mg, 0,363 mmol) y el **Ejemplo B10** (150 mg, 0,363 mmol) y se purificaron por cromatografía (columna Si-25, metanol/acetato de etilo) para dar 1-(2,3-difluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(3-etil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea en forma de una espuma de color blanco (66 mg, 32 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 1,27 (t, 3 H), 2,65 (c, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 6,46 (s, 1 H), 6,74-6,76 (m, 1 H), 7,22 (t, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,65-7,68 (s, 1 H), 7,97-8,02 (m, 3 H), 8,20-8,22 (m, 2 H), 8,31 (s, 1 H), 8,40-8,42 (m, 1 H), 8,50-8,53 (m, 1 H), 9,00-9,01 (m, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 9,19 (s, 1 H); MS (ESI) *m/z*: 567,0 (M+H⁺).

Ejemplo 53: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo A38** (108 mg, 0,363 mmol) y el **Ejemplo B10** (150 mg, 0,363 mmol) y se purificaron por cromatografía (columna Si-25, metanol/acetato de etilo) para dar 1-(3-etil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-3-metil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)urea en forma de una espuma de color blanco (78 mg, 38 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 1,29 (t, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 2,67 (c, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 6,47 (s, 1 H), 6,59-6,61 (m, 1 H), 7,00-7,02 (m, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,67-7,70 (m, 1 H), 7,99-8,10 (m, 3 H), 8,22-8,24 (m, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 8,39 (d, 1 H), 8,53-8,55 (m, 1 H), 9,00-9,03 (m, 2 H), 9,10 (s, 1 H); MS (ESI) *m/z*: 563,3 (M+H⁺).

Ejemplo 54: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo B3** (0,10 g, 0,23 mmol) y el **Ejemplo A32** (56 mg, 0,23 mmol) en presencia de DIEA (68 µl) para proporcionar 1-(3-*terc*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(5-cloropiridin-3-iloxi)-5-cianofenil)urea (39 mg, 32 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,47 (s, 1H), 8,98 (dd, *J* = 2,0 y 4,4 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,49 (m, 1H), 8,45 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,17 (m, 2H), 7,97 (dd, *J* = 2,8 y 9,2 Hz, 1H), 7,84 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 4,0 y 8,0 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,34 (s, 9H); MS (ESI) *m/z*: 538,0 (M+H⁺).

Ejemplo 55: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo B3** (0,10 g, 0,23 mmol) y el **Ejemplo A33** (51 mg, 0,23 mmol) en presencia de DIEA (68 µl) para proporcionar 1-(3-*terc*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-ciano-5-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenil)urea (31 mg, 27 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,43 (s, 1H), 8,98 (dd, *J* = 2,0 y 4,4 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,16 (m, 2H), 7,96 (dd, *J* = 2,8 y 9,2 Hz, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,50 (dd, *J* = 2,8 y 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,33 (s, 9H); MS (ESI) *m/z*: 518,0 (M+H⁺).

Ejemplo 56: usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 1**, se combinaron el **Ejemplo A41** (15 mg, 0,055 mmol) y el **Ejemplo B9** (24 mg, 0,056 mmol) para proporcionar 1-(5-(4-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea (9 mg, 29 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,36 (s, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 8,95 (m, 1 H), 8,50-8,45 (m, 2 H), 8,17-8,12 (m, 2 H), 8,01 (dd, *J* = 6,8, 2,9 Hz, 1 H), 7,92 (dd, *J* = 9,0, 2,1 Hz, 1 H), 7,61 (dd, *J* = 8,2, 4,1 Hz, 1 H), 7,51 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 7,27 (dd, *J* = 11,0, 8,9 Hz, 1 H), 6,85 (m, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 2,89 (m, 1 H), 1,22 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); MS (ESI) *m/z*: 550,2 (M+H⁺).

Los siguientes ejemplos se prepararon mediante los métodos descritos en los Esquemas 1-17, Método General A,

los Ejemplos anteriores y los métodos descritos en el documento de Patente WO 2006/071940, presentado el 23 de diciembre de 2005, incorporado por referencia: 1-(3-*terc*-butil-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)urea, 1-(3-*terc*-butil-1-(2-(metilamino)quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)urea, 1-(1-(4-(2-amino-2-oxoetil)naftalen-2-il)-3-*terc*-butil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-cloro-5-(5-fluoropiridin-3-iloxi)fenil)urea, 1-(3-*terc*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-5-(piridin-3-iloxi)fenil)urea, 1-(3-*terc*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,4-difluoro-5-(piridin-3-iloxi)fenil)urea, 1-(3-*terc*-butil-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2,4-difluoro-5-(piridin-3-iloxi)fenil)urea, 1-(3-*terc*-butil-1-(1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-5-(piridin-3-iloxi)fenil)urea, 1-(5-*terc*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-3-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)urea, 1-(3-*terc*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(2-hidroxietilamino)piridin-4-iloxi)fenil)urea, 1-(3-*terc*-butil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(4-cloro-5-(6-cianopiridin-3-iloxi)-2-fluorofenil)urea, 1-(2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(1-(quinolin-6-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)urea, 1-(3-ciclopentil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)urea, 1-(3-ciclobutil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)urea, 1-(3-*terc*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(5-(6-cianopiridin-3-iloxi)-2-fluorofenil)urea, 1-(3-*terc*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-fluoro-4-(2-(metilamino)piridin-4-iloxi)fenil)urea, 1-(3-*terc*-butil-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(4-metil-3-(piridin-3-iloxi)fenil)urea, 1-(2-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea, 1-(3-etil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(metilamino)piridin-4-iloxi)fenil)urea, 1-(3-*terc*-butil-1-(1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-5-(2-(metilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)urea, 1-(4-(2-carbamoilpiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(4-cloro-2-(quinolin-6-il)fenil)urea, 1-(1-(1H-indazol-5-il)-3-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(2-carbamoilpiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)urea, 1-(3-*terc*-butil-1-(2-metilquinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(2-carbamoilpiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)urea, 1-(4-(2-carbamoilpiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)urea, 1-(2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(3-isopropil-1-(2-metilquinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea, 1-(2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(3-isopropil-1-(2-metilquinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea, 1-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-metil-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)urea, 1-(4-(2-carbamoilpiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-isopropil-1-(2-metilquinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea, 1-(4-(2-(dimetilamino)piridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea, 1-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-metil-4-(2-(metilamino)piridin-4-iloxi)fenil)urea, 1-(3-*terc*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(2-carbamoilpiridin-4-iloxi)-3-metilfenil)urea, 1-(5-(2-aminopirimidin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-isopropil-1-(2-metilquinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea, 1-(2-fluoro-4-(2-(metilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea, 1-(2-fluoro-5-(6-(metilcarbamoil)piridin-3-iloxi)fenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea, 1-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-metil-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)urea, 1-(3-*terc*-butil-1-(2-metilquinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(metil-amino)piridin-4-iloxi)fenil)urea, 1-(4-(2-(1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-metil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea, 1-(2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(3-isopropil-1-(quinoxalin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea, 1-(4-(2-carbamoilpiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-isopropil-1-(quinoxalin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea, 1-(1-(benzo[d]oxazol-5-il)-3-*terc*-butil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)urea, 1-(4-(2-(1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)-3-metilfenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea, 1-(4-(2-(1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-*terc*-butil-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea, 1-(3-fluoro-4-(2-(isopropilamino)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea, 1-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(2-(isopropilamino)piridin-4-iloxi)-3-metil-fenil)urea, 1-(4-(2-(ciclopentilamino)piridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea y 1-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(3-metil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea.

Los siguientes ejemplos se prepararon mediante los métodos descritos en los Esquemas 1-17, Método General A, los Ejemplos anteriores y los métodos descritos en el documento de Patente WO 2006/071940, presentado el 23 de diciembre de 2005, incorporado por referencia: 1-(3-*terc*-butil-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(4-metil-3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-iloxi)fenil)urea, 1-(5-(4-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea, 1-(2-fluoro-4-metil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-iloxi)fenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea, 1-(2-fluoro-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-iloxi)fenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea, 1-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(1-isopropil-3-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-4-il)urea, 1-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(1-isopropil-4-(quinolin-6-il)-1H-pirrol-3-il)urea, 1-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(1-isopropil-5-metil-3-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-4-il)urea, 1-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-isopropil-5-(quinolin-6-il)oxazol-4-il)urea, 1-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-isopropil-5-(quinolin-6-il)tiazol-4-il)urea, 1-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(5-isopropil-2-(quinolin-6-il)furan-3-il)urea, 1-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(5-isopropil-2-(quinolin-6-il)tiufen-3-il)urea, 1-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(4-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)urea, 1-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(5-isopropil-2-(quinolin-6-il)-1H-pirrol-3-il)urea, 1-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(4-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirrol-2-il)urea, 1-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(5-metil-2-(quinolin-6-il)piridin-3-il)urea, 1-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(1-isopropil-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-4-il)urea, 1-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(1-isopropil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-pirrol-3-il)urea, 1-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-isopropil-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxazol-4-il)urea, 1-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-isopropil-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tiazol-4-il)urea, 1-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(5-isopropil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)furan-3-il)urea, 1-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(5-isopropil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tiufen-3-il)urea, 1-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(4-isopropil-1-(1,2,3,4-

tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)urea, 1-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(5-isopropil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-pirrol-3-il)urea, 1-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(4-isopropil-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-pirrol-2-il)urea, 1-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(5-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-3-il)urea, 4-(3-fluoro-4-(3-(1-isopropil-3-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-4-il)ureido)fenoxi)-N-metilpicolinamida, 4-(3-fluoro-4-(3-(1-isopropil-4-(quinolin-6-il)-1H-pirrol-3-il)ureido)fenoxi)-N-metilpicolinamida, 4-(3-fluoro-4-(3-(2-isopropil-5-(quinolin-6-il)oxazol-4-il)ureido)fenoxi)-N-metilpicolinamida, 4-(3-fluoro-4-(3-(2-isopropil-5-(quinolin-6-il)tiazol-4-il)ureido)fenoxi)-N-metilpicolinamida, 4-(3-fluoro-4-(3-(5-isopropil-2-(quinolin-6-il)tiofen-3-il)ureido)fenoxi)-N-metilpicolinamida, 4-(3-fluoro-4-(3-(4-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)ureido)fenoxi)-N-metilpicolinamida, 4-(3-fluoro-4-(3-(5-isopropil-2-(quinolin-6-il)-1H-pirrol-3-il)ureido)fenoxi)-N-metilpicolinamida, 4-(3-fluoro-4-(3-(4-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirrol-2-il)ureido)fenoxi)-N-metilpicolinamida, 4-(3-fluoro-4-(3-(5-metil-2-(quinolin-6-il)piridin-3-il)ureido)fenoxi)-N-metilpicolinamida, 4-(3-fluoro-4-(3-(5-isopropil-2-(quinolin-6-il)furan-3-il)ureido)fenoxi)-N-metilpicolinamida, 1-(5-(4-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-iloxi)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea, 1-(2-fluoro-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-iloxi)fenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea, 1-(5-(4-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-iloxi)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(1-(benzo[d]oxazol-5-il)-3-isopropil-1H-pirazol-5-il)urea, 1-(2-fluoro-4-metil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-iloxi)fenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea, 1-(1-(benzo[d]oxazol-5-il)-3-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-iloxi)fenil)urea, 1-(5-(4-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-iloxi)-2-fluoro-4-metilfenil)-3-(1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-isopropil-1H-pirazol-5-il)urea, 1-(2-fluoro-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-iloxi)fenil)-3-(1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-isopropil-1H-pirazol-5-il)urea.

Sección 3

Ensayo de quinasa Abl (SEC ID N°: 1)

La actividad de la quinasa Abl (SEC ID N°: 1) se determinó siguiendo la producción de ADP de la reacción de la quinasa a través del acoplamiento con el sistema piruvato quinasa/lactato deshidrogenasa (por ejemplo, Schindler, *et al.*, Science (2000) 289, 1938-1942). En este ensayo, se monitorizó de forma continua espectrofotométricamente la oxidación de NADH (y de ese modo la disminución de A_{340nm}). La mezcla de reacción (100 μ l) contenía quinasa Abl (Abl 1 nM de deCode Genetics), sustrato peptídico (EAIYAAPFAKKK (SEC ID N°: 3), 0,2 mM), $MgCl_2$ (10 mM), piruvato quinasa (4 unidades), lactato deshidrogenasa (0,7 unidades), fosfoenol piruvato (1 mM), y NADH (0,28 mM) en tampón Tris 90 mM que contenía un 0,2 % de octil-glucósido y un 3,5 % de DMSO, pH 7,5. Los compuestos de ensayo se incubaron con Abl (SEC ID N°: 1) y otros reactivos de reacción a 30 °C durante 2 h antes de añadir ATP (500 μ M) para iniciar la reacción. Se monitorizó de forma continua la absorción a 340 nm durante 2 horas a 30 °C en el lector de placas Polarstar Optima (BMG). Se calculó la velocidad de la reacción usando el marco de tiempo de 1,0 a 2,0 h. Se obtuvo el porcentaje de inhibición por comparación de la velocidad de reacción con la de un control (es decir, sin ningún compuesto de ensayo). Los valores de CI_{50} se calcularon a partir de una serie de valores de porcentaje de inhibición determinados en un intervalo de concentraciones de inhibidor usando las rutinas de software que se incluyen en el paquete de software GraphPad Prism.

Ensayo de quinasa pAbl

La actividad de la quinasa pAbl (SEC ID N°: 1) se determinó siguiendo la producción de ADP de la reacción de la quinasa a través del acoplamiento con el sistema piruvato quinasa/lactato deshidrogenasa (por ejemplo, Schindler, *et al.*, Science (2000) 289, 1938-1942). En este ensayo, se monitorizó de forma continua espectrofotométricamente la oxidación de NADH (y de ese modo la disminución de A_{340nm}). La mezcla de reacción (100 μ l) contenía quinasa pAbl (pAbl 2 nM de deCode Genetics), sustrato peptídico (EAIYAAPFAKKK (SEC ID N°: 3), 0,2 mM), $MgCl_2$ (10 mM), piruvato quinasa (4 unidades), lactato deshidrogenasa (0,7 unidades), fosfoenol piruvato (1 mM), y NADH (0,28 mM) en tampón Tris 90 mM que contenía un 0,2 % de octil-glucósido y un 3,5 % de DMSO, pH 7,5. Los compuestos de ensayo se incubaron con pAbl (SEC ID N°: 1) y otros reactivos de reacción a 30 °C durante 2 h antes de añadir ATP (500 μ M) para iniciar la reacción. Se monitorizó de forma continua la absorción a 340 nm durante 2 horas a 30 °C en el lector de placas Polarstar Optima (BMG). Se calculó la velocidad de la reacción usando el marco de tiempo de 1,0 a 2,0 h. Se obtuvo el porcentaje de inhibición por comparación de la velocidad de reacción con la de un control (es decir, sin ningún compuesto de ensayo). Los valores de CI_{50} se calcularon a partir de una serie de valores de porcentaje de inhibición determinados en un intervalo de concentraciones de inhibidor usando las rutinas de software que se incluyen en el paquete de software GraphPad Prism. pAbl se obtuvo como una forma fosforilada de la enzima usada en el ensayo de Abl (véase anteriormente).

Ensayo de quinasa Abl(T315I) (SEC ID N°: 2)

La actividad de la quinasa Abl(T315I) (SEC ID N°: 2) se determinó siguiendo la producción de ADP de la reacción de la quinasa a través del acoplamiento con el sistema piruvato quinasa/lactato deshidrogenasa (por ejemplo, Schindler, *et al.*, Science (2000) 289, 1938-1942). En este ensayo, se monitorizó de forma continua espectrofotométricamente la oxidación de NADH (y de ese modo la disminución de A_{340nm}). La mezcla de reacción (100 μ l) contenía quinasa Abl(T315I) (SEC ID N°: 2) (Abl(T315I) 6 nM de deCode Genetics), sustrato peptídico (EAIYAAPFAKKK (SEC ID N°: 3), 0,2 mM), $MgCl_2$ (10 mM), piruvato quinasa (4 unidades), lactato deshidrogenasa (0,7 unidades), fosfoenol piruvato (1 mM), y NADH (0,28 mM) en tampón Tris 90 mM que contenía un 0,2 % de octil-glucósido y un 3,5 % de

DMSO, pH 7,5. Los compuestos de ensayo se incubaron con Abl(T315I) y otros reactivos de reacción a 30 °C durante 2 h antes de añadir ATP (500 µM) para iniciar la reacción. Se monitorizó de forma continua la absorción a 340 nm durante 2 horas a 30 °C en el lector de placas Polarstar Optima (BMG). Se calculó la velocidad de la reacción usando el marco de tiempo de 1,0 a 2,0 h. Se obtuvo el porcentaje de inhibición por comparación de la velocidad de reacción con la de un control (es decir, sin ningún compuesto de ensayo). Los valores de CI_{50} se calcularon a partir de una serie de valores de porcentaje de inhibición determinados en un intervalo de concentraciones de inhibidor usando las rutinas de software que se incluyen en el paquete de software GraphPad Prism.

10 Quinasa Abl (SEC ID N°: 1)

MSYYHHHHHDYDIPTTENLYFQGAMDPSSPNYDKWEMERTDITMKHKLGGGQYGEVYEGVW
KKYSLTVAVKTLKEDTMEVEEFLKEAAVMKEIKHPNLVQLLGVC TREPPFYIITEFMTYGNLLDYLRECN
RQEVNAVVLlyMATQISSAMEYLEKKNFIHRDLAARNCLVGENHLVKVADFGLSRLMTGDTYTAHAGAKF
PIKWTAPESLAYNKFSIKSDVWAFGVLLWEIATYGMSPYPGIDLSQVYELLEKDYRMERPEGCPEKVYEL
MRACWQWNPSDRPSFAEIHQAFETMFQESSISDEVEKELGKRGT

Quinasa Abl(T315I) (SEC ID N°: 2)

15 MSYYHHHHHDYDIPTTENLYFQGAMDPSSPNYDKWEMERTDITMKHKLGGGQYGEVYEGVW
KKYSLTVAVKTLKEDTMEVEEFLKEAAVMKEIKHPNLVQLLGVC TREPPFYIITEFMTYGNLLDYLRECN
RQEVNAVVLlyMATQISSAMEYLEKKNFIHRDLAARNCLVGENHLVKVADFGLSRLMTGDTYTAHAGAKF
PIKWTAPESLAYNKFSIKSDVWAFGVLLWEIATYGMSPYPGIDLSQVYELLEKDYRMERPEGCPEKVYEL
MRACWQWNPSDRPSFAEIHQAFETMRGT

Cultivo celular

20 Se obtuvieron células BaF3 (progenitoras o transfectadas de la siguiente forma: mutaciones puntuales de bcr-Abl de tipo silvestre o bcr-Abl T315I, E255K, Y253F, M351T) en Professor Richard Van Etten (New England Medical Center, Boston, MA). En resumen, las células se hicieron crecer en RPMI 1640 complementado con un 10 % de suero bovino fetal caracterizado (HyClone, Logan, UT) a 37 grados Celsius, 5 % de CO₂, 95 % de humedad. Se permitió que se expandieran las células hasta que alcanzaron un 80 % de saturación, punto en el que se subcultivaron o cosecharon para su uso en el ensayo.

Ensayo de proliferación celular

30 Se dispuso una dilución seriada del compuesto de ensayo en una placa de fondo transparente negro de 96 pocillos (Corning, Corning, NY). Para cada línea celular, se añadieron 3000 células por pocillo en medio de crecimiento completo. Las placas se incubaron durante 72 horas a 37 grados Celsius, 5 % de CO₂, 95 % de humedad. Al final del periodo de incubación se añadió a cada pocillo Cell Titer Blue (Promega, Madison, WI) y se llevó a cabo una incubación adicional de 4,5 horas a 37 grados Celsius, 5 % de CO₂, 95 % de humedad. A continuación, las placas se leyeron en un equipo BMG Fluostar Optima (BMG, Durham, NC) usando una excitación de 544 nm y una emisión de 612 nm. Los datos se analizaron usando el software Prism (Graphpad, San Diego, CA) para calcular los valores de CI_{50} .

Resumen de los datos biológicos. Valores de CI_{50} bioquímicos de los compuestos de Fórmula la

40 En general, los compuestos 1-56 desvelados en el presente documento exhibieron una actividad de inhibición >50 % a una concentración de 0,1-2 µM frente a la quinasa Abl y la quinasa T315I Abl.

Resumen de los datos biológicos. Valores de CI_{50} en células completas de los compuestos de Fórmula la

45 En general, los compuestos 1-56 desvelados en el presente documento exhibieron una inhibición de proliferación >50 % a concentraciones de 1-10 µM frente a células BaF/3 que albergaban mutaciones puntuales de bcr-Abl de tipo silvestre y/o bcr-Abl que incluían T315I, E255K, Y253F, y M351T.

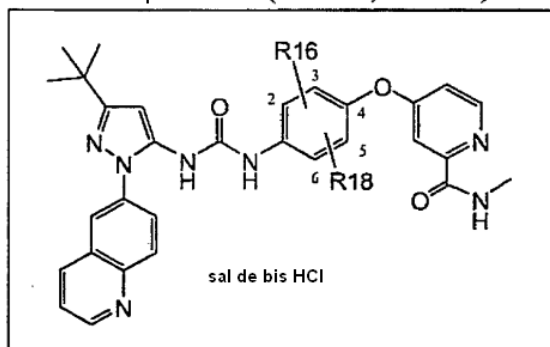
Sección 4 - Comparaciones estructurales importantes frente a actividad biológica

50 El documento de Patente WO 2006/071940A2 describe inhibidores de quinasas, que incluyen quinasa c-Abl, quinasa B-Raf, c-MET, quinasa VEGF, y la familia HER en los que un anillo de fenilo central está sin sustituir. Un ejemplo de estos inhibidores se muestra a continuación, en los que el anillo de fenilo central está sin sustituir (R16 y R18 = H). Los compuestos A, B y C, que se discuten posteriormente, se toman del documento de Patente WO 2006/071940A2.

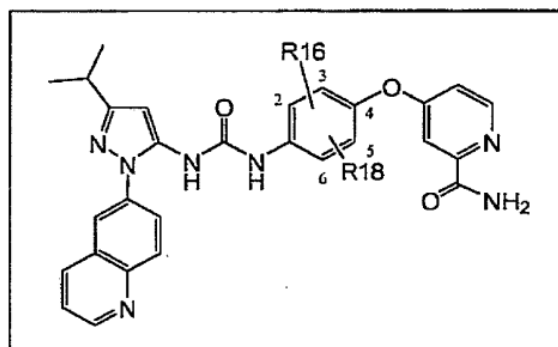
55

Estructuras clave representativas

Ejemplo 1 (R16=2-F, R18=H),
Ejemplo 5 (R16=3-Me, R18=H)
Compuesto A (R16=H, R18=H)



Ejemplo 15 (R16=2-F, R18=H)
Compuesto B (R16=H, R18=H)

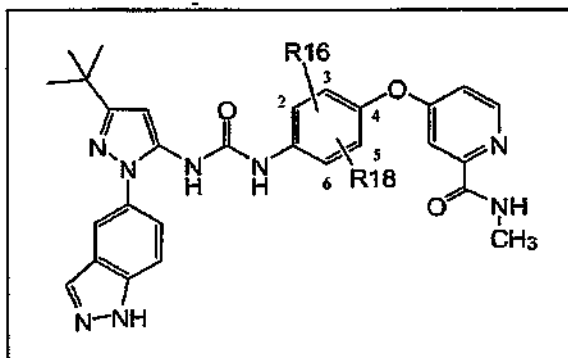


- 5 Se ha descubierto inesperadamente que los inhibidores que contienen sustituyentes R16 distintos del H tienen una potencia superior según se mide mediante la inhibición de quinasa *in vitro* y también según se mide mediante las potencias antiproliferativas en células completas *in vivo* en células cancerígenas. A modo de ilustración, en la Tabla 1, el Ejemplo 1 de la presente invención que contiene un resto 2-F como sustituyente R16 es 5,5 veces más potente frente a la quinasa Abl fosforilada (p-Abl) que el Compuesto A sin sustituir que contiene R16 = H. El Ejemplo 1 es 6,3 veces más potente que el Compuesto A frente a la quinasa Abl mutante T315I, un aislado clínico de quinasa Abl oncogénica encontrado en pacientes con leucemia mielógena crónica y en los que el tratamiento es resistente a las terapias disponibles actualmente incluyendo Gleevec® (M. E. Gorre *et al.*, Science (2001) 293: 876; S. Branford *et al.*, Blood (2002) 99: 3472; N. von Bubnoff *et al.* Lancet (2002) 359: 487) y dasatinib (N. P. Shah *et al.*, Science (2004) 305: 399). El Ejemplo 5 que contiene un resto 3-metilo como sustituyente R16 es 4 veces más potente frente a la quinasa p-Abl que el Compuesto A sin sustituir (R16 = H). El Ejemplo 15 que contiene un resto 2-F como sustituyente R16 es 8 veces más potente frente a la quinasa Abl sin fosforilar (u-Abl) que el Compuesto B sin sustituir (R16 = H) (del documento de Patente WO 2006/071940A2). El Ejemplo 15 es > 14 veces más potente que el Compuesto B frente a la quinasa p-Abl, y 18 veces más potente que el Compuesto B frente a la quinasa Abl mutante T315I.

Tabla 1

	R16	Cl ₅₀ u-Abl	Cl ₅₀ p-Abl	Cl ₅₀ Abl T315I
Ejemplo 1	2-F	0,8 nM	4 nM	6 nM
Ejemplo 5	5-Me	0,7 nM	6 nM	250 nM
Compuesto A	H	1 nM	22	38
Ejemplo 15	2-F	1 nM	35 nM	56 nM
Compuesto B	H	8 nM	> 500 nM	1,000 nM
Ejemplo 4	2-F	0,7 nM	20 nM	12 nM
Compuesto C	H	1,6 nM	350 nM	160 nM

Estructuras del Ejemplo 4 (R16 = 2-F, R18 = H) y del Compuesto C (R16, R18 = H)



Esta tendencia también es evidente en otros análogos relacionados con los mencionados anteriormente. Como se muestra en la Tabla 1, el compuesto que contiene indazolilo del Ejemplo 4 que contiene 2-F como sustituyente R16 es 2,2 veces más potente que el Compuesto C sin sustituir (R16 = H) frente a la quinasa u-Abl, 18 veces más potente que el Compuesto C frente a la quinasa p-Abl, y 13 veces más potente que el compuesto C frente a la quinasa Abl mutante T315I.

Este aumento inesperado en la potencia frente a estas quinazas también se revela en los ensayos en células completas que miden la eficacia frente a estos inhibidores de quinasa Abl para bloquear la proliferación de las células que contienen formas oncogénicas de la quinasa Abl: las quinazas bcr-Abl de proteínas de fusión (C. L. Sawyers, New England Journal of Medicine (1999) 340: 1330; S. Faderl *et al.*, New England Journal of Medicine (1999) 341: 164; J.B. Konopka *et al.*, Proceeding of the National Academy of Sciences USA (1985) 82: 1810). La Tabla 2 ilustra el aumento de potencia de los compuestos que contienen R16 sustituido de los Ejemplos 1, 5, y 15 frente a sus análogos sin sustituir, los Compuestos A y B. Los análogos sustituidos con R16 son 2,6-4,5 veces más potentes que los análogos sin sustituir en células BaF3 que expresan la quinasa oncogénica bcr-abl, 1,5-3,5 veces más potentes en células BaF3 que expresan la forma oncogénica mutante T315I de la quinasa bcr-abl, 3,5-7,2 veces más potentes en células BaF3 que expresan la forma oncogénica mutante Y253F de la quinasa bcr-abl, 4,4-6 veces más potentes en células BaF3 que expresan la forma oncogénica mutante E255K de la quinasa bcr-abl, y 3,2-4,2 veces más potentes en células BaF3 que expresan la forma oncogénica mutante M351T de la quinasa bcr-abl. Estas cinco formas de la quinasa bcr-abl son oncogénicas y son causantes de la leucemia mielógena crónica humana. Además, las cuatro formas mutantes de la quinasa bcr-abl son resistentes al inhibidor de bcr-abl disponible en la actualidad Gleevec®.

Tabla 2

	R16	Cl ₅₀ BaF3 bcr-abl ts	Cl ₅₀ BaF3 bcr-abl T315I	Cl ₅₀ BaF3 bcr-abl Y253F	Cl ₅₀ BaF3 bcr-abl E255K	Cl ₅₀ BaF3 bcr-abl M351T
Ejemplo 1	2-F	6 nM	8 nM	26 nM	83 nM	11 nM
Ejemplo 5	5-Me	8 nM	25 nM	15 nM	62 nM	10 nM
Compuesto A	H	16 nM	12 nM	108 nM	368 nM	35 nM
Ejemplo 15	2-F	11 nM	25 nM	86 nM	238 nM	13 nM
Compuesto B	H	49 nM	87 nM	297 nM	1.109 nM	54 nM

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> DECIPHERA PHARMACEUTICALS, LLC
 Flynn, Daniel L
 Petillo, Peter A
 Kaufman, Michael D

<120> INHIBIDORES DE QUINASA ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES
 MIELOPROLIFERATIVAS Y OTRAS ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS

<130> 37510

<140> PCTUS0781098

<141> 11-10-2007

<150> US 60/850.834

<151> 11-10-2006

<160> 3

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 316

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 1

```

Met Ser Tyr Tyr His His His His His His Asp Tyr Asp Ile Pro Thr
1      5      10
Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ala Met Asp Pro Ser Ser Pro Asn
20     25
Tyr Asp Lys Trp Glu Met Glu Arg Thr Asp Ile Thr Met Lys His Lys
35     40     45
Leu Gly Gly Gly Gln Tyr Gly Glu Val Tyr Glu Gly Val Trp Lys Lys
50     55     60
Tyr Ser Leu Thr Val Ala Val Lys Thr Leu Lys Glu Asp Thr Met Glu
65     70     75
Val Glu Glu Phe Leu Lys Glu Ala Ala Val Met Lys Glu Ile Lys His
85     90     95
Pro Asn Leu Val Gln Leu Leu Gly Val Cys Thr Arg Glu Pro Pro Phe
100    105
Tyr Ile Ile Thr Glu Phe Met Thr Tyr Gly Asn Leu Leu Asp Tyr Leu
115    120    125
Arg Glu Cys Asn Arg Gln Glu Val Asn Ala Val Val Leu Leu Tyr Met
130    135    140
Ala Thr Gln Ile Ser Ser Ala Met Glu Tyr Leu Glu Lys Lys Asn Phe
145    150    155    160

```

ES 2 538 215 T3

Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Leu Val Gly Glu Asn His
165 170 175

Leu Val Lys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ser Arg Leu Met Thr Gly Asp
180 185 190

Thr Tyr Thr Ala His Ala Gly Ala Lys Phe Pro Ile Lys Trp Thr Ala
195 200 205

Pro Glu Ser Leu Ala Tyr Asn Lys Phe Ser Ile Lys Ser Asp Val Trp
210 215 220

Ala Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Ala Thr Tyr Gly Met Ser Pro
225 230 235 240

Tyr Pro Gly Ile Asp Leu Ser Gln Val Tyr Glu Leu Leu Glu Lys Asp
245 250 255

Tyr Arg Met Glu Arg Pro Glu Gly Cys Pro Glu Lys Val Tyr Glu Leu
260 265 270

Met Arg Ala Cys Trp Gln Trp Asn Pro Ser Asp Arg Pro Ser Phe Ala
275 280 285

Glu Ile His Gln Ala Phe Glu Thr Met Phe Gln Glu Ser Ser Ile Ser
290 295 300

Asp Glu Val Glu Lys Glu Leu Gly Lys Arg Gly Thr
305 310 315

<210> 2
<211> 300
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 2

Met	Ser	Tyr	Tyr	His	His	His	His	His	His	Asp	Tyr	Asp	Ile	Pro	Thr
1				5					10					15	
Thr	Glu	Asn	Leu	Tyr	Phe	Gln	Gly	Ala	Met	Asp	Pro	Ser	Ser	Pro	Asn
			20					25					30		
Tyr	Asp	Lys	Trp	Glu	Met	Glu	Arg	Thr	Asp	Ile	Thr	Met	Lys	His	Lys
		35					40					45			
Leu	Gly	Gly	Gly	Gln	Tyr	Gly	Glu	Val	Tyr	Glu	Gly	Val	Trp	Lys	Lys
	50					55					60				
Tyr	Ser	Leu	Thr	Val	Ala	Val	Lys	Thr	Leu	Lys	Glu	Asp	Thr	Met	Glu
65					70					75					80
Val	Glu	Glu	Phe	Leu	Lys	Glu	Ala	Ala	Val	Met	Lys	Glu	Ile	Lys	His
				85					90					95	

ES 2 538 215 T3

Pro Asn Leu Val Gln Leu Leu Gly Val Cys Thr Arg Glu Pro Pro Phe
100 105 110
Tyr Ile Ile Ile Glu Phe Met Thr Tyr Gly Asn Leu Leu Asp Tyr Leu
115 120 125
Arg Glu Cys Asn Arg Gln Glu Val Asn Ala Val Val Leu Leu Tyr Met
130 135 140
Ala Thr Gln Ile Ser Ser Ala Met Glu Tyr Leu Glu Lys Lys Asn Phe
145 150 155 160
Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Leu Val Gly Glu Asn His
165 170 175
Leu Val Lys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ser Arg Leu Met Thr Gly Asp
180 185 190
Thr Tyr Thr Ala His Ala Gly Ala Lys Phe Pro Ile Lys Trp Thr Ala
195 200 205
Pro Glu Ser Leu Ala Tyr Asn Lys Phe Ser Ile Lys Ser Asp Val Trp
210 215 220
Ala Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Ala Thr Tyr Gly Met Ser Pro
225 230 235 240
Tyr Pro Gly Ile Asp Leu Ser Gln Val Tyr Glu Leu Leu Glu Lys Asp
245 250 255
Tyr Arg Met Glu Arg Pro Glu Gly Cys Pro Glu Lys Val Tyr Glu Leu
260 265 270
Met Arg Ala Cys Trp Gln Trp Asn Pro Ser Asp Arg Pro Ser Phe Ala
275 280 285
Glu Ile His Gln Ala Phe Glu Thr Met Arg Gly Thr
290 295 300

<210> 3
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 3

Glu Ala Ile Tyr Ala Ala Pro Phe Ala Lys Lys Lys
1 5 10

LISTADO DE SECUENCIAS

5	<110> DECIPHERA PHARMACEUTICALS, LLC Flynn, Daniel L Petillo, Peter A Kaufman, Michael D
10	<120> INHIBIDORES DE QUINASA ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES MIELOPROLIFERATIVAS Y OTRAS ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS <130> 37510
15	<140> PCTUS0781098 <141> 11-10-2007 <150> US 60/850.834 <151> 11-10-2006
20	<160> 3 <170> PatentIn versión 3.3
25	<210> 1 <211> 316 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 1

ES 2 538 215 T3

Met	Ser	Tyr	Tyr	His	His	His	His	His	His	Asp	Tyr	Asp	Ile	Pro	Thr
1				5					10					15	
Thr	Glu	Asn	Leu	Tyr	Phe	Gln	Gly	Ala	Met	Asp	Pro	Ser	Ser	Pro	Asn
			20					25					30		
Tyr	Asp	Lys	Trp	Glu	Met	Glu	Arg	Thr	Asp	Ile	Thr	Met	Lys	His	Lys
		35					40					45			
Leu	Gly	Gly	Gly	Gln	Tyr	Gly	Glu	Val	Tyr	Glu	Gly	Val	Trp	Lys	Lys
	50					55					60				
Tyr	Ser	Leu	Thr	Val	Ala	Val	Lys	Thr	Leu	Lys	Glu	Asp	Thr	Met	Glu
65					70					75					80
Val	Glu	Glu	Phe	Leu	Lys	Glu	Ala	Ala	Val	Met	Lys	Glu	Ile	Lys	His
				85					90					95	
Pro	Asn	Leu	Val	Gln	Leu	Leu	Gly	Val	Cys	Thr	Arg	Glu	Pro	Pro	Phe
			100					105					110		
Tyr	Ile	Ile	Thr	Glu	Phe	Met	Thr	Tyr	Gly	Asn	Leu	Leu	Asp	Tyr	Leu
		115					120					125			
Arg	Glu	Cys	Asn	Arg	Gln	Glu	Val	Asn	Ala	Val	Val	Leu	Leu	Tyr	Met
	130					135					140				
Ala	Thr	Gln	Ile	Ser	Ser	Ala	Met	Glu	Tyr	Leu	Glu	Lys	Lys	Asn	Phe
145					150					155					160

ES 2 538 215 T3

Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Leu Val Gly Glu Asn His
165 170 175

Leu Val Lys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ser Arg Leu Met Thr Gly Asp
180 185 190

Thr Tyr Thr Ala His Ala Gly Ala Lys Phe Pro Ile Lys Trp Thr Ala
195 200 205

Pro Glu Ser Leu Ala Tyr Asn Lys Phe Ser Ile Lys Ser Asp Val Trp
210 215 220

Ala Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Ala Thr Tyr Gly Met Ser Pro
225 230 235 240

Tyr Pro Gly Ile Asp Leu Ser Gln Val Tyr Glu Leu Leu Glu Lys Asp
245 250 255

Tyr Arg Met Glu Arg Pro Glu Gly Cys Pro Glu Lys Val Tyr Glu Leu
260 265 270

Met Arg Ala Cys Trp Gln Trp Asn Pro Ser Asp Arg Pro Ser Phe Ala
275 280 285

Glu Ile His Gln Ala Phe Glu Thr Met Phe Gln Glu Ser Ser Ile Ser
290 295 300

Asp Glu Val Glu Lys Glu Leu Gly Lys Arg Gly Thr
305 310 315

<210> 2
<211> 300
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 2

Met	Ser	Tyr	Tyr	His	His	His	His	His	His	Asp	Tyr	Asp	Ile	Pro	Thr
1				5					10					15	
Thr	Glu	Asn	Leu	Tyr	Phe	Gln	Gly	Ala	Met	Asp	Pro	Ser	Ser	Pro	Asn
			20					25					30		
Tyr	Asp	Lys	Trp	Glu	Met	Glu	Arg	Thr	Asp	Ile	Thr	Met	Lys	His	Lys
		35					40					45			
Leu	Gly	Gly	Gly	Gln	Tyr	Gly	Glu	Val	Tyr	Glu	Gly	Val	Trp	Lys	Lys
	50					55					60				
Tyr	Ser	Leu	Thr	Val	Ala	Val	Lys	Thr	Leu	Lys	Glu	Asp	Thr	Met	Glu
65					70					75					80
Val	Glu	Glu	Phe	Leu	Lys	Glu	Ala	Ala	Val	Met	Lys	Glu	Ile	Lys	His
				85					90					95	

ES 2 538 215 T3

Pro Asn Leu Val Gln Leu Leu Gly Val Cys Thr Arg Glu Pro Pro Phe
100 105 110
Tyr Ile Ile Ile Glu Phe Met Thr Tyr Gly Asn Leu Leu Asp Tyr Leu
115 120 125
Arg Glu Cys Asn Arg Gln Glu Val Asn Ala Val Val Leu Leu Tyr Met
130 135 140
Ala Thr Gln Ile Ser Ser Ala Met Glu Tyr Leu Glu Lys Lys Asn Phe
145 150 155 160
Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Leu Val Gly Glu Asn His
165 170 175
Leu Val Lys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ser Arg Leu Met Thr Gly Asp
180 185 190
Thr Tyr Thr Ala His Ala Gly Ala Lys Phe Pro Ile Lys Trp Thr Ala
195 200 205
Pro Glu Ser Leu Ala Tyr Asn Lys Phe Ser Ile Lys Ser Asp Val Trp
210 215 220
Ala Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Ala Thr Tyr Gly Met Ser Pro
225 230 235 240
Tyr Pro Gly Ile Asp Leu Ser Gln Val Tyr Glu Leu Leu Glu Lys Asp
245 250 255
Tyr Arg Met Glu Arg Pro Glu Gly Cys Pro Glu Lys Val Tyr Glu Leu
260 265 270
Met Arg Ala Cys Trp Gln Trp Asn Pro Ser Asp Arg Pro Ser Phe Ala
275 280 285
Glu Ile His Gln Ala Phe Glu Thr Met Arg Gly Thr
290 295 300

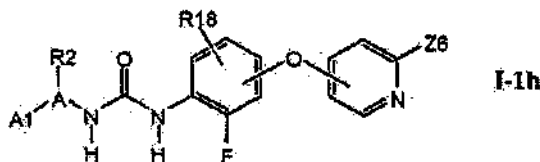
<210> 3
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 3

Glu Ala Ile Tyr Ala Ala Pro Phe Ala Lys Lys Lys
1 5 10

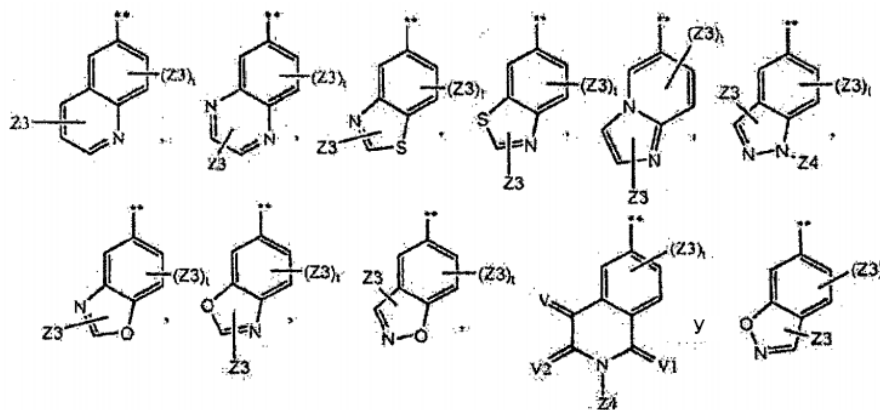
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I-1h:



en la que:

A es pirazolilo, en donde el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más restos R2;
A1 se selecciona entre el grupo que consiste en



en los que el símbolo (**) es el punto de unión al anillo A de fórmula I-1h;

G1 es un heteroarilo tomado entre el grupo que consiste en pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piridinilo y pirimidinilo;

G4 es un heterociclilo tomado entre el grupo que consiste en oxetanilo, azetadinilo, tetrahydrofurano, pirrolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, imidazolinilo, piranilo, tiopiranilo, tetrahydropiranilo, dioxalinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S-óxido de tiomorfolinilo, S-dióxido de tiomorfolinilo, piperazinilo, azepinilo, oxepinilo, diazepinilo, tropanilo y homotropinilo;

V, V1, y V2 se seleccionan cada uno independiente y respectivamente entre el grupo que consiste en O y H2:

cada Z2 se selecciona independiente e individualmente entre el grupo que consiste en hidrógeno, arilo, alquilo C1-C6, carbociclilo C3-C8, hidroxilo, hidroxialquil C1-C6-, ciano, (R3)2N-, (R4)2N-, (R4)2Nalquil C1-C6-, (R4)2Nalquil C2-C6N(R4)-(CH2)n-, (R4)2Nalquil C2-C6O(CH2)n-, (R3)2NC(O)-, (R4)2NC(O)-, (R4)2NC(O)alquil C1-C6-, carboxilo, carboxialquil C1-C6-, alcoxi C1-C6carbonil-, alcoxi C1-C6carbonilalquil C1-C6-, (R3)2NSO2-, (R4)2NSO2-, -SO2R5, -SO2R8, -(CH2)nN(R4)C(O)R8, -C(O)R8, =O, =NOH, =N(OR6), -(CH2)nG1, -(CH2)nG4, -(CH2)nO(CH2)nG1, -(CH2)nO(CH2)nG4, -(CH2)nNR3(CH2)n-arilo, -(CH2)nNR3(CH2)nG1, -(CH2)nNR3(CH2)nG4, -(CH2)nNHC(O)NHS(O)2R8, -(CH2)nNHS(O)2NHC(O)R8, -C(O)NHS(O)2R8, -(CH2)nNHC(O)(CH2)nR5, -(CH2)nNHS(O)2R5, -(CH2)nC(O)NH(CH2)qR5, -(CH2)nC(O)R5, -(CH2)nOC(O)R5 y -(CH2)nR5;

en el caso en que Z2 contenga un resto alquilo o alquilenlo, tales restos pueden estar sustituidos además con uno o más alquilos C1-C6;

cada Z3 se selecciona independiente e individualmente entre el grupo que consiste en H, alquilo C1-C6, alquilo C3-C7 ramificado, carbociclilo C3-C8, halógeno, fluoroalquilo C1-C6 en donde el resto alquilo puede estar parcial o totalmente fluorado, ciano, hidroxilo, metoxi, oxo, (R3)2NC(O)-, (R4)2NC(O)-, -N(R4)C(O)R8, (R3)2NSO2-, (R4)2NSO2-, -N(R4)SO2R5, -N(R4)SO2R8, -(CH2)nN(R3)2, -(CH2)nN(R4)2, -O(CH2)qN(R4)2, -O(CH2)qO-alquilo C1-C6-, -N(R3)(CH2)qO-alquilo C1-C6-, -N(R3)(CH2)qN(R4)2, -O(CH2)qR5, -NR3(C2)qR5, -C(O)R5, -C(O)R8, -R5 y nitro; en el caso en que Z3 contenga un resto alquilo o un alquilenlo, tales restos pueden estar sustituidos además con uno o más alquilos C1-C6;

cada Z4 se selecciona independiente e individualmente entre el grupo que consiste en H, alquilo C1-C6, hidroxialquilo C2-C6, alcoxi C1-C6alquil C2-C6-, (R4)2N-alquil C2-C6-, (R4)2N-alquil C2-C6N(R4)-alquil C2-C6-, (R4)2N-alquil C2-C6O-alquil C2-C6-, (R4)2NC(O)-alquil C1-C6-, carboxialquil C1-C6-, alcoxi C1-C6carbonilalquil C1-C6-, -alquil C2-C6N(R4)C(O)R8, R8-C(=NR3)-, -SO2R8, -COR8, -(CH2)nG1, -(CH2)nG4, -(CH2)qO(CH2)nG1, -(CH2)qO(CH2)nG4, -(CH2)qNR3(CH2)nG1, -(CH2)qNR3(CH2)nG4, -(CH2)qNHC(O)(CH2)n5, -(CH2)qC(O)NH(CH2)qR5, -(CH2)qC(O)R5, -(CH2)qOC(O)R5, -(CH2)qR5, -(CH2)qNR4(CH2)qR5, y -(CH2)qO(CH2)qR5;

en el caso en que Z4 contenga un resto alquilo o alquilenos, tales restos pueden estar sustituidos además con uno o más alquilos C₁-C₆;

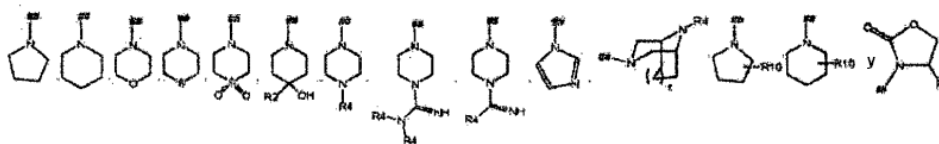
cada Z6 se selecciona independiente e individualmente entre el grupo que consiste en -C(O)N(R3)₂, -C(O)N(R4)₂, -(CH₂)_nG1, -N(R4)C(O)R8, (R4)₂N-, -N(R3)COR8, (R3)₂N-, H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₃-C₇ ramificado, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₆, hidroxialquil C₂-C₆ ramificado-, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆alquil C₂-C₆ ramificado-, alcoxi C₂-C₆ ramificado-, alquiltio C₁-C₆-, -R5, -N(R3)SO₂R6, -C(O)R5, -SO₂NHR4, halógeno, fluoroalquilo C₁-C₆ en donde el alquilo está total o parcialmente fluorado, ciano, fluoroalcoxi C₁-C₆ en donde el alquilo está total o parcialmente fluorado, -O(CH₂)_qN(R4)₂, -N(R3)(CH₂)_q(R4)₂, -O(CH₂)_qO-alquilo C₁-C₆, -O(CH₂)_qN(R4)₂, -N(R3)(CH₂)_qO-alquilo C₁-C₆, -N(R3)(CH₂)_qN(R4)₂, -O(CH₂)_qR5, -N(R3)(CH₂)_qR5, -(NR3)_rR17, -(O)_rR17, -(S)_rR17, -(CH₂)_nR17, -(CH₂)_nG4, -(CH₂)_qO(CH₂)_nG1, -(CH₂)_qO(CH₂)_nG4, -(CH₂)_qN(R3)(CH₂)_nG1 y -(CH₂)_qNR3(CH₂)_nG4;

cada R2 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₃-C₈ ramificado, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆ en donde el alquilo está total o parcialmente fluorado, carbociclilo C₃-C₈ sustituido con R19, arilo sustituido con Z3, G1 sustituido con Z3, G4 sustituido con Z3, hidroxialquilo C₁-C₆, hidroxialquil C₃-C₆ ramificado-, carbocicilil C₃-C₈ sustituido con hidroxilo-, cianoalquil C₁-C₆-, alquil C₃-C₆ ramificado sustituido con ciano-, carbocicilil C₃-C₈ sustituido con ciano-, (R4)₂NC(O)alquil C₁-C₆-, alquil C₃-C₆ ramificado sustituido con (R4)₂NC(O)-, carbocicilil C₃-C₈ sustituido con (R4)₂NC(O)-, halógeno, ciano, alcoxi C₁-C₆ y fluoroalcoxi C₁-C₆ en donde el grupo alquilo está total o parcialmente fluorado;

cada R3 se selecciona independiente e individualmente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₃-C₇ ramificado, cicloalquilo C₃-C₇ y fenil sustituido con Z3-;

cada R4 se selecciona independiente e individualmente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, hidroxialquil C₁-C₆-, dihidroxialquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆alquil C₁-C₆-, alquil C₃-C₇ ramificado-, hidroxialquil C₁-C₆ ramificado-, alcoxi C₁-C₆alquil C₁-C₆ ramificado-, dihidroxialquil C₂-C₆ ramificado-, -(CH₂)_nN(R7)₂, -(CH₂)_pR5, -(CH₂)_pC(O)N(R7)₂, -(CH₂)_nC(O)R5, -(CH₂)_nC(O)OR3, carbocicililo C₃-C₈, carbocicilil C₃-C₈ sustituido con hidroxilo-, carbocicilil C₃-C₈ sustituido con alcoxi-, carbocicilil C₃-C₈ disustituido con hidroxilo- y -(CH₂)_nR17;

cada R5 se selecciona independiente e individualmente entre el grupo que consiste en



y en los que el símbolo (##) es el punto de unión del resto R5;

cada R6 se selecciona independiente e individualmente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquilo C₃-C₇ ramificado, carbocicililo C₃-C₈, fenilo, G1 y G4;

cada R7 se selecciona independiente e individualmente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, hidroxialquil C₂-C₆-, dihidroxialquil C₂-C₆-, alcoxi C₂-C₆alquil C₂-C₆-, alquil C₃-C₇ ramificado-, hidroxialquil C₂-C₆ ramificado-, alcoxi C₂-C₆alquil C₂-C₆ ramificado-, dihidroxialquil C₂-C₆ ramificado-, -(CH₂)_qR5, -(CH₂)_nC(O)R5, -(CH₂)_nC(O)OR3, carbocicililo C₃-C₈, carbocicilil C₃-C₈ sustituido con hidroxilo-, carbocicilil C₃-C₈ sustituido con alcoxi-, carbocicililo C₃-C₈ sustituido con hidroxilo y -(CH₂)_nR17;

cada R8 se selecciona independiente e individualmente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquilo C₃-C₇ ramificado, fluoroalquilo C₁-C₆ en donde el resto alquilo está parcial o totalmente fluorado, carbocicililo C₃-C₈, fenil sustituido con Z3-, fenilalquil C₁-C₆ sustituido con Z3-, G1 sustituido con Z3-, G1 sustituido con Z3-alquil C₁-C₆-, G4 sustituido con Z2-, G4 sustituido con Z2-alquil C₁-C₆-, OH, alcoxi C₁-C₆, N(R3)₂, N(R4)₂ y R5;

cada R10 se selecciona independiente e individualmente entre el grupo que consiste en CO₂H, CO₂alquilo C₁-C₆, -C(O)N(R4)₂, OH, alcoxi C₁-C₆ y -N(R4)₂;

cada R17 se toma entre el grupo que comprende fenilo, naftilo, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, oxetanilo, azetadinilo, tetrahidrofuranilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piranilo, tiopiranilo, tetrahidropiranilo, dioxalinilo, azepinilo, oxepinilo, diazepinilo, pirrolidinilo y piperidinilo;

en donde R17 puede estar sustituido además con uno o más restos Z2, Z3 o Z4;

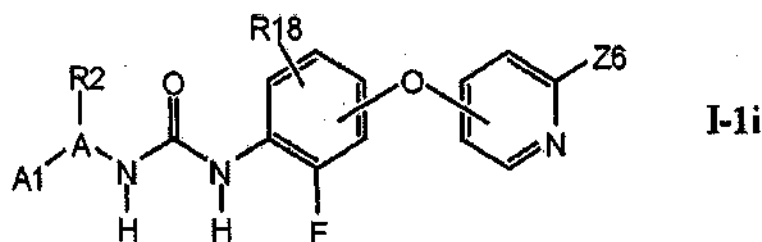
R18 se selecciona independiente e individualmente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆ en donde el resto alquilo puede estar parcial o totalmente fluorado, alquilo C₃-C₇ ramificado, carbocicililo C₃-C₈, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆ en donde el resto alquilo puede estar parcial o totalmente fluorado, -N(R3)₂, -N(R4)₂, alquililo C₂-C₃, y nitro;

R19 es H o alquilo C₁-C₆;

en donde dos restos R3 o R4 se toman independiente e individualmente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y alquilo C₃-C₆ ramificado, hidroxialquilo y alcoxialquilo y están unidos al mismo átomo de nitrógeno, y dichos restos se puede ciclar para formar un anillo de heterociclilo C₃-C₇;

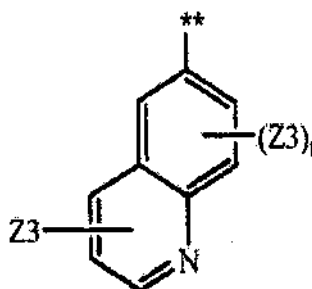
y n es 0-6; p es 1-4; q es 2-6; t es 1-3.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula I-1h es un compuesto de fórmula I-1i:



en la que Z6 es -C(O)NHR4, -NHR4 o pirazol sustituido con R19.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A1 es



4. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 1-(3-*tert*-butil-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)urea,
- 1-(3-*tert*-butil-1-(1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)urea,
- 1-(3-*tert*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)urea,
- 1-(3-*tert*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(2-carbamoilpiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)urea,
- 1-(3-*tert*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(metilamino)piridin-4-iloxi)fenil)urea,
- 1-(2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea,
- 1-(3-etil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)urea,
- 1-(3-ciclopentil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)urea,
- 1-(3-*tert*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-5-(6-(hidroximetil)piridin-3-iloxi)fenil)urea,
- 1-(4-(2-carbamoilpiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea,
- 1-(4-(2-carbamoilpiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-etil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea,
- 1-(3-*tert*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-5-(6-(metilcarbamoil)piridin-3-iloxi)fenil)urea,
- 1-(1-(1H-indazol-5-il)-3-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(2-carbamoilpiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)urea,
- 1-(4-(2-carbamidoilpiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea,
- 1-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea,
- 1-(3-*tert*-butil-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)urea,
- 1-(4-(2-(1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-*tert*-butil-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1H-pirazol-5-il)urea,
- 1-(4-(2-(1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-*tert*-butil-1-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1H-pirazol-5-il)urea,
- 1-(4-(2-(1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-*tert*-butil-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1H-pirazol-5-il)urea,
- 1-(3-etil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-3-metil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)urea, y
- 1-(2,3-difluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(3-etil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea.

5. El compuesto de la reivindicación 4, que es 1-(4-(2-carbamoilpiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 4, que es 1-(3-*tert*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)urea, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 4, que es 1-(3-*tert*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(2-carbamoilpiridin-

4-iloxi)-2-fluorofenil)urea, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 4, que es 1-(2-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

9. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o una sal del mismo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, incluyendo dicho vehículo un aditivo seleccionado entre el grupo que incluye adyuvantes, excipientes, diluyentes y estabilizantes.

10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para su uso en la modulación de la actividad de quinasa de una especie de quinasa de tipo silvestre, formas oncogénicas de la misma, proteínas de fusión aberrantes de la misma y polimorfos de cualquiera de las anteriores.

15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para uso en el tratamiento de una afección seleccionada entre el grupo que consiste en cáncer, enfermedades hiperproliferativas, crecimiento de cáncer secundario que surge de metástasis, enfermedades **caracterizadas por** hipervascularización, inflamación, osteoartritis, enfermedades respiratorias, ictus, choque sistémico, enfermedades inmunológicas, enfermedad cardiovascular y enfermedades **caracterizadas por** angiogénesis, una enfermedad causada por la quinasa c-Abl, formas oncogénicas de la misma, proteínas de fusión aberrantes de la misma y polimorfos de la misma, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica aguda, otros trastornos mieloproliferativos, tumores del estroma gastrointestinal, síndrome hipereosinofílico, glioblastomas, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cánceres de pulmón, cánceres de mama, cánceres de riñón, carcinomas cervicales, metástasis de tumor sólido primario en sitios secundarios, enfermedades oculares **caracterizadas por** hiperproliferación que conduce a ceguera incluyendo diversas retinopatías, es decir, retinopatía diabética y degeneración macular relacionada con la edad, artritis reumatoide, melanomas, cáncer de colon, cáncer de tiroides, una enfermedad causada por una mutación en la ruta de quinasa RAS-RAF-MEK-ERK-MAP, inflamación humana, espondilitis reumatoide, osteoartritis, asma, artritis gotosa, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis Gram-negativa, síndrome de choque tóxico, síndrome de distrés respiratorio adulto, ictus, lesión por reperfusión, traumatismo neural, isquemia neural, psoriasis, reestenosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades de reabsorción ósea, reacción de injerto frente a anfitrión, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, piresis y las combinaciones de las mismas.

16. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en la preparación de un medicamento para tratar cáncer, enfermedades hiperproliferativas, crecimiento de cáncer secundario que surge de metástasis, enfermedades **caracterizadas por** hipervascularización, inflamación, osteoartritis, enfermedades respiratorias, ictus, choque sistémico, enfermedades inmunológicas, enfermedad cardiovascular y enfermedades **caracterizadas por** angiogénesis, una enfermedad causada por la quinasa c-Abl, formas oncogénicas de la misma, proteínas de fusión aberrantes de la misma y polimorfos de la misma, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica aguda, otros trastornos mieloproliferativos, tumores del estroma gastrointestinal, síndrome hipereosinofílico, glioblastomas, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cánceres de pulmón, cánceres de mama, cánceres de riñón, carcinomas cervicales, metástasis de tumor sólido primario en sitios secundarios, enfermedades oculares **caracterizadas por** hiperproliferación que conduce a ceguera incluyendo diversas retinopatías, es decir, retinopatía diabética y degeneración macular relacionada con la edad, artritis reumatoide, melanomas, cáncer de colon, cáncer de tiroides, una enfermedad causada por una mutación en la ruta de quinasa RAS-RAF-MEK-ERK-MAP, inflamación humana, espondilitis reumatoide, osteoartritis, asma, artritis gotosa, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis Gram-negativa, síndrome de choque tóxico, síndrome de distrés respiratorio adulto, ictus, lesión por reperfusión, traumatismo neural, isquemia neural, psoriasis, reestenosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades de reabsorción ósea, reacción de injerto frente a anfitrión, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, piresis o las combinaciones de las mismas.

17. Un compuesto de la reivindicación 1, para su uso en medicina en donde dicho compuesto es para administrarse mediante una vía seleccionada entre el grupo que consiste en oral, parenteral, inhalación y subcutánea.

18. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 1-(3-*tert*-butil-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)urea,
1-(3-*tert*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-fluoro-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi) fenil) urea,
5 1-(3-*tert*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-metil-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)urea,
1-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-metil-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)urea,
1-(4-(2-carbamoilpiridin-4-iloxi)-3-metilfenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea,
1-(4-(2-(1H-pirazol-4-il)piridin-4-iloxi)-3-metilfenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea,
1-(3-fluoro-4-(2-(isopropilamino)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)urea,
10 1-(3-isopropil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(2-(isopropilamino)piridin-4-iloxi)-3-metilfenil)urea.
19. El compuesto de la reivindicación 18, que es 1-(3-*tert*-butil-1-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-metil-4-(2-(metilcarbamoil)piridin-4-iloxi)fenil)urea, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 15 20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 4 o de la reivindicación 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
21. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20