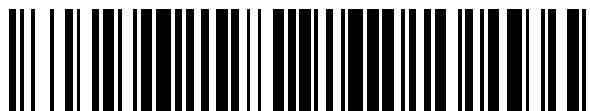


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 747 249**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14	(2006.01)	C07D 513/14	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 491/08	(2006.01)	C07D 519/00	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)	A61K 31/422	(2006.01)		
C07D 417/12	(2006.01)	A61K 31/437	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)	A61K 31/4439	(2006.01)		
C07D 261/14	(2006.01)	A61K 31/454	(2006.01)		
C07D 487/04	(2006.01)	A61K 31/4545	(2006.01)		
C07D 491/056	(2006.01)	A61K 31/496	(2006.01)		
C07D 491/107	(2006.01)	A61K 31/5025	(2006.01)		
C07D 513/04	(2006.01)	A61K 45/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.07.2015 PCT/CN2015/084253**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2016 WO16008433**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2015 E 15822879 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019 EP 3169671**

54 Título: **Derivados de 1-(5-(terc-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((fenil)etnil)fenil)urea y compuestos relacionados como inhibidores de FLT3 para el tratamiento de cáncer**

30 Prioridad:

17.07.2014 CN 201410342509

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.03.2020

73 Titular/es:

**SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD. (100.0%)
Northern Industrial Area, Songshan Lake
Dongguan, Guangdong 523000, CN**

72 Inventor/es:

**CHENG, CHANGCHUNG;
ZHANG, YINGJUN;
LIU, BING;
LONG, BOHUA;
CHEN, YU y
CHENG, ZHIXIN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 747 249 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((fenil)etnil)fenil)urea y compuestos relacionados como inhibidores de FLT3 para el tratamiento de cáncer

5

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad a la Solicitud de Patente China N.º 201410342509.4, presentada ante la Oficina Estatal de Propiedad Intelectual de China el 17 de julio de 2014.

10

Campo

La presente invención pertenece al campo farmacéutico y se refiere a nuevos derivados de urea sustituidos, a composiciones farmacéuticas de los mismos y a usos de los mismos para el tratamiento de enfermedades mediadas por FLT3 o inducidas por FLT3-ITD. Los nuevos derivados de urea sustituidos y las composiciones farmacéuticas son útiles en el tratamiento, la mejora o la prevención de una enfermedad relacionada con la actividad de la tirosina cinasa, o uno o más síntomas de la misma.

15

Antecedentes

20

Se ha observado actividad anómala o excesiva o la desregulación de la actividad del receptor de la proteína tirosina cinasa (RPTK) en muchos estados de enfermedad, incluidos trastornos proliferativos benignos y malignos, así como trastornos inflamatorios y trastornos del sistema inmunitario que resultan de la activación inadecuada del sistema inmunitario para causar, por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias. Hasta el momento, hay alrededor de 58 tipos de receptores de tirosina cinasas, incluidos los receptores VEGF, la familia del receptor PDGF (receptor PDGF (PDGFR) se compone de cinco tipos de composición de RTK: PDGFR-a y PDGFR-b, c-kit y FLT3), y la familia de receptores flk, etc. Estos receptores pueden transducir señales a otras tirosina cinasas, tales como Src, Raf, Frk, Btk, Csk, Abl, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, etc.

25

30

FLT3 desempeña un papel importante en la proliferación y diferenciación de las células madre hematopoyéticas, y la activación de la mutación o sobreexpresión de este receptor se encuentra en la LMA (leucemia mieloide aguda) (Véase, Heinrich, Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 2004, 4(3): 255-271, y Kiyoi et al., Int J Hematol., 2005, 82: 85-92). Un estudio demuestra que el inhibidor de FLT3 CEP-701 puede ser eficaz para reducir la pérdida de mielina en la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), un modelo de ratón para la esclerosis múltiple (Véase, Whartenby et al., PNAS, 2005, 102: 16741-16746). Un alto nivel del ligando de FLT3 se encuentra en el suero de pacientes con histiocitosis de células de Langerhans y lupus eritematoso sistémico, eso significa además que la transducción de la señal de FLT3 está implicada en la desregulación de los progenitores de células dendríticas en esas enfermedades autoinmunes (Véase, Rolland et al., J. Immunol., 2005, 174:3067-3071).

35

40

Las mutaciones activadoras de duplicación internas en tándem (ITD) en FLT3 (FLT3-ITD) se detectan en aproximadamente el 20 % de los pacientes con leucemia mieloide aguda y se asocian con un mal pronóstico. La investigación ha demostrado que FLT3-ITD puede representar una lesión motriz, que tiene un papel causal en la patogénesis de malignidad y una diana terapéutica válida en la LMA humana (Véase, Catherine et al., Nature, 2012, 485: 260-263). La mutación del gen FLT3 es un evento frecuente en la LMA y generalmente implica la duplicación interna en tándem (ITD) de la región codificante del dominio de yuxtamembrana o mutaciones puntuales del dominio de tirosina cinasa (TKD). Tanto las mutaciones FLT3-ITD como las FLT3-TKD producen una proliferación independiente del ligando debido a la dimerización constitutiva y la activación del receptor de FLT3. Las altas proporciones de alelos de tipo mutante frente a salvaje de FLT3-ITD se asocian con un pronóstico muy malo tanto en adultos como en niños (Véase, AS Moore et al., Leukemia, 2012, 26: 1462-1470).

45

50

bcr-Abl es una tirosina cinasa que inhibe la cancerización celular y la inmortalización de la leucemia mieloide crónica (LMC) con un pH positivo y la leucemia linfoblástica aguda (LLA). La proteína bcr-Abl es la tirosina cinasa citoplasmática constitutivamente activa que existe en el 90 % de los pacientes de leucemia mieloide crónica y en el 15-30 % de los pacientes adultos de leucemia linfoblástica aguda. Muchos estudios han demostrado que la activación de bcr-Abl es la necesidad de la capacidad carcinogénica de dicha proteína quimérica.

55

En los últimos años, las anomalías del gen c-Kit, un miembro de la familia de receptores de tirosina cinasa tipo III en LMA, han atraído más atenciones. Se descubrió que las mutaciones del gen c-KIT causarían la activación de c-Kit sin unión del receptor-ligando, de este modo se produce la proliferación anómala de células, que lleva al cáncer. La mutación del gen c-KIT en células de leucemia está estrechamente asociada con la aparición de leucemia y el pronóstico del agente terapéutico. El receptor de c-Kit también puede activarse constitutivamente por mutación, que lleva a una proliferación y desarrollo celular anómalo, tal como la mastocitosis (mutación D816V) y otras enfermedades, y a diversos cánceres, tales como GIST (c-kit Δ 27, delección de yuxtamembrana).

60

65

Las solicitudes internacionales WO 2006/082404 A1, WO 2005/060969 A1 y WO 2005/060970 A1 desvelan compuestos de alquinilo que tienen actividad inhibidora de TIE2 (TEK). La solicitud de EE.UU. US 2013/274274 A1

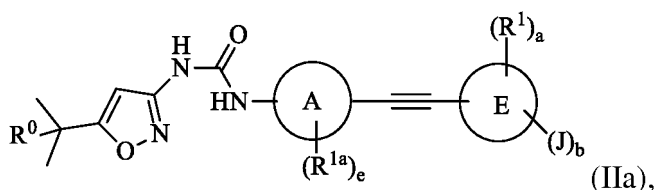
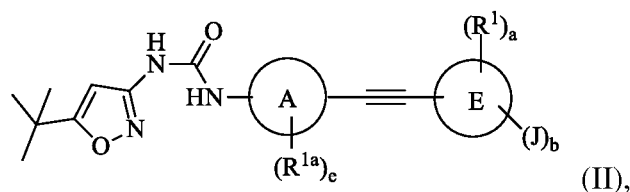
desvela compuestos de piridopirimidina sustituidos y su uso como inhibidores de FLT3.

Sumario

5 Los investigadores han demostrado un gran interés en desarrollar inhibidores de cinasas para el tratamiento del cáncer. La presente invención proporciona nuevos compuestos de urea sustituidos útiles para tratar, mejorar o prevenir una enfermedad o síntoma asociado con la actividad de la tirosina cinasa, particularmente la enfermedad o complicaciones de la misma mediadas por la mutación c-KIT, RET, PDGFR, Bcr-Abl, FLT3 o inducida por FLT3-ITD, y para tratar una enfermedad proliferativa, particularmente neoplasia hemática, especialmente para tratar la LMA y las complicaciones relacionadas.

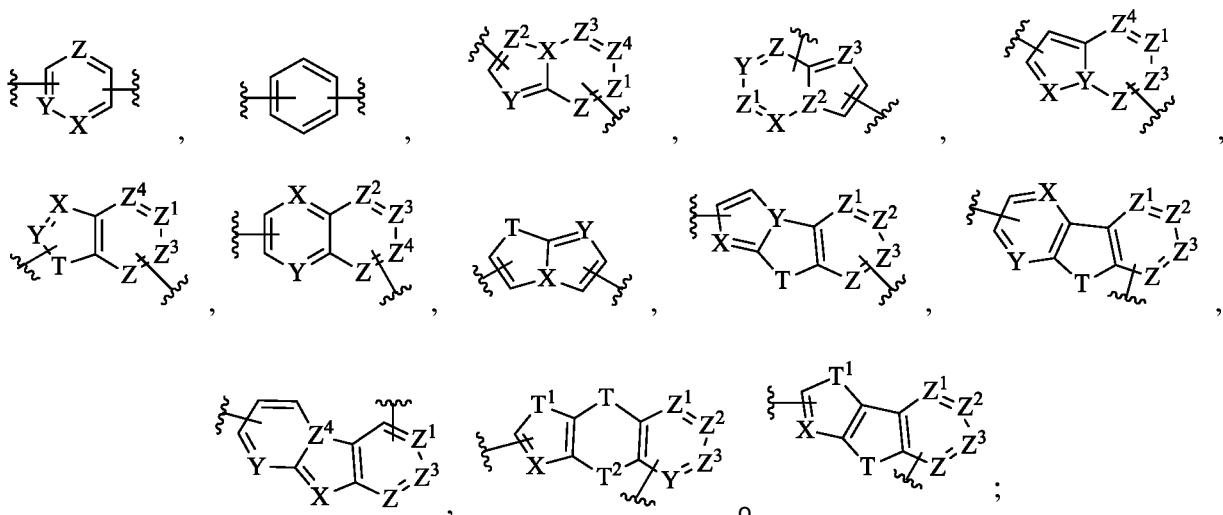
10 En el presente documento se proporcionan derivados de urea sustituidos y composiciones farmacéuticas de los mismos utilizados para terapia farmacológica, y una serie de compuestos de urea sustituidos utilizados para ajustar las actividades de la cinasa Abl y FLT3 e inhibir FLT3-ITD, y sus usos como agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades mediadas por mutación c-KIT, RET, PDGFR, Bcr-Abl, FLT3 o inducidas por FLT3-ITD. Los compuestos de la presente invención muestran mejores actividades de inhibición contra la proliferación de la célula MV4-11 que contiene la mutación FLT3/ITD.

15 En un aspecto, en el presente documento se proporcionan derivados de urea sustituidos que tienen la fórmula (II) o la fórmula (IIa) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

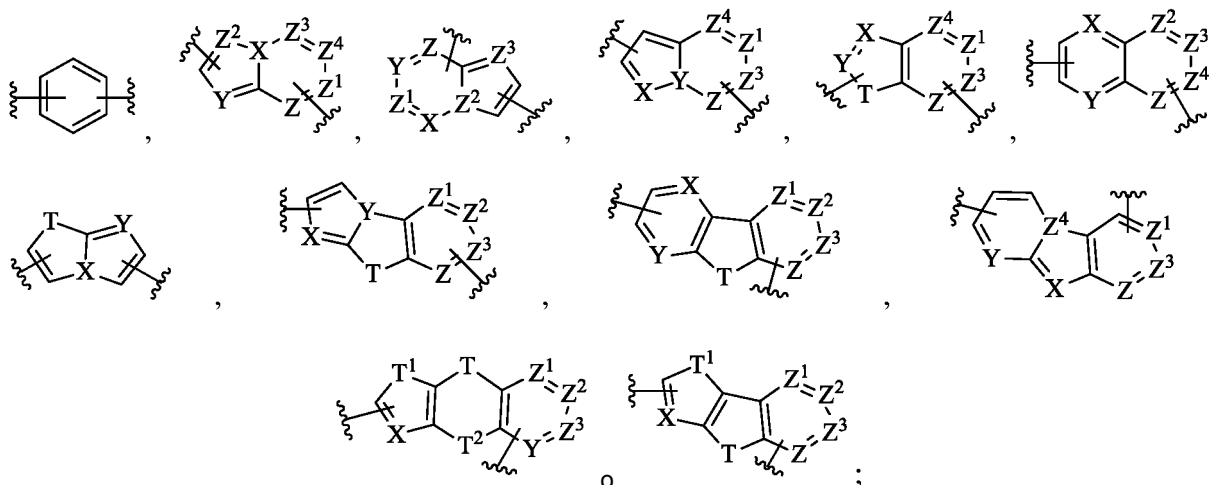


en donde R⁰ es alquilo C₂₋₃, trifluorometilo, fluorometilo, difluorometilo o hidroximetilo; y cada anillo A, anillo E, R¹, R^{1a}, e, b, a y J es como se define en el presente documento.

30 En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan derivados de urea sustituidos que tienen la fórmula (IIa) o la fórmula (II) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde el anillo A es independientemente una de las subfórmulas siguientes:



y el anillo E es una de las subfórmulas siguientes:

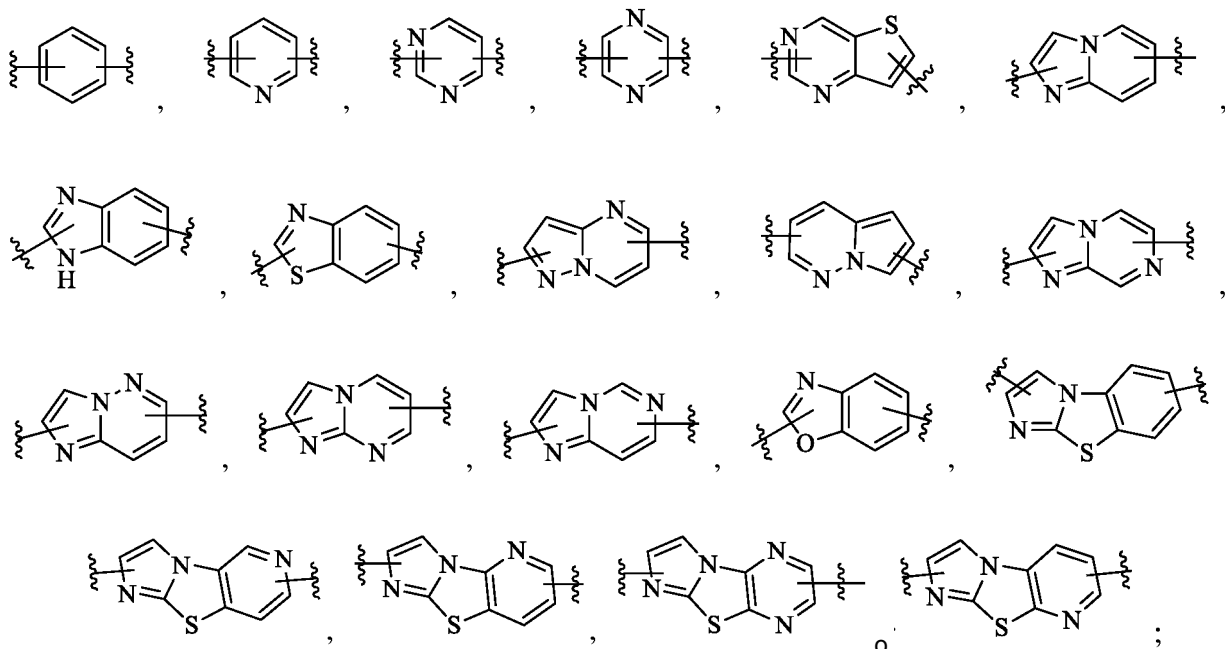


en donde

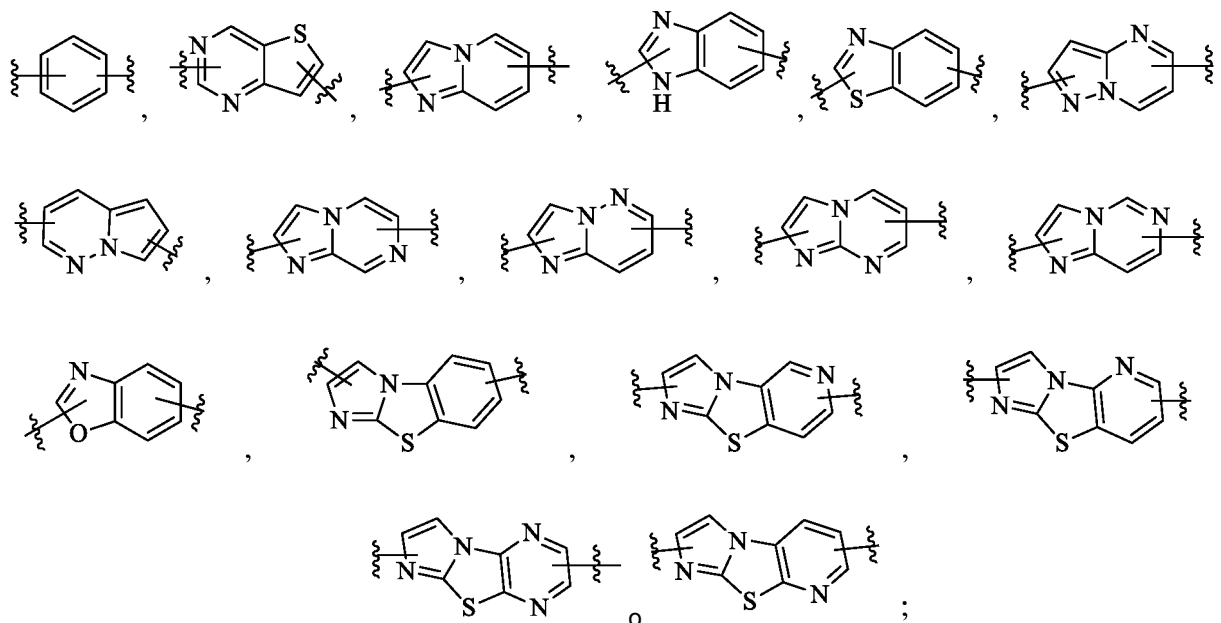
- cada X, Y, Z, Z¹, Z², Z³ y Z⁴ es independientemente N o CH;
 cada T, T¹ y T² es independientemente -O-, -S-, -N(R⁴)- o -CH₂-;
 cada R¹ y R^{1a} es independientemente H, F, Cl, Br, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, alquilo C₁₋₄,
 haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilamino C₁₋₄, heterociclilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o
 hidroxialquilo C₁₋₄;
 cada J es -G-(CH₂)_n-R²;
 cada G es independientemente -O-, -S(=O)_t-, -S-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=S)-, -C(=S)-N(R⁴)- o -(CH₂)_n-C(=O)-;
 cada R² es independientemente -NR³R^{3a}, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilalquilo, heterociclilo, alquil-
 S(=O)_t-, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, aminoalcoxi, haloalcoxi, alcóxialquilo, alquilo, alcoxi, alquilaminohaloalcoxi,
 alquilaminoalcoxi, arilalcoxi, arilalquilamino, heteroarilalcoxi, heteroarilalquilamino, heterociclilalquilamino,
 heterociclilalquilarilo, heterociclilalquiheteroarilo, cicloalquiloxi, cicloalquilamino, heterociclilalcoxi, carbociclilalcoxi,
 carbociclilalquilamino, ariloxialcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroariloxialcoxi, heterocicliloxialcoxi,
 carbocicliloxialcoxi, heterocicliloxi, bicicliloxi condensado, biciclilalquilo condensado, heterobiciclilalquilo
 condensado, heterobicicliloxi condensado, heterobiciclilamino condensado, heterobiciclilalcoxi condensado,
 heterobiciclilalquilamino condensado, heterobicicliloxialcoxi condensado, heterobicicliloxialquilamino condensado,
 espiro heterobiciclilalquilo, espiro heterobiciclilalcoxi, heterobiciclilalquilo puenteado, heterobicicliloxi puenteado,
 heterobiciclilalcoxi puenteado, heterobiciclilalquilamino puenteado, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo,
 heterobiciclilo puenteado, espiro heterobiciclilo o heterobiciclilo puenteado;
 cada R³ y R^{3a} es independientemente alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o
 hidroxialquilo C₁₋₄;
 cada R⁴ es independientemente H, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o
 hidroxialquilo C₁₋₄;
 cada a y e es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;
 cada n y b es independientemente 1, 2, 3 o 4; y
 cada t es independientemente 0, 1 o 2;
 en donde opcionalmente cada arilo, -(CH₂)_n-C(=O)-, alquil-S(=O)_t-, hidroxialquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo,
 heteroarilo, heterociclilo, heterobiciclilo puenteado, espiro heterobiciclilo, heterobiciclilo condensado, alquilo, alcoxi,
 alcóxialquilo, haloalquilo, alquilamino, hidroxialcoxi, aminoalcoxi, haloalcoxi, cicloalquilalquilo, heterociclilalquilo,
 alquilaminohaloalcoxi, alquilaminoalcoxi, arilalcoxi, arilalquilamino, heteroarilalcoxi, heteroarilalquilamino,
 heterociclilalquilamino, heterociclilalquilarilo, heterociclilalquiheteroarilo, cicloalquiloxi, cicloalquilamino,
 heterociclilalcoxi, carbociclilalcoxi, carbociclilalquilamino, ariloxialcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroariloxialcoxi,
 heterocicliloxialcoxi, carbocicliloxialcoxi, heterocicliloxi, bicicliloxi condensado, biciclilalquilo condensado,
 heterobiciclilalquilo condensado, heterobicicliloxi condensado, heterobiciclilamino condensado, heterobiciclilalcoxi
 condensado, heterobiciclilalquilamino condensado, heterobicicliloxialcoxi condensado, heterobicicliloxialquilamino
 condensado, espiro heterobiciclilalquilo, espiro heterobiciclilalcoxi, heterobiciclilalquilo puenteado, heterobicicliloxi
 puenteado, heterobiciclilalcoxi puenteado, heterobiciclilalquilamino puenteado y cicloalquilo descritos en R¹, R^{1a},
 R², R³, R^{3a}, A, E, J y/o G está independientemente sustituido con uno o más R^{2a} que son iguales o diferentes y en
 donde
 cada R^{2a} es independientemente H, F, Cl, Br, I, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄,
 di(alquil C₁₋₄)amino, hidroxilo, ciano, nitro, -C(=O)-NH₂, carboxi, -S(=O)_tO-H, -OS(=O)_tH, -S(=O)_tNH₂, triazolilo,
 tetrazolilo, -(CR^{3b}R^{3c})_n-NH₂, amino, oxo (=O), alquil C₁₋₄-C(=O)-, bencilo, fenilo, alquil C₁₋₆-S(=O)_t-, alcoxi C₁₋₆-
 alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₄-C(=O)-NH-, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ o alquiltio C₁₋₄; y
 cada R^{3b} y R^{3c} es independientemente H, F, Cl, Br, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, alquilo C₁₋₄,

haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₄.

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan derivados de urea sustituidos que tienen la fórmula (IIa) o la fórmula (II) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde el anillo A es independientemente una de las subfórmulas siguientes:



y el anillo E es una de las subfórmulas siguientes:



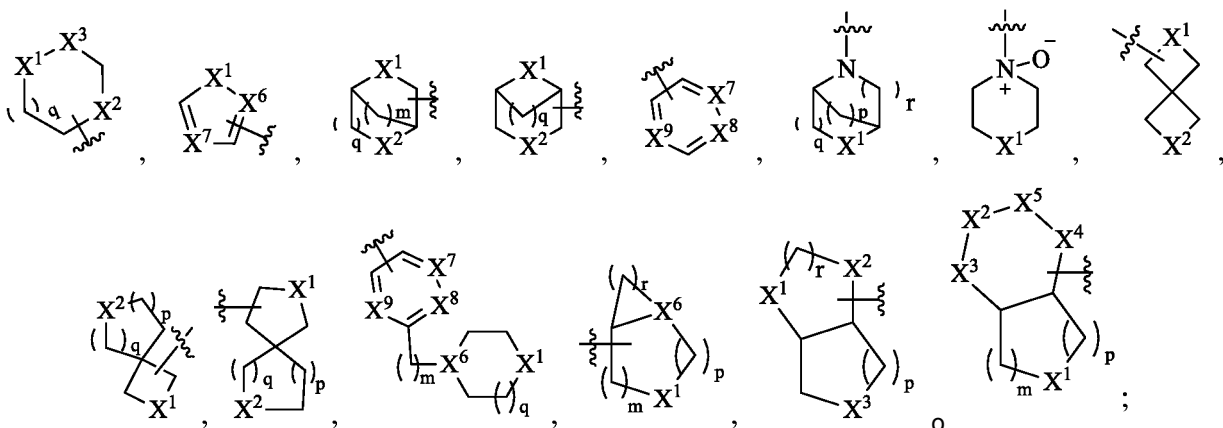
y cada R¹ y R^{1a} es independientemente H, F, Cl, Br, trifluorometilo, cloroetilo, trifluoroetilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, dimetilamino, metilamino, dietilamino, etilamino, hidroxilo, ciano, nitro, metoxi, etoxi, propoxi, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, heterociclilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₄.

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan derivados de urea sustituidos que tienen la fórmula (IIa) o la fórmula (II) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato,

un éster o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

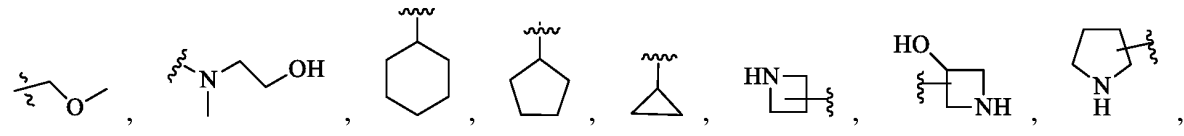
cada R² es independientemente -NR³R^{3a}, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterocicliil C₂₋₁₀-alquilo C₁₋₄,
 5 alquil C₁₋₆-S(=O)_r, hidroxialquilo C₁₋₄, hidroxialcoxi C₁₋₄, aminoalcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄-haloalcoxi
 C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₄, aril C₆₋₁₀-
 10 alquilamino C₁₋₄, heteroaril C₁₋₉-alcoxi C₁₋₄, heteroaril C₁₋₉-alquilamino C₁₋₄, heterocicliil C₂₋₁₀-alquilamino C₁₋₄,
 heterocicliil C₂₋₁₀-alquil C₁₋₄-arilo C₆₋₁₀, heterocicliil C₂₋₁₀-alquil C₁₋₄-heteroarilo C₁₋₉, cicloalquiloxi C₃₋₁₀, cicloalquilamino
 C₃₋₁₀, heterocicliil C₂₋₁₀-alcoxi C₁₋₄, carbocicliil C₃₋₁₀-alcoxi C₁₋₄, carbocicliil C₃₋₁₀-alquilamino C₁₋₄, ariloxi C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₄,
 15 ariloxi C₆₋₁₀, heteroariloxi C₁₋₉, heteroariloxi C₁₋₉-alcoxi C₁₋₄, heterocicliiloxi C₂₋₁₀-alcoxi C₁₋₄, carbocicliiloxi C₃₋₁₀-alcoxi C₁₋₄,
 heterocicloxi C₂₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroaril C₁₋₉-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₁₋₉, heterocicliilo C₂₋₁₀,
 20 bicicliiloxi C₆₋₁₂ condensado, bicicliil C₆₋₁₂ condensado-alquilo C₁₋₆, heterobicicliil C₅₋₁₂ condensado-alquilo C₁₋₆,
 heterobicicliiloxi C₅₋₁₂ condensado, heterobicicliilamino C₅₋₁₂ condensado, heterobicicliil C₅₋₁₂ condensado-alcoxi C₁₋₆,
 heterobicicliil C₅₋₁₂ condensado-alquilamino C₁₋₆, heterobicicliiloxi C₅₋₁₂ condensado-alcoxi C₁₋₆, heterobicicliiloxi C₅₋₁₂
 condensado-alquilamino C₁₋₆, espiro heterobicicliil C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₆, espiro heterobicicliil C₅₋₁₂-alcoxi C₁₋₆, heterobicicliil
 C₅₋₁₂ puenteado-alquilo C₁₋₆, heterobicicliiloxi C₅₋₁₂ puenteado, heterobicicliil C₅₋₁₂ puenteado-alcoxi C₁₋₆, heterobicicliil
 C₅₋₁₂ puenteado-alquilamino C₁₋₆, heterobicicliilo C₅₋₁₂ puenteado, espiro heterobicicliilo C₅₋₁₂ o heterobicicliilo C₅₋₁₂
 25 condensado y en donde cada R² está independientemente sustituido con uno o más R^{2a} que son iguales o diferentes;
 cada R³ y R^{3a} es independientemente alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o
 hidroxialquilo C₁₋₄; y
 cada R^{2a} es como se define en el presente documento.

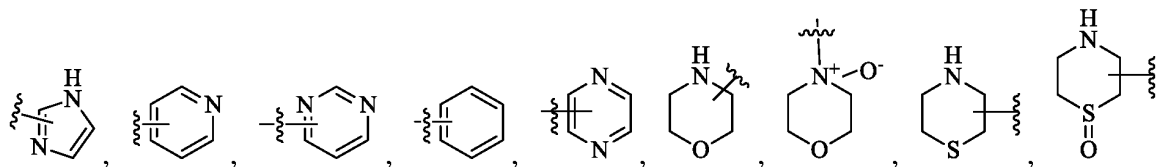
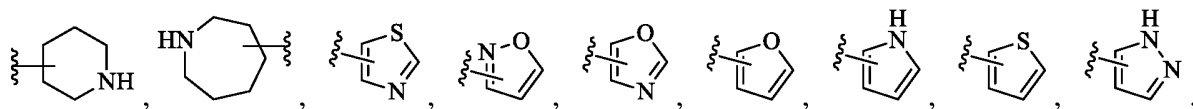
En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan derivados de urea sustituidos que tienen la fórmula
 (IIa) o la fórmula (II) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato,
 un éster o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,
 25 cada R² es independientemente -NR³R^{3a}, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, C₁₋₄ alquilo o hidroxialquilo C₁₋₄ o cada R² es
 independientemente una de las subfórmulas siguientes:



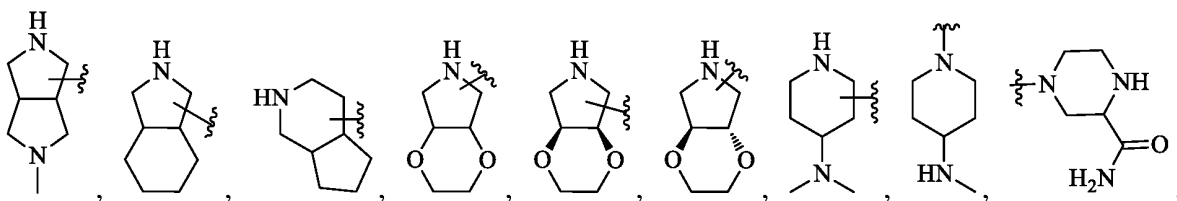
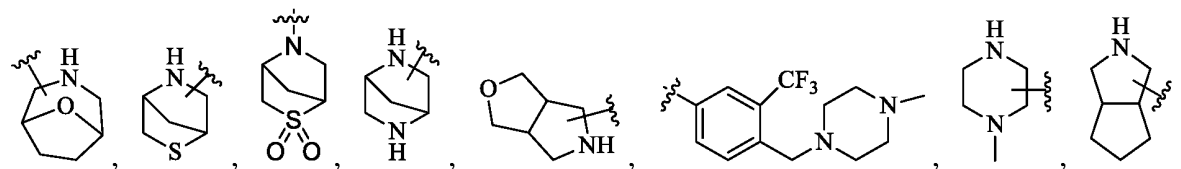
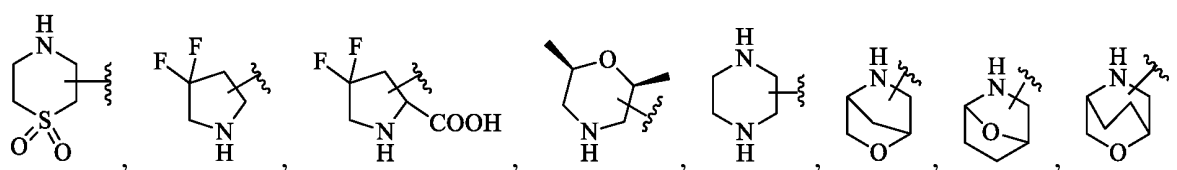
30 en donde cada X⁶, X⁷, X⁸ y X⁹ es independientemente N o CH;
 cada X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es independientemente -(C(R^{4b})₂)_m-, -C(=O)-, -O-, -N(R^{4a})- o -S(=O)_r;
 cada q, m, p y r es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;
 cada t es independientemente 0, 1 o 2;
 en donde cada R² está independientemente sustituido con uno o más R^{2a} que son iguales o diferentes;
 35 cada R^{4a} es independientemente H, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o
 hidroxialquilo C₁₋₄;
 cada R^{4b} es independientemente H, F, Cl, Br, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo
 C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, -(CR^{3b}R^{3c})_n-NH₂, -C(=O)-NH₂, heterocicloalquilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-
 40 alquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₄; y
 en donde cada R³, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{2a} es como se define en el presente documento.

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan derivados de urea sustituidos que tienen la fórmula
 (IIa) o la fórmula (II) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato,
 un éster o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,
 45 cada R² es independientemente una de las subfórmulas siguientes:

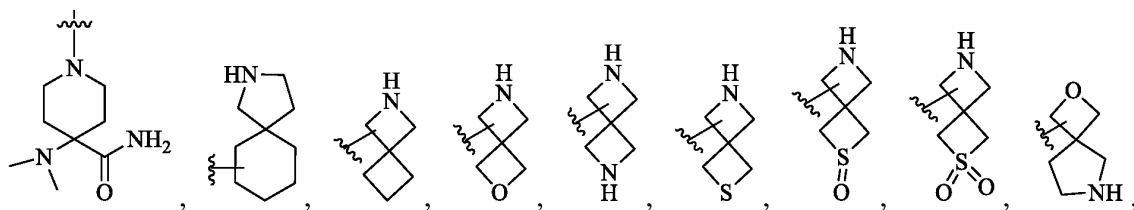
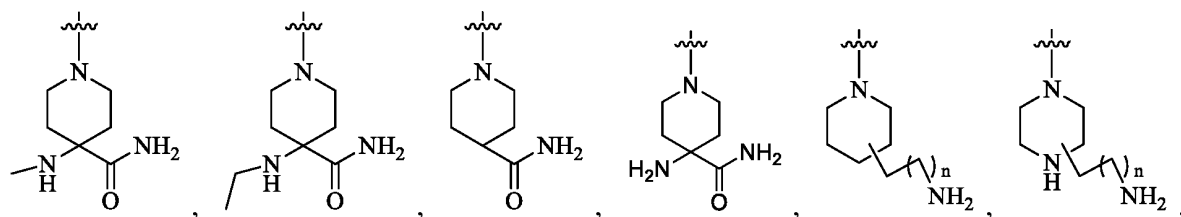




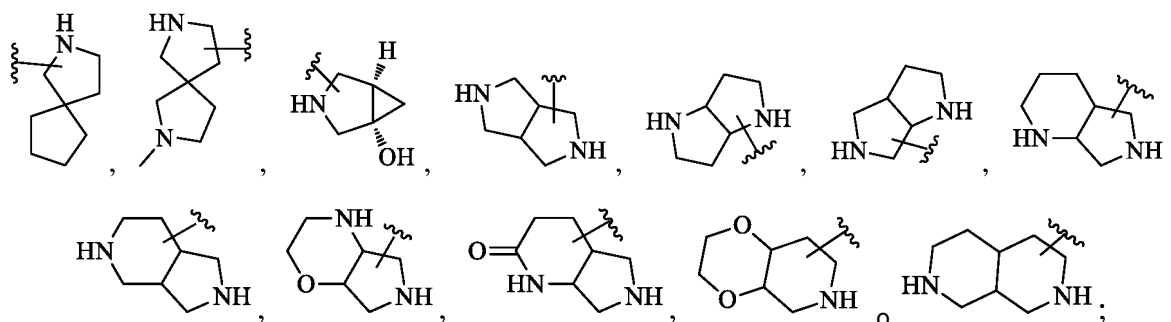
5



10

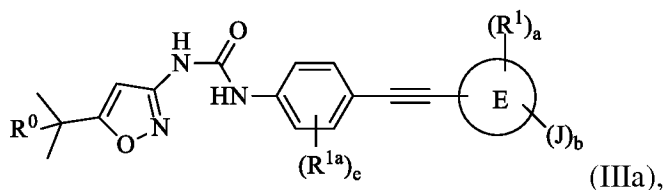


15



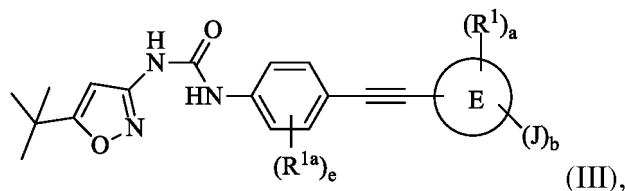
- 5 cada R^3 y R^{3a} es independientemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, heterocicloalquilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} o hidroxialquilo C_{1-4} ;
- cada R^4 y R^{4a} es independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, heterocicloalquilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} o hidroxialquilo C_{1-4} ;
- 10 cada R^{4b} es independientemente H, F, Cl, Br, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, trifluorometilo, metoxi, alquilamino C_{1-4} , $-(CR^{3b}R^{3c})_n-NH_2$, $-C(=O)-NH_2$, heterocicloalquilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} o hidroxialquilo C_{1-4} ;
- en donde cada subfórmula representada por R^2 está independientemente sustituida con uno o más R^{2a} que son iguales o diferentes; y
- 15 cada R^{2a} es independientemente H, F, Cl, Br, I, trifluorometilo, cloroetilo, trifluoroetilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, dimetilamino, metilamino, dietilamino, etilamino, hidroxilo, ciano, nitro, $-C(=O)-NH_2$, carboxi, $-S(=O)_2-O-H$, $-OS(=O)_2-H$, $-S(=O)_2-NH_2$, triazolilo, tetrazolilo, $-(CH_2)_2-NH_2$, $-(CH_2)_3-NH_2$, $-(CH(CF_3))_2-NH_2$, $-(CH_2)_2-NH_2$, oxo $(=O)$, metil- $C(=O)-$, etil- $C(=O)-$, propil- $C(=O)-$, bencilo o fenilo.

- 20 En ciertas realizaciones, los derivados de urea sustituidos proporcionados en el presente documento que tienen la fórmula (IIIa) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



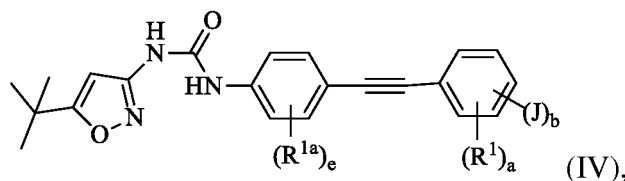
- 25 en donde R^0 es alquilo C_{2-3} , trifluorometilo, fluorometilo, difluorometilo o hidroximetilo; y cada R^{1a} , R^1 , J, e, a y b es como se define en el presente documento.

- 30 En ciertas realizaciones, los derivados de urea sustituidos proporcionados en el presente documento que tienen la fórmula (III) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



- 35 en donde cada R^{1a} , R^1 , J, e, a y b es como se define en el presente documento.

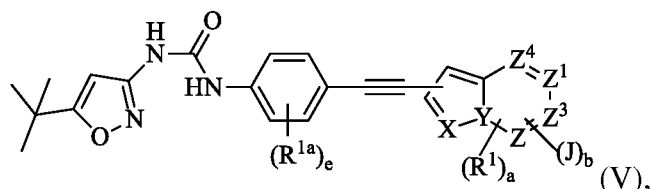
- En otras realizaciones, los derivados de urea sustituidos proporcionados en el presente documento que tienen la fórmula (IV) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



40

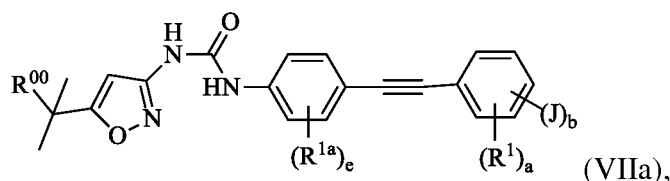
en donde cada R^{1a} , R^1 , J, e, a y b es como se define en el presente documento.

- 5 En otras realizaciones, los derivados de urea sustituidos proporcionados en el presente documento que tienen la fórmula (V) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



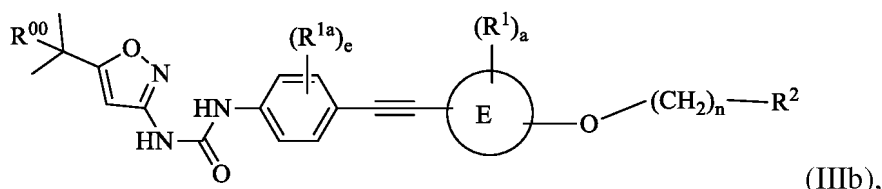
- 10 en donde cada R^{1a} , R^1 , J, e, a y b es como se define en el presente documento; y cada X, Y, Z, Z^1 , Z^3 y Z^4 es independientemente N o CH.

- 15 En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan derivados de urea sustituidos que tienen la fórmula (VIIa) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



- 20 en donde cada R^{1a} , R^1 , J, e, a y b es como se define en el presente documento y R^{00} es alquilo C_{1-3} , trifluorometilo, fluorometilo, difluorometilo o hidroximetilo.

- 25 En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan derivados de urea sustituidos que tienen la fórmula (IIIb) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



- 30 en donde R^{00} es alquilo C_{1-3} , trifluorometilo, fluorometilo, difluorometilo o hidroximetilo; y cada anillo E, R^1 , R^{1a} , R^2 , e, a y n es como se define en el presente documento.

- 35 En otro aspecto, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto divulgado en el presente documento.

- En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica divulgada en el presente documento comprende al menos uno de los vehículos, excipientes, diluyentes, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

- 40 En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica divulgada en el presente documento comprende además otro principio activo usado para tratar una enfermedad proliferativa, una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad inflamatoria, en donde el otro principio activo es un agente quimioterapéutico, agente antiproliferativo, agente inmunosupresor, agente inmunoestimulador, agente antiinflamatorio, un agente para tratar la aterosclerosis, un agente para tratar la fibrosis pulmonar, inhibidor de la cinasa CDK4/6, inhibidor de ABL, inhibidor de ABL/Scr, inhibidor de la cinasa aurora, inhibidor no competitivo de ATP de BCR-ABL, inhibidor de mutación c-KIT, inhibidor de RET, inhibidor de PDGFR, inhibidor de VEGFR, inhibidor de FLT3, inhibidor de FLT3-ITD o una combinación de los mismos.

- 45 En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica desvelada en el presente documento, en donde el otro principio activo es clorambucilo, melfalán, ciclofosfamida, ifosfamida, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozotocina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, dacarbazina, temozolomida, procarbazona, metotrexato, fluorouracilo, citarabina, gemcitabina, mercaptopurina, fludarabina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, topotecán, irinotecán, etopósido, trabectedina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, daunorrubicina, mitoxantrona,

bleomicina, mitomicina C, ixabepilona, tamoxifeno, flutamida, análogos de gonadorelina, megestrol, prednisona, dexametasona, metilprednisolona, talidomida, interferón- α , leucovorina cálcica, sirolimus, temsirolimus, everolimus, afatinib, alisertib, amuvatinib, apatinib, axitinib, bortezomib, bosutinib, brivanib, cabozantinib, cediranib, crenolanib, crizotinib, dabrafenib, dacomitinib, danusertib, dasatinib, dovitinib, erlotinib, foretinib, ganetespib, gefitinib, ibrutinib, icotinib, imatinib, iniparib, lapatinib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, momelotinib, motesanib, neratinib, nilotinib, niraparib, oprozomib, olaparib, pazopanib, pictilisib, ponatinib, quizartinib, regorafenib, rigosertib, rucaparib, ruxolitinib, saracatinib, saridegib, sorafenib, sunitinib, tasocitinib, telatinib, tivantinib, tivozanib, tofacitinib, trametinib, vandetanib, veliparib, vemurafenib, vismodegib, volasertib, alemtuzumab, bevacizumab, brentuximab vedotina, catumaxomab, cetuximab, denosumab, gemtuzumab, ipilimumab, nimotuzumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, cabozantinib, ponatinib, midostaurina, pacritinib, quizartinib, gilteritinib, AKN-028, AT-9283, crenolanib, ENMD-2076, famitinib, dovitinib, PLX-3397, palbociclib, abemaciclib, ribociclib, rigosertib sódico, selinexor, roniciclib, AT-7519, seliciclib, alvociclib o una combinación de los mismos.

En un aspecto, en el presente documento se proporciona una combinación de fármacos que comprende el compuesto o la composición farmacéutica divulgada en el presente documento y uno o más principios activos usados para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad inflamatoria.

En ciertas realizaciones, la combinación de fármacos divulgada en el presente documento, en donde el otro principio activo es un agente quimioterapéutico, agente antiproliferativo, agente inmunosupresor, agente inmunoestimulador, agente antiinflamatorio, inhibidor de la cinasa CDK4/6, inhibidor de ABL, inhibidor de ABL/Scr, inhibidor de la cinasa aurora, inhibidor no competitivo de ATP de BCR-ABL, inhibidor de mutación c-KIT, inhibidor de RET, inhibidor de PDGFR, inhibidor de VEGFR, inhibidor de FLT3, inhibidor de FLT3-ITD o una combinación de los mismos.

En ciertas realizaciones, la combinación de fármacos divulgada en el presente documento, en donde el compuesto o la composición farmacéutica divulgada en el presente documento es un inhibidor de FLT3 o un inhibidor de FLT3-ITD.

En ciertas realizaciones, la combinación de fármacos divulgada en el presente documento, en donde el otro principio activo es un inhibidor de la cinasa CDK4/6.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona el compuesto o la composición farmacéutica desvelados en el presente documento para su uso en la prevención, control, tratamiento o disminución de una enfermedad proliferativa, una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad inflamatoria en un paciente.

En ciertas realizaciones, el compuesto o la composición farmacéutica divulgada en el presente documento, en donde la enfermedad proliferativa es leucemia mielógena crónica, tumor estromal gastrointestinal, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica mutante (CML), leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia, leucemia linfocítica crónica, macroglobulinemia primaria, leucemia monocítica, reacción leucemoide, anemia aplásica, púrpura, gammapatía monoclonal benigna secundaria, enfermedad semi-molecular, cáncer colorrectal, cáncer de estómago, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de tiroides, cáncer de riñón, tumor cerebral, cáncer de cuello, cáncer del sistema nervioso central (CNS), glioma maligno, hiperplasia de la médula ósea, mononucleosis infecciosa, histiocitosis maligna, linfoma, tumor del sistema no linforreticular, mieloma múltiple, sarcoma granulocítico, plasmacitoma solitario, linfoma maligno, lesiones osteolíticas, linfoblastoma, linfoma no de Hodgkin, síndrome de mononucleosis infecciosa, histiocitosis aguda, linfoma de Hodgkin, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón microcítico, neuroblastoma, tumor de células neuroendocrinas, tumor de células de los islotes, carcinoma medular de tiroides, melanoma, retinoblastoma, cáncer de útero, cáncer de ovario, carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, tumor digestivo maligno, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de cuello de útero, tumor testicular, cáncer de vejiga, mieloma o complicación relacionada con AML; la enfermedad autoinmune es leucemia, leucemia mielógena crónica, tumor estromal gastrointestinal, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica mutante (CML), leucemia linfocítica aguda (ALL), artritis reumatoide, dolor óseo y articular, compromiso del sistema nervioso central, lupus, esclerosis múltiple, tiroiditis, diabetes de tipo I, sarcoidosis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, lupus sistémico o complicación relacionada con AML; y la enfermedad inflamatoria es diverticulitis, colitis, pancreatitis, hepatitis, hepatitis crónica, cirrosis, coleocistitis o inflamación crónica.

En ciertas realizaciones, el compuesto o la composición farmacéutica divulgada en el presente documento, en donde la enfermedad es una enfermedad mediada por una mutación de c-KIT, RET, PDGFR, VEGFR, Bcr-ABL, FLT3 o inducida por FLT3-ITD.

Lo anterior únicamente resume algunos aspectos divulgados en el presente documento y no pretende tener un carácter limitante. Estos aspectos y otros aspectos y realizaciones se describen en más detalle a continuación.

Descripción detallada de la invención

DEFINICIONES Y TERMINOLOGÍA GENERAL

A continuación se hará referencia en detalle a determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas que los acompañan. Se pretende que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que pueden incluirse dentro del alcance de la invención tal como se define por las reivindicaciones adjuntas. El experto en la técnica reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, que podrían utilizarse en la práctica divulgada en el presente documento. Lo descrito en el presente documento no se limita en modo alguno a los métodos y materiales. En el caso de que uno o más de la bibliografía, patentes y materiales similares incorporados difiera de o contradiga esta solicitud, incluyendo, pero sin limitación los términos definidos, el uso de los términos, las técnicas descritas o similares, la presente solicitud será la determinante.

Como se usa en el presente documento, las siguientes definiciones deberán aplicarse a menos que se indique otra cosa. Para los fines divulgados en el presente documento, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS y el Handbook of Chemistry and Physics, 75ª ed. 1994. Además, los principios generales de la química orgánica están descritos en Sorrell *et al.*, "Organic Chemistry", University Science Books, Sausalito: 1999 y en Smith *et al.*, "March's Advanced Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Nueva York: 2007.

"Esteroisómero" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero se diferencian con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros, confómeros (rotámeros), isómeros geométricos (cis/trans), atropisómeros y similares.

"Quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse a la compañera de la imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que pueden superponerse sobre sus compañeros de imagen especular.

"Racemato" o "mezcla racémica" se refiere a una mezcla equimolar de enantiómeros que carece de actividad óptica.

"Enantiómero" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superponibles entre sí.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales o actividades biológicas. La mezcla de diastereómeros puede separarse mediante procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía, tal como HPLC.

Las definiciones estereoquímicas y convenciones usadas en el presente documento normalmente son acordes con Parker *et al.*, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York y Eliel *et al.*, "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Muchos de los compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S, se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el sentido de rotación del plano de luz polarizada por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Un estereoisómero específico puede denominarse también enantiómero y una mezcla de dichos isómeros se denomina a menudo una mezcla enantiomérica. Una mezcla de enantiómeros 50:50 se denomina mezcla racémica o un racemato, que puede aparecer cuando no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en un proceso o reacción química.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del compuesto o compuestos desvelados en el presente documento puede estar presente en forma racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo la configuración (R), (S) o (R,S). En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos un 50 % de exceso enantiomérico, al menos un 60 % de exceso enantiomérico, al menos un 70 % de exceso enantiomérico, al menos un 80 % de exceso enantiomérico, al menos un 90 % de exceso enantiomérico, al menos un 95 % de exceso enantiomérico o al menos un 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (R) o (S).

Dependiendo de la elección de los materiales de partida y los procedimientos, los nuevos compuestos pueden estar presentes en forma de uno de los estereoisómeros posibles o como mezclas de los mismos, tal como racematos y mezclas de diastereoisómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. Pueden prepararse isómeros (R) y (S) ópticamente activos usando sintones quirales o reactivos quirales o resolverse usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener una configuración *E* o *Z*. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente del cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*.

Cualquier mezcla de estereoisómeros resultante puede separarse basándose en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros, enantiómeros o diastereómeros geométricos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Cualquier racemato resultante de productos finales o intermedios puede resolverse en las antípodas ópticas por métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, por separación de las sales diastereoméricas de los mismos. Los productos racémicos también pueden resolverse por cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) usando un adsorbente quiral. También se pueden preparar enantiómeros preferidos mediante síntesis asimétricas. Véase, por ejemplo, Jacques, *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); *Principles of Asymmetric Synthesis* (2ª ed. Robert E. Gawley, Jeffrey Aubé, Elsevier, Oxford, R.U., 2012); Eliel, E. L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Table of Resolving Agents and Optical Resolutions* pág. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. de Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972); *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (Subramanian, G. Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Alemania, 2007).

El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de distintas energías que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Cuando es posible la tautomerización (por ejemplo, en solución), puede alcanzarse un equilibrio químico de los tautómeros. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de enlace. Un ejemplo específico de tautomerización ceto-enol es la interconversión de tautómeros de pentan-2,4-diona y 4-hidroxipent-3-en-2-ona. Otro ejemplo de tautomerización es la tautomerización fenol-ceto. Un ejemplo específico de tautomerización fenol-ceto es la interconversión de los tautómeros piridin-4-ol y piridin-4(1H)-ona. A menos que se indique otra cosa, todas las formas tautoméricas de los compuestos divulgados en el presente documento están dentro del alcance de la invención.

"Farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica o con una relación beneficio/riesgo razonable con respecto a dichos otros problemas y complicaciones y eficaz para su uso pretendido.

A menos que se defina de otro modo en el presente documento, para una variable que aparece más de una vez en cualquier sustituyente o en el compuesto de la invención o en cualquier otra fórmula en el presente documento, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. Solo se permiten combinaciones de sustituyentes que dan como resultado un compuesto estable. Los compuestos estables son compuestos que pueden aislarse en un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción.

El término "opcional" u "opcionalmente" se refiere a que un suceso o circunstancia descrito posteriormente puede suceder pero no necesariamente y que la descripción incluye casos donde el suceso o la circunstancia sucede y casos en los que no. Por ejemplo, "opcionalmente enlazado" significa que el enlace puede estar o no presente y que la descripción incluye enlaces sencillos, dobles o triples.

Como se describe en el presente documento, los compuestos divulgados en el presente documento pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como el o los compuestos ilustrados por la fórmula general anterior o, como se ejemplifica mediante clases, subclases y especies concretas de la invención.

En general, el término "sustituido" se refiere a la sustitución de uno o más radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo. Cuando más de una posición en una estructura dada puede sustituirse con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición.

El término "sin sustituir" significa que el grupo especificado no tiene sustituyentes.

Se apreciará que la frase "opcionalmente sustituido" se usa de forma intercambiable con la frase "sustituido o sin sustituir", que se refiere a que la estructura dada está sin sustituir o sustituida con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento. Los sustituyentes descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, oxo (=O), flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), yodo (I), hidroxilo, amino, -C(=O)-NH₂, carboxilo, -S(=O)₂-O-H, -OS(=O)₂-H, -S(=O)₂-NH₂, triazolilo, tetrazolilo, -(CR^{3b}R^{3c})_n-NH₂, alquilo, alquil-S(=O)₂-, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alquilamino, alquiltio, haloalcoxi, ciano, arilo, heteroarilo, alquenilo, alquinilo, heterocicliilo, mercapto, nitro, ariloxi, hidroxialcoxi, alcanoililo, bencilo, ciclopropilo, fenilo, alquil-C(=O)-, alquil-C(=O)-NH-, carboxamido o alcoxialquilo. En donde R^{3b}, R^{3c}, t y n son como se definen en el presente documento.

En diversos lugares en la presente memoria descriptiva, se desvelan sustituyentes de compuestos desvelados en el presente documento en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que la invención incluya cada uno y cada subcombinación individual de los miembros de dichos grupos e intervalos. Por ejemplo, el término "alquilo C₁₋₆" pretende específicamente desvelar de forma individual metilo, etilo, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ y alquilo C₆.

En diversos lugares en la presente memoria descriptiva, se describen sustituyentes de enlace. Donde la estructura

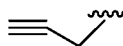
requiere claramente un grupo de enlace, las variables de Markush listadas para ese grupo se entiende que son grupos de enlace. Por ejemplo, si la estructura requiere un grupo de enlace y la definición del grupo Markush para esa variable enumera "alquilo" o "arilo", entonces se entiende que el "alquilo" o "arilo" representa un grupo alquileo o grupo arileno de enlace, respectivamente.

5 El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente, saturado, de cadena lineal o ramificada, de 1-20 átomos de carbono, en donde el grupo alquilo está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-10 átomos de carbono. En otras realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-8 átomos de carbono. En otras realizaciones más, el grupo alquilo contiene 1-6 átomos de carbono. En aún otras realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono y en otras realizaciones más, el grupo alquilo contiene 1-3 átomos de carbono. Otras realizaciones del grupo alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me, $-\text{CH}_3$), etilo (Et, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), *n*-propilo (*n*-Pr, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), isopropilo (*i*-Pr, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), *n*-butilo (*n*-Bu, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metilpropilo o isobutilo (*i*-Bu, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1-metilpropilo o *sec*-butilo (*s*-Bu, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), *tert*-butilo (*t*-Bu, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), *n*-pentilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), *n*-hexilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), *n*-heptilo, *n*-octilo y similares. El término "alquilo" o el prefijo "alq-" incluye cadenas de carbono saturadas tanto de cadena lineal como ramificada.

El término "alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de 2-12 átomos de carbono, con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono, en donde el grupo alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Algunos ejemplos no limitativos del grupo alquinilo incluyen etinilo ($-\text{C}\equiv\text{CH}$ o



30), propargilo ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ o



35) y similares.

El término "alqueniilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificado de 2-12 átomos de carbono, con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace sp^2 carbono-carbono, en donde el grupo alqueniilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento e incluye grupos que tienen orientaciones "*cis*" y "*trans*" o, como alternativa, orientaciones "E" y "Z". Algunos ejemplos no limitantes del grupo alqueniilo incluyen etenilo o vinilo ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), alilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) y similares.

El término "alquileo" y "cadena de alquileo" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que consta únicamente de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene 1-8 átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes del grupo alquileo incluyen metileno, etileno, propileno, *n*-butileno y similares. La cadena de alquileo está unida al resto de la molécula a través dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena.

El término "alqueniileo" o "cadena de alqueniileo" se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturado divalente, lineal o ramificada que consta únicamente de carbono e hidrógeno y que tiene 1-8 átomos de carbono, en donde el enlace insaturado existe solamente como un doble enlace y el doble enlace puede estar localizado entre dos átomos de carbono cualesquiera de la cadena. Algunos ejemplos no limitantes del grupo alqueniileo incluyen etenileno, 1,3-propenileno, 2-butenileno y similares. La cadena de alqueniileo está unida al resto de la molécula a través de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena.

El término "alquinileno" o "cadena de alquinileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturado divalente, lineal o ramificada, que consta únicamente de carbono e hidrógeno y que tiene 1-8 átomos de carbono, en donde el enlace insaturado existe solamente como un triple enlace y el triple enlace puede estar localizado entre dos átomos de carbono cualesquiera de la cadena. Algunos ejemplos no limitantes del grupo alquinileno incluyen etinileno, 1-propinileno, 2-butinileno, 1-pentinileno 3-pentinileno y similares. La cadena de alquinileno está unida al resto de la molécula a través de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena.

El término "halógeno" o "átomo de halógeno" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, unido al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno. A menos que se especifique lo contrario, el grupo alcoxi contiene 1-12 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alcoxi contiene 1-6 átomos de carbono. En otras realizaciones, el grupo

alcoxi contiene 1-4 átomos de carbono. En otras realizaciones más, el grupo alcoxi contiene 1-3 átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes de grupo alcoxi incluyen, metoxi (MeO, -OCH₃), etoxi (EtO, -OCH₂CH₃), 1-propoxi (*n*-PrO, *n*-propoxi, -OCH₂CH₂CH₃) y similares.

5 El término "amino" se refiere a un grupo que tienen la fórmula -NH₂.

El término "aminoalquilo" se refiere a un grupo que tiene la fórmula R'R"N-alquilo, en donde cada R' y R" es independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo. Alquilo y amino son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos incluyen, pero sin limitación, aminoetilo, aminometilo, aminopropilo y similares.

10 El término "alcamino" o "alquilamino" se refiere a "N-alquilamino", en donde el grupo amino está sustituido con un grupo alquilo y en donde el grupo alquilo es como se define en el presente documento. En algunas realizaciones, el grupo alquilamino es un grupo alquilamino inferior que tiene un grupo alquilo C₁₋₆ unido a un átomo de nitrógeno. En otras realizaciones, el grupo alquilamino es un grupo alquilamino inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

15 Algunos ejemplos no limitantes del grupo alquilamino incluyen monoalquilamino tal como *N*-metilamino, *N*-etilamino y similares.

20 El término "dialcamino" o "di(alquil)amino" se refiere a "N,N-dialquilamino", en donde el grupo amino está sustituido con dos grupos alquilo y en donde el grupo alquilo es como se define en el presente documento. En algunas realizaciones, el grupo alquilamino es un grupo alquilamino inferior que tiene dos grupos alquilo C₁₋₆ unidos a un átomo de nitrógeno. En otras realizaciones, el grupo alquilamino es un grupo alquilamino inferior que tiene dos grupos alquilo C₁₋₃ unidos a un átomo de nitrógeno. Algunos ejemplos no limitantes del grupo dialcamino o di(alquil)amino incluyen dialquilamino tal como *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino y similares.

25 El término "alcoxialquilo" o "alcoxialcoxi" se refiere a un grupo alquilo o alcoxi sustituido con uno o más grupos alcoxi iguales o diferentes, en donde el grupo alquilo y el grupo alcoxi son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo alcoxialquilo y el grupo alcoxialcoxi incluyen metoximetilo, etoximetilo, metoxipropoxi, metoximetoxi y similares.

30 El término "alquil-S(=O)_t" se refiere a -S(=O)_t- unido a un grupo alquilo, en donde el grupo alquilo es como se define en el presente documento y *t* es 0, 1 o 2. Algunos ejemplos no limitantes incluyen metil-S(=O)₂-, etil-S(=O)₂-, propil-S(=O)₂-, metil-S(=O)-, etil-S(=O)-, propil-S(=O)-, metil-S-, etil-S-, propil-S- y similares.

35 El término "alquil-C(=O)-" se refiere a acilo (-C(=O)-) unido a un grupo alquilo, en donde el grupo alquilo es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen acetilo (CH₃-C(=O)-), propionilo (C₂H₅-C(=O)-) y similares.

40 El término "haloalquilo" o "haloalcoxi" se refiere a un grupo alquilo o grupo alcoxi sustituido con uno o más átomos de halógeno iguales o diferentes, en donde el grupo alquilo y el grupo alcoxi son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo haloalquilo y el grupo haloalcoxi incluyen 1,1,1-trifluoro-2-metilprop-2-ilo (-C(CH₃)₂CF₃), 1,1-difluoro-2-metilprop-2-ilo (-C(CH₃)₂CHF₂), 1-fluoro-2-metilprop-2-ilo (-C(CH₃)₂CH₂F), difluorometilo (-CHF₂), trifluorometilo (-CF₃), trifluorometoxi (-OCF₃), 2,2,2-trifluoroetoxi (-OCH₂CF₃), 2,2,3,3-tetrafluoropropoxi (-OCH₂CF₂CHF₂) y similares.

45 El término "alquilaminohaloalcoxi" se refiere a un grupo haloalcoxi sustituido con uno o más grupos alquilamino iguales o diferentes, en donde el grupo alquilamino y el grupo haloalcoxi son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo alquilaminohaloalcoxi incluyen metilaminodifluorometoxi y similares.

50 El término "hidroxialquilo" o "hidroxialcoxi" se refiere a un grupo alquilo o un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos hidroxilo, en donde el grupo alquilo y el grupo alcoxi son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo hidroxialquilo y el grupo hidroxialcoxi incluyen hidroximetilo, 1-hidroxi-*n*-butilo, 2-hidroxi-*n*-propilo, 1-hidroxietilo, hidroxio-*tert*-butilo, hidroxipropilo, 1,2-dihidroxipropilo, hidroximetoxi, 1-hidroxietoxi y similares.

55 El término "aminoalcoxi" o "alquilaminoalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos amino o grupos alquilamino, en donde el grupo alquilamino y el grupo alcoxi son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo aminoalcoxi y el grupo alquilaminoalcoxi incluyen aminometoxi, 1-aminoetoxi, metilaminometoxi, etilaminoetoxi y similares.

60 El término "arilo" usado en solitario o como parte de un resto más grande como en "arilalquilo", "arilalcoxi" o "ariloxialquilo" se refiere a sistemas de anillos carbocíclicos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos. En algunas realizaciones, el término "arilo" puede sustituirse por o usarse como "arileno". En donde al menos un anillo en el sistema "arilo" es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo. El término "arilo" puede usarse de manera intercambiable con el término "anillo arilo" o "anillo aromático". Algunos ejemplos no

65 limitantes del grupo arilo incluyen fenilo, naftilo y antraceno. Y el grupo arilo definido en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir, en donde los sustituyentes incluyen, pero sin limitación, oxo (=O), flúor (F), cloro (Cl),

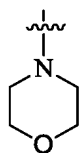
bromo (Br), yodo (I), hidroxilo, amino, $-C(=O)-NH_2$, carboxilo, $-S(=O)_iO-H$, $-OS(=O)_i-H$, $-S(=O)_iNH_2$, triazolilo, tetrazolilo, $-(CR^{3b}R^{3c})_n-NH_2$, alquilo, alquil- $S(=O)_i$, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alquilamino, alquiltio, haloalcoxi, ciano, arilo, heteroarilo, alqueno, alquino, heterociclilo, mercapto, nitro, ariloxi, hidroxialcoxi, alcanilo, bencilo, ciclopropilo, fenilo, alquil- $(C=O)$ -, alquil- $(C=O)-NH$ -, carboxamido o alcoxialquilo y similares.

5 El término "heteroarilo" o "anillo heteroarilo" tal como se usan de manera intercambiable en el presente documento, usados en solitario o como parte de un resto más grande en "heteroarilalquilo" o "heteroarilalcoxi", que puede sustituirse por o usarse como "heteroarileno" en algunas realizaciones, se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, en donde el sistema de anillo heteroarilo bicíclico, heteroarilo tricíclico o heteroarilo tetracíclico se condensa para formar un anillo. El sistema de anillos heteroarilo es aromático, en el que opcionalmente uno o más átomos en el anillo se seleccionan independientemente entre heteroátomos (los heteroátomos se seleccionan entre N, O, P y S, en donde el S o el P está opcionalmente sustituido con uno o más oxo para proporcionar el grupo SO, SO₂, PO o PO₂). El sistema heteroarilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de un compuesto estable. El grupo sistema heteroarilo puede ser un anillo monocíclico de 3-7 miembros, un anillo bicíclico de 7-10 miembros o un anillo tricíclico de 10-15 miembros. El anillo heteroarilo bicíclico que tiene 7-10 átomos en el anillo puede estar dispuesto como un sistema biciclo[4,5], [5,5], [5,6] o [6,6] y el anillo heteroarilo tricíclico que tiene 10-15 átomos en el anillo puede estar dispuesto como un sistema triciclo[5,5,6], [5,6,6] o [6,5,6]. Y el heteroarilo o el anillo heteroarilo definido en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir, en donde los sustituyentes incluyen, pero sin limitación, oxo (=O), flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), yodo (I), hidroxilo, amino, $-C(=O)-NH_2$, carboxilo, $-S(=O)_iO-H$, $-OS(=O)_i-H$, $-S(=O)_iNH_2$, triazolilo, tetrazolilo, $-(CR^{3b}R^{3c})_n-NH_2$, alquilo, alquil- $S(=O)_i$, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alquilamino, alquiltio, haloalcoxi, ciano, arilo, heteroarilo, alqueno, alquino, heterociclilo, mercapto, nitro, ariloxi, hidroxialcoxi, alcanilo, bencilo, ciclopropilo, fenilo, alquil- $(C=O)$ -, alquil- $(C=O)-NH$ -, carboxamido o alcoxialquilo y similares. Dependiendo de la estructura, el grupo heteroarilo puede ser un monorrádical o un dirradical (es decir, grupo heteroarileno).

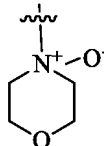
25 Algunos ejemplos no limitantes del sistema heteroarilo (que contienen grupo heteroarilo, anillo heteroarilo) incluyen 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 4-metilisoxazol-5-ilo, N-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, tetrazolilo (por ejemplo, 5-tetrazolilo), triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo y 5-triazolilo), 2-tienilo, 3-tienilo, pirazolilo (por ejemplo, 2-pirazolilo), isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, pirazinilo, 2-pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, benzo[d]tiazol-2-ilo, imidazo[1,5-a]piridin-6-ilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, benzotienilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo y 4-quinolinilo), isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo y 4-isoquinolinilo), benzopirazolilo, acridinilo, benzindolilo, benzisoxazinilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotipirano, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, β -carbolinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofurilo, imidazopiridilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolizino, indolilo, isobenzotiantrenilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, decahidroindolilo, decahidroisoindolilo, oxazolidinadionilo, oxazolidinilo, oxazolopiridinilo, oxazolilo, oxirano, perimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, naftiridinilo, piridopiridilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tiofenilo, triazinilo, 2H-pirrololo[3,4-c]piridinilo, pirazolo[2',1':2,3]oxazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[2',1':2,3]tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[2',1':2,3]tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[2',1':2,3]tiazolo[5,4-b]piridinilo, pirazolo[2',1':2,3]tiazolo[4,5-b]pirazinilo, 1H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]imidazolilo, 1-metil-1H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]imidazolilo, imidazo[2',1':2,3]tiazolo[4,5-b]pirazinilo, imidazo[2',1':2,3]tiazolo[5,4-b]piridinilo, imidazo[2',1':2,3]tiazolo[4,5-c]piridinilo y similares.

50 El término "carbociclilo", "cicloalifático", "carbociclo" o "cicloalquilo", como se usa de manera intercambiable en el presente documento, se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado, no aromático, monovalente o multivalente, que consta únicamente de átomos de carbono e hidrógeno y que incluye 3-12 átomos de carbono como un anillo monocíclico o 7-12 átomos de carbono como un anillo bicíclico o un anillo tricíclico. Los carbociclos bicíclicos que tienen 7-12 átomos en el anillo pueden estar dispuestos, por ejemplo, como un sistema biciclo[4,5], [5,5], [5,6] o [6,6] y los carbociclos bicíclicos que tienen 9 o 10 átomos en el anillo pueden estar dispuestos como un sistema biciclo[5,6] o [6,6]. Dependiendo de la estructura, el grupo carbociclilo, cicloalifático, carbociclo o cicloalquilo puede ser un monorrádical o un dirradical, es decir, en algunas realizaciones, el grupo carbociclilo, cicloalifático, carbociclo o cicloalquilo puede estar sustituido por o usarse como carbocicleno o cicloalqueno. Algunos ejemplos no limitantes del grupo cicloalifático incluyen cicloalquilo, cicloalqueno y cicloalquino. Otros ejemplos del grupo cicloalifático incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadieno, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclono, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, adamantilo y similares. El grupo carbociclilo, cicloalifático, carbociclo o cicloalquilo descrito en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir, en donde los sustituyentes incluyen, pero sin limitación, oxo (=O), flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), yodo (I), hidroxilo, amino, $-C(=O)-NH_2$, carboxilo, $-S(=O)_iO-H$, $-OS(=O)_i-H$, $-S(=O)_iNH_2$, triazolilo, tetrazolilo, $-(CR^{3b}R^{3c})_n-NH_2$, alquilo, alquil- $S(=O)_i$, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alquilamino, alquiltio, haloalcoxi, ciano, arilo, heteroarilo, alqueno, alquino, heterociclilo, mercapto, nitro, ariloxi, hidroxialcoxi, alcanilo, bencilo, ciclopropilo, fenilo, alquil- $(C=O)$ -, alquil- $(C=O)-NH$ -, carboxamido o alcoxialquilo y similares.

- El término "heterociclilo", "heterociclo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico", como se usa de manera intercambiable en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico en el cual uno o más miembros del anillo se seleccionan independientemente entre heteroátomos y que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático. Dependiendo de la estructura, el grupo heterociclilo, heterociclo, heterocicloalifático o heterocíclico puede ser un monorrádical o un dirradical, es decir, en algunas realizaciones, el grupo heterociclilo, heterociclo, heterocicloalifático o heterocíclico puede estar sustituido por o usarse como heterociclileno. El sistema heterociclilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono que dé como resultado la creación de un compuesto estable. Uno o más átomos de hidrógeno en el anillo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el grupo heterociclilo, heterociclo, heterociclileno, heterocicloalifático o heterocíclico es un anillo monocíclico que tiene 3-7 miembros en el anillo (por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S, en donde el S o el P está opcionalmente sustituido con uno o más oxo para proporcionar el grupo SO, SO₂, PO o PO₂ y el átomo de carbono también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más oxo para proporcionar el grupo -C=O-, con la condición de que cuando el anillo es un anillo de 3 miembros, solamente hay un heteroátomo) o un anillo bicíclico que tiene 7-10 miembros en el anillo (por ejemplo, de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S, en donde el S o el P está opcionalmente sustituido con uno o más oxo para proporcionar el grupo SO, SO₂, PO o PO₂).
- En otras realizaciones, los átomos de nitrógeno del grupo heterocíclico que contiene nitrógeno se oxidan para formar óxido de nitrógeno. Por ejemplo,



- se oxida para formar



- El heterociclilo puede ser un radical carbono o un radical heteroátomo. El grupo heterociclilo también incluye un grupo en cual el grupo heterociclilo está condensado con un anillo saturado o parcialmente insaturado o con un anillo heterocíclico. Algunos ejemplos no limitantes del grupo heterociclilo incluyen pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, dihydrofuranilo, tetrahydrotrentileno, tetrahydropiranilo, dihydropiranilo, tetrahydrotiopiranilo, piperidinilo, tiofanilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, epoxipropilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, N-morfolinilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, tiomorfolinilo, N-piperazinilo, 2-piperazinilo, 3-piperazinilo, homopiperazinilo, 4-metoxi-piperidin-1-ilo, 1,2,3,6-tetrahydropiridin-1-ilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, dihydroindolilo, 2-indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihydrotrentileno, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, 1,1-dioxo-1,2,6-tiadiazin-2-ilo, hexahidro-2H-[1,4]dioxin[2,3-c]pirrolilo, quinolizino, 1,1-dioxotiomorfolinilo, 2,3,3a,7a-tetrahydro-1H-isoindolilo, isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolilo, N-piridil urea, dibenzofuranilo, dihydrobenzoisotiazinilo, dihydrobenzoisoxazinilo, dioxolanilo, dihydropirazinilo, dihydropiridilo, dihydropirazolilo, dihydropirimidinilo, dihydropirrolilo, 1,4-ditiano, furanonilo, furilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, imidazopiridilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolinilo, isobenzotetrahydrofuranilo, isobenzotetrahydrotrentileno, isobenzotrentileno, isobenzodihydropiranilo, isocumarinilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, morfolinilo, decahydroindolilo, decahydroisoindolilo, oxadiazolilo, oxazolidinadonilo, oxazolidinilo, oxazolopiridinilo, oxazolilo, oxiranilo, perimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, purinilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, piridopiridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydrotrentileno, tetrazolilo, tiadiazolopirimidinilo, tiadiazolilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tiofenilo, triazolilo, 1,3,5-tritiano y similares. El grupo heterociclilo descrito en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir, en donde los sustituyentes incluyen, pero sin limitación, oxo (=O), flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), yodo (I), hidroxilo, amino, -C(=O)-NH₂, carboxilo, -S(=O)₂-O-H, -OS(=O)₂-H, -S(=O)₂-NH₂, triazolilo, tetrazolilo, -(CR^{3b}R^{3c})_n-NH₂, alquilo, alquil-S(=O)₂-, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alquilamino, alquiltio, haloalcoxi, ciano, arilo, heteroarilo, alqueno, alquino, heterociclilo, mercapto, nitro, arilo, hidroxialcoxi, alcanóilo, bencilo, ciclopropilo, fenilo, alquil-(C=O)-, alquil-(C=O)-NH-, carboxamido o alcoxialquilo y similares. Tal como 1-metilpiridin-2(1H)-ona, ciclohex-2,4-dienona, 2,6-dimetilmorfolinilo

y similares.

El término "bicíclico condensado", "cíclico condensado", "biciclilo condensado" o "ciclilo condensado" se refiere a un sistema de anillo condensado saturado o insaturado, que se refiere a un sistema de anillo bicíclico que no es aromático e incluye al menos un anillo no aromático. Un sistema de este tipo puede contener una insaturación aislada o conjugada, pero no anillos aromáticos o heteroaromáticos en su estructura principal (pero puede tener una sustitución aromática en la misma). Cada anillo cíclico en el biciclilo condensado puede ser tanto un anillo carbocíclico como un anillo heteroalíclico. Algunos ejemplos no limitantes del sistema de anillo bicíclico condensado incluyen hexahidrofuro[3,2-b]furanilo, 2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1*H*-indenilo, 7-azabicyclo[2.2.1]heptilo, bicyclo[3.3.0]octilo condensado, bicyclo[3.1.0]hexilo condensado, 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidronaftilo y similares. Y el grupo biciclilo condensado definido en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir, en donde los sustituyentes incluyen, pero sin limitación, oxo (=O), flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), yodo (I), hidroxilo, amino, -C(=O)-NH₂, carboxilo, -S(=O)₂O-H, -OS(=O)₂H, -S(=O)₂NH₂, triazolilo, tetrazolilo, -(CR^{3b}R^{3c})_n-NH₂, alquilo, alquil-S(=O)₂-, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alquilamino, alquiltio, haloalcoxi, ciano, arilo, heteroarilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, mercapto, nitro, ariloxi, hidroxialcoxi, alcanolilo, bencilo, ciclopropilo, fenilo, alquil-(C=O)-, alquil-(C=O)-NH-, carboxamido o alcoxialquilo y similares.

El término "heterobiciclilo condensado" se refiere a un sistema de anillo condensado saturado o insaturado, que se refiere a un sistema de anillo bicíclico que no es aromático e incluye al menos un anillo no aromático. Un sistema de este tipo puede contener una insaturación aislada o conjugada, pero no anillos aromáticos o heteroaromáticos en su estructura principal (pero puede tener una sustitución aromática en la misma). Dependiendo de la estructura, el grupo heterobiciclilo condensado puede ser un monorrádical o un dirradical, es decir, en algunas realizaciones, el grupo heterobiciclilo condensado puede estar sustituido por o usarse como heterobiciclileno condensado. Y al menos un anillo en el sistema de anillo condensado contiene uno o más heteroátomos. Cada anillo en el sistema de anillo condensado contiene de 3 a 7 miembros en el anillo y que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S, en donde el S o el P está opcionalmente sustituido con uno o más oxo para proporcionar el grupo SO, SO₂, PO o PO₂ y el átomo de carbono también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más oxo para proporcionar el grupo -C=O-. Algunos ejemplos no limitantes del grupo heterobiciclilo condensado incluyen hexahidro-2*H*-[1,4]dioxin[2,3-*c*]pirrolilo, 3-azabicyclo[3.3.0]octilo, 8-azabicyclo[4.3.0]nonilo, 8-azabicyclo[4.3.0]non-3-ilo, 3-azabicyclo[4.3.0]non-3-ilo, 1,5-dioxa-8-azabicyclo[4.3.0]nonilo, (1*R*,6*S*)-2,5-dioxa-8-azabicyclo[4.3.0]nonilo, (1*R*,6*R*)-2,5-dioxa-8-azabicyclo[4.3.0]nonilo, isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, 3-aza-7-oxabicyclo[3.3.0]octilo, 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octilo, 2,6-diazabicyclo[3.3.0]octilo, 2,7-diazabicyclo[3.3.0]octilo, 2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonilo, 3,8-diazabicyclo[4.3.0]nonilo, 3-oxa-8-azabicyclo[4.3.0]nonilo, 2-oxa-8-azabicyclo[4.3.0]nonilo, 2,8-diaza-5-oxabicyclo[4.3.0]nonilo, 4,9-diazabicyclo[4.3.0]nonilo, 2,9-diazabicyclo[4.3.0]nonilo, 2-oxo-3-oxa-8-azabicyclo[4.3.0]nonilo, 3-oxo-2,4,8-triazabicyclo[4.3.0]nonilo, 3-oxo-4-oxa-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonilo, 3-oxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonilo, 3,8-diazabicyclo[4.3.0]nonilo, 3,7-diazabicyclo[4.3.0]nonilo, 3,9-diazabicyclo[4.3.0]nonilo, 3-oxa-8-azabicyclo[4.3.0]nonilo, 3-tia-8-azabicyclo[4.3.0]nonilo, 5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[3,4-*c*]isoxazolilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piperidilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidrooxazolilo[4,5-*c*]piridinilo, isoxazolilo[4,3-*c*]piperidinilo, 4,5,6,7-tetrahidroisoxazolilo[3,4-*c*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piperazinilo, 2-oxo-3-oxa-8-azabicyclo[4.3.0]nonilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridinilo, 2-oxa-7-azabicyclo[4.4.0]decilo, 1,5-dioxa-9-azabicyclo[4.4.0]decilo, 4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridinilo, 3-azabicyclo[4.4.0]decilo, 2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonilo, 2,7-diazadecahidronaftilo, 2-oxa-8-azabicyclo[4.4.0]decilo y similares. El grupo heterobiciclilo condensado definido en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir, en donde los sustituyentes incluyen, pero sin limitación, oxo (=O), flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), yodo (I), hidroxilo, amino, -C(=O)-NH₂, carboxilo, -S(=O)₂O-H, -OS(=O)₂H, -S(=O)₂NH₂, triazolilo, tetrazolilo, -(CR^{3b}R^{3c})_n-NH₂, alquilo, alquil-S(=O)₂-, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alquilamino, alquiltio, haloalcoxi, ciano, arilo, heteroarilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, mercapto, nitro, ariloxi, hidroxialcoxi, alcanolilo, bencilo, ciclopropilo, fenilo, alquil-(C=O)-, alquil-(C=O)-NH-, carboxamido o alcoxialquilo y similares.

El término "biciclilo puenteado" se refiere a un sistema de anillo puenteado saturado o insaturado, que se refiere a un sistema de anillo bicíclico que no es aromático. Un sistema de este tipo puede contener una insaturación aislada o conjugada, pero no anillos aromáticos o heteroaromáticos en su estructura principal (pero puede tener una sustitución aromática en la misma), en la que cada anillo contiene de 3 a 7 miembros en el anillo. Algunos ejemplos no limitantes de grupo bicíclico puenteado incluyen bicyclo[2.2.1]heptilo y similares. El grupo bicíclico puenteado definido en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir, en donde los sustituyentes incluyen, pero sin limitación, oxo (=O), flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), yodo (I), hidroxilo, amino, -C(=O)-NH₂, carboxilo, -S(=O)₂O-H, -OS(=O)₂H, -S(=O)₂NH₂, triazolilo, tetrazolilo, -(CR^{3b}R^{3c})_n-NH₂, alquilo, alquil-S(=O)₂-, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alquilamino, alquiltio, haloalcoxi, ciano, arilo, heteroarilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, mercapto, nitro, ariloxi, hidroxialcoxi, alcanolilo, bencilo, ciclopropilo, fenilo, alquil-(C=O)-, alquil-(C=O)-NH-, carboxamido o alcoxialquilo y similares.

El término "heterobiciclilo puenteado" se refiere a un sistema de anillo puenteado saturado o insaturado, que se refiere a un sistema de anillo bicíclico que no es aromático. Dependiendo de la estructura, el grupo heterobiciclilo puenteado puede ser un monorrádical o un dirradical, es decir, en algunas realizaciones, el grupo heterobiciclilo puenteado puede estar sustituido por o usarse como heterobiciclileno puenteado. Un sistema de este tipo puede contener una insaturación aislada o conjugada, pero no anillos aromáticos o heteroaromáticos en su estructura principal (pero puede tener una sustitución aromática en la misma). Y al menos un anillo en el sistema de anillo puenteado contiene uno o más heteroátomos. Cada anillo en el sistema de anillo puenteado contiene de 3 a 7 miembros en el anillo y que

contiene de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S, en donde el S o el P está opcionalmente sustituido con uno o más oxo para proporcionar el grupo SO o SO₂, PO o PO₂ y el átomo de carbono también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más oxo para proporcionar el grupo -C=O-. Algunos ejemplos no limitantes del grupo heterobisicliclo puenteado incluyen 2-oxa-5-azabisciclo[2.2.1]heptilo, 2-tio-5-azabisciclo[2.2.1]heptilo, 2-oxo-5-azabisciclo[2.2.1]heptilo, 2,5-diazabisciclo[2.2.1]heptilo y similares. El grupo heterobisicliclo puenteado definido en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir, en donde los sustituyentes incluyen, pero sin limitación, oxo (=O), flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), yodo (I), hidroxilo, amino, -C(=O)-NH₂, carboxi, -S(=O)_nO-H, -OS(=O)_n-H, -S(=O)_nNH₂, triazolilo, tetrazolilo, -(CR^{3b}R^{3c})_n-NH₂, alquilo, alquil-S(=O)_n-, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alquilamino, alquiltio, haloalcoxi, ciano, arilo, heteroarilo, alqueno, alquino, heterociclico, mercapto, nitro, ariloxi, hidroxialcoxi, alcanilo, bencilo, ciclopropilo, fenilo, alquil-(C=O)-, alquil-(C=O)-NH-, carboxamido o alcoxialquilo y similares.

El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos cicloalquilo, en donde el grupo alquilo y el grupo cicloalquilo son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo cicloalquilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo y similares.

El término "heterocicliclalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos heterociclico, en donde el grupo alquilo y el grupo heterociclico son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo heterocicliclalquilo incluyen oxiranilmetilo, morfolinilmetilo, piperidiletilo y similares.

El término "cicloalquiloxi" o "carbociclico" se refiere a un grupo cicloalquilo o carbociclico opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento, unido a un átomo de oxígeno, en donde el átomo de oxígeno sirve como punto de unión al resto de la molécula. Algunos ejemplos no limitantes del grupo cicloalquiloxi incluyen ciclopropiloxi, ciclohexiloxi, ciclopropiloxi sustituido con hidroxilo y similares.

El término "heterocicliclalquilarilo" se refiere a un grupo arilo sustituido con uno o más grupos heterocicliclalquilo, en donde el arilo y heterocicliclalquilo son como se definen en el presente documento. Los ejemplos de grupo heterocicliclalquilarilo incluyen, pero sin limitación, N-(4-metilpiperazinil)-metil-(3-trifluorometil)fenilo, piperazinil-metil-fenilo y similares.

El término "heterocicliclalquiheteroarilo" se refiere a un grupo heteroarilo sustituido con uno o más grupos heterocicliclalquilo, en donde el heteroarilo y heterocicliclalquilo son como se definen en el presente documento. Los ejemplos de grupo heterocicliclalquiheteroarilo incluyen, pero sin limitación, N-(4-metilpiperazinil)-metil-(3-trifluorometil)piridilo, piperazinil-metil-piridilo y similares.

El término "cicloalquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con uno o dos grupos cicloalquilo, en donde el grupo cicloalquilo es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo cicloalquilamino incluyen ciclopropilamino, ciclohexilamino, ciclopropilamino sustituido con hidroxilo, dicitlohexilamino, dicitlopropilamino y similares.

El término "arilalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos arilo, en donde el grupo arilo y el grupo alcoxi son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo arilalcoxi incluyen fenilmetoxi, feniletoxi, (p-tolil)metoxi, fenilpropoxi y similares.

El término "arilalquilamino" se refiere a un grupo alquilamino sustituido con uno o más grupos arilo, en donde el grupo arilo y el grupo alquilamino son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo arilalquilamino incluyen fenilmetilamino, feniletilamino, fenilpropilamino, (p-tolil)metilamino y similares.

El término "heteroarilalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos heteroarilo, en donde el grupo heteroarilo y el grupo alcoxi son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo heteroarilalcoxi incluyen piridin-2-ilmetoxi, tiazol-2-il-etoxi, imidazol-2-iletexi, pirimidin-2-ilpropoxi, pirimidin-2-ilmetoxi y similares.

El término "heteroarilalquilamino" se refiere a un grupo heteroarilalquilo que contiene un átomo de nitrógeno a otros grupos mediante el átomo de nitrógeno, en donde el grupo heteroarilalquilo es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo heteroarilalquilamino incluyen piridin-2-ilmetilamino, tiazol-2-iletilamino, imidazol-2-iletilamino, pirimidin-2-ilpropilamino, pirimidin-2-ilmetilamino y similares.

El término "heterocicliclalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con heterociclico, en donde el átomo de oxígeno sirve como el punto de unión al resto de la molécula; el término "heterocicliclalquilamino" se refiere a un grupo alquilamino sustituido con heterociclico, en donde el átomo de nitrógeno sirve como el punto de unión al resto de la molécula. En donde el grupo heterociclico, alcoxi y alquilamino son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo heterocicliclalcoxi y el grupo heterocicliclalquilamino incluyen morfolin-4-iletexi, piperazin-4-iletexi, piperidin-4-iletilamino y similares.

El término "cicloalquilalcoxi" o "carbocicliclalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos

cicloalquilo o carbociclilo, en donde el grupo cicloalquilo o carbociclilo y el grupo alcoxi son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo cicloalquilalcoxi o el grupo carbocicilalcoxi incluyen ciclopropilmetoxi, ciclopropiletoxi, ciclopentiletoxi, ciclohexiletoxi, ciclohexilmetoxi, ciclopropilpropoxi y similares.

5 El término "cicloalquilalquilamino" o "carbocicilalquilamino" se refiere a un grupo alquilamino sustituido con uno o más grupos cicloalquilo o carbociclilo, en donde el grupo cicloalquilo o carbociclilo y el grupo alquilamino son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo cicloalquilalquilamino o carbocicilalquilamino incluyen ciclopropilmetilamino, ciclopropiletilamino, ciclopentiletilamino, ciclohexiletilamino, ciclohexilmetilamino, ciclopropilpropilamino y similares.

10 El término "ariloxialcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos ariloxi, en donde el grupo alcoxi y el grupo ariloxi son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo ariloxialcoxi incluyen feniloximetoxi, feniloxietoxi, feniloxipropoxi y similares.

15 El término "heteroariloxialcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos heteroariloxi, en donde el grupo alcoxi y el grupo heteroariloxi son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo heteroariloxialcoxi incluyen piridiniloximetoxi, pirimidiniloxietoxi, tiazoliloxipropoxi y similares.

20 El término "aroxi" o "ariloxi" se refiere a un grupo arilo opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento, unido a un átomo de oxígeno, en donde el átomo de oxígeno sirve como punto de unión al resto de la molécula. Algunos ejemplos no limitantes del grupo ariloxi incluyen feniloxi, metilfeniloxi, etilfeniloxi y similares.

25 El término "heteroariloxi" se refiere a un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento, unido a un átomo de oxígeno, en donde el átomo de oxígeno sirve como punto de unión al resto de la molécula. Algunos ejemplos no limitantes del grupo heteroariloxi incluyen pirid-2-iloxi, tiazol-2-iloxi, imidazol-2-iloxi, pirimidin-2-iloxi y similares.

30 El término "heterocicililoxialcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos heterocicililoxi, en donde el grupo alcoxi y el grupo heterocicililoxi son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo heterocicililoxialcoxi incluyen pirrol-2-iloximetoxi, pirrol-3-iloxietoxi, piperidin-2-iloxietoxi, piperidin-3-iloxietoxi, piperazin-2-iloximetoxi, piperidin-4-iloxietoxi y similares.

35 El término "carbocicililoxialcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos carbocicililoxi, en donde el grupo alcoxi y el grupo carbocicililoxi son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo carbocicililoxialcoxi incluyen ciclopropiloximetoxi, ciclopropiloxietoxi, ciclopentiloxietoxi, ciclohexiloxietoxi, ciclohexen-3-iloxietoxi y similares.

40 El término "heterocicililoxi" se refiere a un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento, unido a un átomo de oxígeno, en donde el átomo de oxígeno sirve como punto de unión al resto de la molécula. Algunos ejemplos no limitantes del grupo heterocicililoxi incluyen pirrol-2-iloxi, pirrol-3-iloxi, piperidin-2-iloxi, piperidin-3-iloxi, piperazin-2-iloxi, piperidin-4-iloxi y similares.

45 El término "bicicililoxi condensado" se refiere a un grupo biciclilo condensado opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento, unido a un átomo de oxígeno, en donde el átomo de oxígeno sirve como punto de unión al resto de la molécula. Algunos ejemplos no limitantes del grupo bicicililoxi condensado incluyen 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidronaftiloxi, biciclo[3.3.0]oct-2-iloxi condensado, biciclo[3.1.0]hex-2-iloxi condensado y similares.

50 El término "heterobicicililoxi condensado" se refiere a un grupo heterobiciclilo condensado opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento, unido a un átomo de oxígeno, en donde el átomo de oxígeno sirve como punto de unión al resto de la molécula. Algunos ejemplos no limitantes del grupo heterobicicililoxi condensado incluyen hexahidro-furo[3,2-b]furan-2-iloxi, 7-azabicyclo[2.3.0]hept-2-iloxi, 7-azabicyclo[2.3.0]hept-4-iloxi y similares.

55 El término "bicicililamino condensado" se refiere a un grupo amino sustituido con uno o dos grupos biciclilo condensados, en donde el grupo biciclilo condensados es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo bicicililamino condensados incluyen 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidronaftilamino, di(1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidronaftil)amino, biciclo[3.3.0]octilamino condensado, biciclo[3.1.0]hexilamino condensado y similares.

60 El término "heterobicicililamino condensado" se refiere a un grupo amino sustituido con uno o dos grupos heterobiciclilo condensados, en donde el grupo heterobiciclilo condensado es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo heterobicicililamino condensado incluyen hexahidro-furo[3,2-b]furan-2-ilamino, 7-azabicyclo[2.3.0]hept-2-ilamino, 7-azabicyclo[2.3.0]hept-4-ilamino y similares.

65 El término "bicicilalquilamino condensado" se refiere a un grupo alquilamino sustituido con uno o dos grupos biciclilo condensados, en donde el grupo biciclilo condensados es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo bicicilalquilamino condensado incluyen 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidronaftilmetilamino, di(1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidronaftil)metilamino, biciclo[3.3.0]octilmetilamino condensado, biciclo[3.1.0]hexilmetilamino

condensado y similares.

El término "heterobicyclilalquilamino condensado" se refiere a un grupo alquilamino sustituido con uno o dos grupos heterobicyclilo condensados, en donde el grupo heterobicyclilo condensado es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo heterobicyclilalquilamino condensado incluyen hexahidrofuro[3,2-*b*]furan-2-ilmetilamino, 7-azabicyclo[2.3.0]hept-2-ilmetilamino, 7-azabicyclo[2.3.0]hept-4-ilmetilamino y similares.

El término "bicyclilalcoxi condensado" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos bicyclilo condensados, en donde el grupo alcoxi y el grupo bicyclilo condensados son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del bicyclilalcoxi condensado incluyen 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidronaftilmetoxi, 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidronaftiletexi, bicyclo[3.3.0]octiletexi condensado, bicyclo[3.1.0]hexilpropoxi condensado y similares.

El término "heterobicyclilalcoxi condensado" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos heterobicyclilo condensados, en donde el grupo alcoxi y el grupo heterobicyclilo condensado son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo heterobicyclilalcoxi condensado incluyen hexahidrofuro[3,2-*b*]furan-2-ilpropoxi, 7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-iletexi, 7-azabicyclo[2.3.0]hept-4-ilpropoxi, hexahidrofuro[3,2-*b*]furan-2-iletexi, 7-azabicyclo[2.3.0]hept-2-ilpropoxi, 7-azabicyclo[2.3.0]hept-4-iletexi y similares.

El término "bicyclilalquilo condensado" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos bicyclilo condensados, en donde el grupo alquilo y el grupo bicyclilo condensado son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo bicyclilalquilo condensado incluyen 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidronaftilmetilo, 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidronaftiletilo, bicyclo[3.3.0]octiletilo condensado, bicyclo[3.1.0]hexilpropilo condensado y similares.

El término "heterobicyclilalquilo condensado" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos heterobicyclilo condensados, en donde el grupo alquilo y el grupo heterobicyclilo condensado son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo heterobicyclilalquilo condensado incluyen hexahidrofuro[3,2-*b*]furan-2-ilpropilo, 7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-iletilo, 7-azabicyclo[2.3.0]hept-4-ilpropilo, hexahidrofuro[3,2-*b*]furan-2-iletilo, 7-azabicyclo[2.3.0]hept-2-ilpropilo, 7-azabicyclo[2.3.0]hept-4-iletilo y similares.

El término "heterobicycliloxialcoxi condensado" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos heterobicycliloxi condensados, en donde el grupo alcoxi y el grupo heterobicycliloxi condensado son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo heterobicycliloxialcoxi condensado incluyen hexahidrofuro[3,2-*b*]furan-2-iloxipropoxi, 7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-iloxietoxi, 7-azabicyclo[2.3.0]hept-4-iloxipropoxi, hexahidrofuro[3,2-*b*]furan-2-iloxietoxi, 7-azabicyclo[2.3.0]hept-2-iloxipropoxi, 7-azabicyclo[2.3.0]hept-4-iloxietoxi y similares.

El término "heterobicycliloxialquilamino condensado" se refiere a un grupo alquilamino sustituido con uno o más grupos heterobicycliloxi condensados, en donde el grupo alquilamino y el grupo heterobicycliloxi condensado son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo heterobicycliloxialquilamino condensado incluyen hexahidrofuro[3,2-*b*]furan-2-iloxipropilamino, 7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-iloxietilamino, 7-azabicyclo[2.3.0]hept-4-iloxipropilamino, hexahidrofuro[3,2-*b*]furan-2-iloxietilamino, 7-azabicyclo[2.3.0]hept-2-iloxipropilamino, 7-azabicyclo[2.3.0]hept-4-iloxietilamino y similares.

El término "heterobicyclilalcoxi puenteado" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos heterobicyclilo puenteado, en donde el grupo heterobicyclilo puenteado y el grupo alcoxi son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo heterobicyclilalcoxi puenteado incluyen 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptilmetoxi, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptiletexi, 2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilpropoxi y similares.

El término "heterobicyclilalquilo puenteado" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos heterobicyclilo puenteados, en donde el grupo heterobicyclilo puenteado y el grupo alquilo son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo heterobicyclilalquilo puenteado incluyen 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptilmetilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptiletilo, 2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilpropilo y similares.

El término "heterobicyclilalquilamino puenteado" se refiere a un grupo alquilamino sustituido con uno o más grupos heterobicyclilo puenteados, en donde el grupo heterobicyclilo puenteado y el grupo alquilamino son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo heterobicyclilalquilamino puenteado incluyen 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptilmetilamino, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptiletilamino, 2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilpropilamino y similares.

El término "heterobicycliloxi puenteado" se refiere a un grupo heterobicyclilo puenteado opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento, unido a un átomo de oxígeno, en donde el átomo de oxígeno sirve como punto de unión al resto de la molécula. Algunos ejemplos no limitantes del grupo heterobicycliloxi puenteado incluyen 2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptiloxi, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptiloxi y similares.

El término "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos arilo, en donde el grupo alquilo y el grupo arilo son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo arilalquilo incluyen feniletilo, fenilmetilo, (p-tolil)etilo y similares.

5 El término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos heteroarilo, en donde el grupo alquilo y el grupo heteroarilo son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo heteroarilalquilo incluyen pirid-2-iletilo, tiazol-2-ilmetilo, imidazol-2-iletilo, pirimidin-2-ilpropilo y similares.

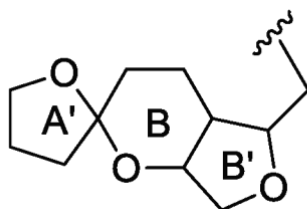
10 El término "alquiltio" se refiere a un grupo en el cual un grupo alquilo lineal o ramificado de uno a diez átomos de carbono está unido a un átomo de azufre divalente, en donde el grupo alquilo es como se define en el presente documento. En algunas realizaciones, el grupo alquiltio es un grupo alquiltio inferior que tiene de uno a tres átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes del grupo alquiltio incluyen metiltio (CH_3S -), etiltio y similares.

15 El término "aminoacilo" se refiere a $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$.

El término "aldehído" se refiere a $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$.

20 El término "alquil- $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -" se refiere a un grupo en el cual un grupo alquilo lineal o ramificado de uno a diez átomos de carbono está unido a $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -, en donde el grupo alquilo es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo alquil- $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ - incluyen acetamido ($\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -), propionamido ($\text{C}_2\text{H}_5\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -) y similares.

25 El término "espirociclilo", "espirocíclico", "espiro biciclilo" o "espiro bicíclico" se refiere a un anillo que se origina a partir de un carbono anular particular de otro anillo. Por ejemplo, tal como se representa en la fórmula y, un sistema de anillo puenteado saturado (anillo B y B') se denomina "bicíclico condensado", mientras que el anillo A' y el anillo B comparten un átomo entre los dos sistemas de anillo saturados, que se denomina un "espirociclilo" o "espiro biciclilo". Cada anillo cíclico en un espirociclilo puede ser o un carbocíclico o un heteroalíclico. Dependiendo de la estructura, el grupo espirociclilo, espirocíclico, espiro biciclilo o espiro bicíclico puede ser un monorrádical o un dirradical. Es decir, en algunas realizaciones, el grupo espirociclilo, espirocíclico, espiro biciclilo o espiro bicíclico puede estar sustituido por o usarse como espirocicileno. Algunos ejemplos no limitantes del grupo espiro biciclilo incluyen espiro[2.4]hept-5-ilo, espiro[4.4]nonilo y similares.



fórmula (y)

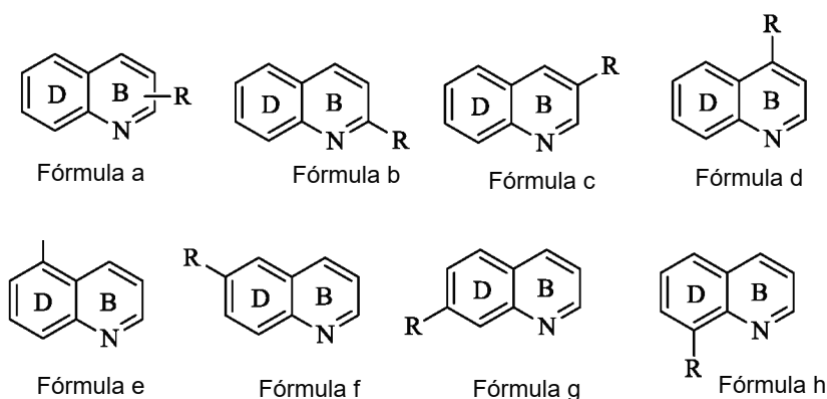
35 El término "espiro heterobiciclilo" se refiere a un anillo que se origina a partir de un carbono anular particular de otro anillo. Por ejemplo, tal como se representa mediante la fórmula (y) anterior, un sistema de anillo puenteado saturado (anillo B y B') se denomina "bicíclico condensado", mientras que el anillo A' y el anillo B comparten un átomo entre los dos sistemas de anillo saturados, que se denomina un "espirociclilo" o "espiro biciclilo". Dependiendo de la estructura, el grupo espiro heterobiciclilo puede ser un monorrádical o un dirradical. Es decir, en algunas realizaciones, el grupo espiro heterobiciclilo puede estar sustituido por o usarse como espiro heterobicicileno. Y al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos, en donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo y que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S, en donde el S o el P está opcionalmente sustituido con uno o más oxo para proporcionar el grupo SO, SO_2 , PO o PO_2 y donde el átomo de carbono puede oxidarse para formar $-\text{C}(=\text{O})$ -. Algunos ejemplos no limitantes del grupo espiro heterobiciclilo incluyen 4-aza-espiro[2.4]hept-5-ilo, 4-oxa-espiro[2.4]hept-5-ilo, 5-aza-espiro[2.4]hept-5-ilo, 7-hidroxi-5-azaespiro[2.4]hept-5-ilo, 2-aza-espiro[4.5]decilo, 2-azaespiro[3.3]heptilo, 2-aza-espiro[4.4]nonilo, 2-metil-2,6-diaza-espiro[4.5]decilo, 3-aza-espiro[5.4]decilo y similares.

50 El término "espiro heterobiciclilalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos espiro heterobiciclilo, en donde el grupo espiro heterobiciclilo y el grupo alcoxi son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo espiro heterobiciclilalcoxi incluyen 4-aza-espiro[2.4]hept-5-il-metoxi, 4-aza-espiro[2.4]heptan-2-il-etoxi, 4-oxa-espiro[2.4]hept-5-il-etoxi, 5-aza-espiro[2.4]hept-5-il-propoxi y similares.

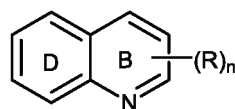
55 El término "espiro heterobiciclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos espiro heterobiciclilo, en donde el grupo espiro heterobiciclilo y el grupo alquilo son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo espiro heterobiciclilalquilo incluyen 4-aza-espiro[2.4]hept-5-il-metilo, 4-aza-espiro[2.4]heptan-2-il-etilo, 4-oxaespiro[2.4]hept-5-il-etilo, 5-aza-espiro[2.4]hept-5-il-propilo y similares.

"Agente antiproliferativo" se refiere a anti-metabolitos (por ejemplo, 5-fluoro-uracilo, metotrexato y fludarabina), agentes antimicrotúbulos (por ejemplo, alcaloides de la vinca tales como vincristina y vinblastina, taxanos tales como paclitaxel y docetaxel), agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, melfalán, carmustina y nitrosoureas tales como biscloroetilnitrosourea e hidroxiurea), agentes de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, JM-216 y CI-973), antraciclinas (por ejemplo, doxorubicina y daunorrubicina), antibióticos antitumorales (por ejemplo, mitomicina, idarrubicina, doxorubicina y daunorrubicina), inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, etopósido y camptotecina), agentes anti-angiogénesis (por ejemplo, bevacizumab), cualquier otro agente citotóxico (fosfato de estramustina y prednimustina), hormonas o agonistas, antagonistas, agonistas parciales o antagonistas parciales de hormonas, inhibidores de cinasa y tratamiento de radiación.

Como se describe en el presente documento, un enlace dibujado desde un sustituyente R hasta el centro de un anillo dentro de un sistema de anillo representa una sustitución del sustituyente R en cualquier posición sustituible o razonable en el anillo. Por ejemplo, La fórmula a representa una sustitución posible del sustituyente R en cualquier posición en el anillo D o el anillo B, como se muestra en la fórmula b, fórmula c, fórmula d, fórmula e, fórmula f, fórmula g y fórmula h.

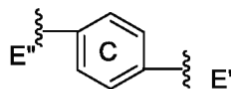


Como se describe en el presente documento, un enlace dibujado desde un sustituyente (R)_n hasta el centro de un anillo dentro de un sistema de anillo representa una sustitución de n sustituyentes R en cualquier posición sustituible en los anillos. Por ejemplo, La fórmula i representa una sustitución posible de n sustituyentes R en cualquier posición en el anillo D o el anillo B.



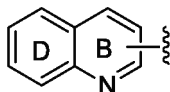
Fórmula i

Como se describe en el presente documento, dos puntos de unión dentro de un sistema de anillo C pueden unirse al resto de la molécula, por ejemplo, o E" o E' en el anillo C tal como se muestra en la fórmula j, pueden unirse al resto de la molécula y pueden usarse de manera intercambiable entre sí.



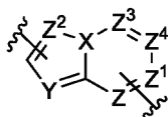
Fórmula j

Como se describe en el presente documento, el punto de unión puede unirse al resto de la molécula en cualquier posición disponible para unión en los anillos. Por ejemplo, La fórmula k representa la unión en cualquier posición disponible para unión en el anillo D o el anillo B.



Fórmula k

5 Como se describe en el presente documento, los puntos de unión pueden unirse al resto de la molécula en cualquier posición disponible para unión en los anillos, mientras tanto, los dos puntos de unión pueden usarse de manera intercambiable entre sí. Por ejemplo, la fórmula m representa unión en cualquier posición disponible para unión en los anillos y los dos puntos de unión pueden usarse de manera intercambiable entre sí.



Fórmula m

10 Asimismo, es necesario explicar que la frase "cada uno...es independientemente" y "cada uno de...y...es independientemente" en la invención puede usarse de manera intercambiable en el presente documento, a menos que se indique otra cosa. Debe entenderse de manera general que pueden expresarse tanto en grupos distintos en los que los mismos símbolos expresados en opciones específicas no se afectan entre sí como en grupos iguales en los que los mismos símbolos expresados en opciones específicas no se afectan entre sí.

15 Las definiciones estereoquímicas y convenciones usadas en el presente documento normalmente son acordes con Parker *et al.*, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York y Eliel *et al.*, "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos divulgados en el presente documento pueden contener centros asimétricos o quirales y por lo tanto existen en distintas formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos divulgados en el presente documento, incluyendo, pero sin limitación, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos de los compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S, se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el sentido de rotación del plano de luz polarizada por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos salvo por que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico puede denominarse también enantiómero y una mezcla de dichos isómeros se denomina a menudo una mezcla enantiomérica. Una mezcla de enantiómeros 50:50 se denomina mezcla racémica o un racemato, que puede aparecer cuando no ha habido estereoselección ni estereoespecificidad en un proceso o reacción química. La expresión "mezcla racémica" o "racemato" se refiere a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica.

35 Un "hidrato" se refiere a un compuesto desvelado en el presente documento o a una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes y también se refiere al complejo donde la molécula de disolvente es agua.

40 Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto divulgado en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del disolvente que forma solvatos incluyen agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina.

45 El término "hidrato" puede usarse cuando dicho disolvente es agua. En una realización, una molécula de disolvente está asociada con una molécula de los compuestos divulgados en el presente documento, tal como un hidrato. En otra realización, se puede asociar más de una molécula de disolvente con una molécula de los compuestos divulgados en el presente documento, tal como un dihidrato. En otra realización más, puede asociarse menos de una molécula de disolvente con una molécula de los compuestos divulgados en el presente documento, tal como un hemihidrato. Asimismo, todos los solvatos de la invención retienen la eficacia biológica de la forma no de hidrato de los compuestos divulgados en el presente documento.

50 Un "éster" se refiere a un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (II) a (VIIa) que contiene un grupo hidroxilo, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el alcohol parental. Algunos ejemplos no limitantes de éster hidrolizable *in vivo* que se forman a partir de un compuesto de la fórmula (II) a (VIIa) que contienen el grupo hidroxilo incluyen, fosfato, acetoximetoxi, 2,2-dimetilpropioniloximetoxi, alcanofilo, benzoílo, fenilacetilo, alcocarbonilo, dialquilcarbamoílo, *N*-(dialquilaminoetil)-*N*-alquilcarbamoílo y similares.

55

Un "N-óxido" se refiere a uno o más de un átomo de nitrógeno oxidados para formar un N-óxido, en donde un compuesto contiene varios grupos funcionales amina. Los ejemplos particulares de N-óxidos son los N-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno. Los N-óxidos pueden formarse por tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo, un ácido peroxicarboxílico, ácido peroxosulfúrico) (véase, *Advanced Organic Chemistry*, por Jerry March, 4ª edición, Wiley Interscience, páginas). Más particularmente, los N-óxidos pueden fabricarse por el procedimiento de L. W. Deady (*Syn. Com.* 1977, 7, 509-514) en el que el compuesto de amina se hace reaccionar con ácido m-cloroperoxisbenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un disolvente inerte tal como diclorometano. Para otro ejemplo, el compuesto de amina de la presente invención puede N-oxidarse para formar el correspondiente N-óxido, tal como la síntesis de 4-óxido de 4-(3-(4-((4-(3-(5-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)ureido)fenil)etnil)fenoxi)propil)morfolina como se describe en el ejemplo 88.

Los compuestos pueden existir en diversas formas geométricas isoméricas y tautoméricas diferentes y referencias a compuestos de la fórmula (II) a (VIIa) que incluyen todas esas formas. Para disipar cualquier duda, cuando un compuesto puede existir en una de varias formas geométricas isoméricas o tautoméricas y solamente una se describe o se muestra de forma específica, todas las otras están no obstante abarcadas por la fórmula (II) a (VIIa).

El término "profármaco" se refiere a un compuesto que se transforma *in vivo* en un compuesto de fórmula (II) a (VIIa). Puede efectuarse una transformación de este tipo, por ejemplo, por hidrólisis de la forma de profármaco en sangre o por transformación enzimática de la forma de profármaco en sangre o tejido a la forma parental. Los profármacos de los compuestos desvelados en el presente documento pueden ser, por ejemplo, ésteres. Algunos ésteres comunes que pueden utilizarse como profármacos con los fenilésteres, ésteres alifáticos (C₁-C₂₄), ésteres de aciloximetilo, carbonatos, carbamatos y ésteres de aminoácidos. Por ejemplo, un compuesto desvelado en el presente documento que contiene un grupo hidroxilo puede acilarse en esta posición en su forma de profármaco. Otras formas de profármaco incluyen fosfatos tales como los compuestos de fosfato derivados de la fosfonación de un grupo hidroxilo en el compuesto parental. Se proporciona un análisis minucioso de profármacos en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, J. Rautio *et al.*, *Prodrugs: Design and Clinical Applications*, *Nature Review Drug Discovery*, 2008, 7, 255-270 y S. J. Hecker *et al.*, *Prodrugs of Phosphates and Phosphonates*, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, 51, 2328-2345.

A menos que se indique otra cosa, todas las formas tautoméricas de los compuestos divulgados en el presente documento están dentro del alcance de la invención. Además, a menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir los compuestos que difieren solamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos.

Un "metabolito" es un producto producido a través del metabolismo en el cuerpo de un compuesto específico o una sal del mismo. El metabolito de un compuesto puede identificarse usando técnicas rutinarias conocidas en la materia y sus actividades determinarse usando ensayos tales como los descritos en el presente documento. Dichos productos pueden producirse, por ejemplo, como resultado de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática y similares, del compuesto administrado. Por consiguiente, la invención incluye metabolitos de los compuestos desvelados en el presente documento, incluyendo metabolitos producidos al poner en contacto un compuesto divulgado en el presente documento con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente.

Los compuestos divulgados en el presente documento son útiles en diversas formas de sal farmacéuticamente aceptables. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas formas de sal que serían evidentes para el químico farmacéutico, es decir, aquellas que son sustancialmente no tóxicas y que proporcionan las propiedades farmacocinéticas deseadas, palatabilidad, absorción, distribución, metabolismo o excreción. Otros factores, de naturaleza más práctica, que también son importantes en la selección, son el coste de los materiales de partida, facilidad de cristalización, rendimiento, estabilidad, higroscopicidad y fluidez del fármaco a granel resultante. De manera conveniente, las composiciones farmacéuticas pueden prepararse a partir de principios activos junto con vehículos farmacéuticamente aceptables.

"Sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales orgánicas o inorgánicas de un compuesto divulgado en el presente documento. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, Berge *et al.*, describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmacol Sci.*, 1977, 66:1-19. Algunos ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables y no tóxicas incluyen sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico y ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, 2-hidroxi propionato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato,

malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, estearato, tiocianato, *p*-toluenosulfonato, undecanoato, sales valerato y similares. Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y N⁺(alquilo C₁₋₄)₄. Esta invención prevé también la cuaternización de cualquier grupo básico que contiene nitrógeno de los compuestos divulgados en el presente documento. Pueden obtenerse productos dispersables o solubles en agua o aceite mediante dicha cuaternización. Las sales de metal alcalino o alcalinotérreo representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea adecuado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato C₁₋₈ o aril sulfonato. Las sales de amina incluyen, pero sin limitación, *N,N'*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, amoniaco, dietanolamina y otra hidroxialquilamina, etilendiamina, *N*-metilglucamina, procaína, *N*-bencilfenetilamina, 1-para-clorobencil-2-pirrolidin-1'-ilmetilbenzoimidazol, dietilamina y otra alquilamina, piperazina y tris(hidroximetil)aminometano. Las sales de metales alcalinotérreos incluyen, pero sin limitación, bario, calcio y magnesio. Las sales de metales de transición incluyen, pero sin limitación, cinc.

La expresión "grupo protector" o "Gp" se refiere a un sustituyente que se emplea habitualmente para bloquear o proteger una funcionalidad particular mientras que se hace reaccionar con otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Algunos ejemplos no limitantes de grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, *t*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc). De forma análoga, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Algunos ejemplos no limitantes de grupos protectores de hidroxilo incluyen acetilo y silylo. Un "grupo protector de carboxi" se refiere a un sustituyente del grupo carboxi que bloquea o protege la funcionalidad carboxi. Algunos ejemplos no limitantes del grupo protector de carboxi incluyen -CH₂CH₂SO₂Ph, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(*p*-toluenosulfonil)etilo, 2-(*p*-nitrofenilsulfonil)etilo, 2-(difenilfosfino)etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991 y Kocienski *et al.*, *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart, 2005.

En la descripción del presente documento, si hay una discrepancia entre un nombre químico y una estructura química, preferentemente domina la estructura.

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

Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno, en algunas realizaciones, se refiere a la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener el desarrollo de o aliviar la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos). En otras realizaciones, "tratar" se refiere al alivio o mejora de al menos un parámetro físico, incluyendo parámetros físicos del paciente que pueden no percibirse. En otras realizaciones, "tratar" se refiere al cuerpo (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible) o fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o a ambos modulando la enfermedad o el trastorno. En otras realizaciones, "tratar" se refiere a prevenir o retrasar el inicio de la enfermedad o el trastorno, el inicio o el empeoramiento.

El término "prevenir" o "prevención" se refiere a una reducción del riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno (es decir, causar que al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrolle en un sujeto que pueda estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero que no experimenta o muestra aún síntomas de la enfermedad).

DESCRIPCIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

En el presente documento se proporcionan derivados de urea sustituidos y composiciones farmacéuticas de los mismos usados para terapia farmacológica y una serie de compuestos de urea sustituidos usados para modular las actividades de las cinasas Abl y FLT3 y para inhibir FLT3-ITD y los usos de los mismos como agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades mediadas por Abl, FLT3 o inducidas por FLT3-ITD.

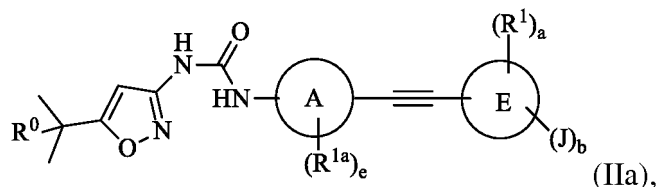
Debido al potente efecto inhibitor sobre c-KIT, RET, PDGFR, Bcr-ABL, FLT3 o la proteína cinasa FLT3-ITD (estas proteínas cinasas desencadenan enfermedades inducidas por proliferación celular anormal), los nuevos derivados de urea sustituidos pueden usarse para prevenir o tratar las enfermedades inducidas por proliferación celular anormal.

Los trastornos inducidos por la proliferación anormal celular se seleccionan entre el grupo que consiste en cáncer de estómago, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de cerebro, cáncer de hueso, melanoma, cáncer de mama, esclerosis tuberosa, cáncer de útero, cáncer de cuello de útero, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de tiroides, cáncer paratiroideo, carcinoma de células renales, osteosarcoma, cáncer de próstata, cáncer del tracto urinario, cáncer de vejiga, cáncer hemático, linfoma, psoriasis y fibroadenoma.

El cáncer hemático se selecciona entre el grupo que consiste en leucemia, mieloma múltiple y síndrome mielodisplásico.

El linfoma es enfermedad de Hodgkin o linfoma no Hodgkin.

- 5 En un aspecto, en el presente documento se proporcionan derivados de urea sustituidos que tienen la fórmula (IIa) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

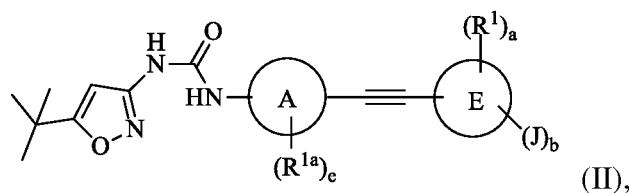


en donde R⁰ es alquilo C₂₋₃, trifluorometilo, fluorometilo, difluorometilo o hidroximetilo; y cada anillo A, anillo E, R¹, R^{1a}, e, b, a y J es como se define en el presente documento.

- 15 En ciertas realizaciones, R⁰ es alquilo C₂₋₃, trifluorometilo, fluorometilo, difluorometilo o hidroximetilo.

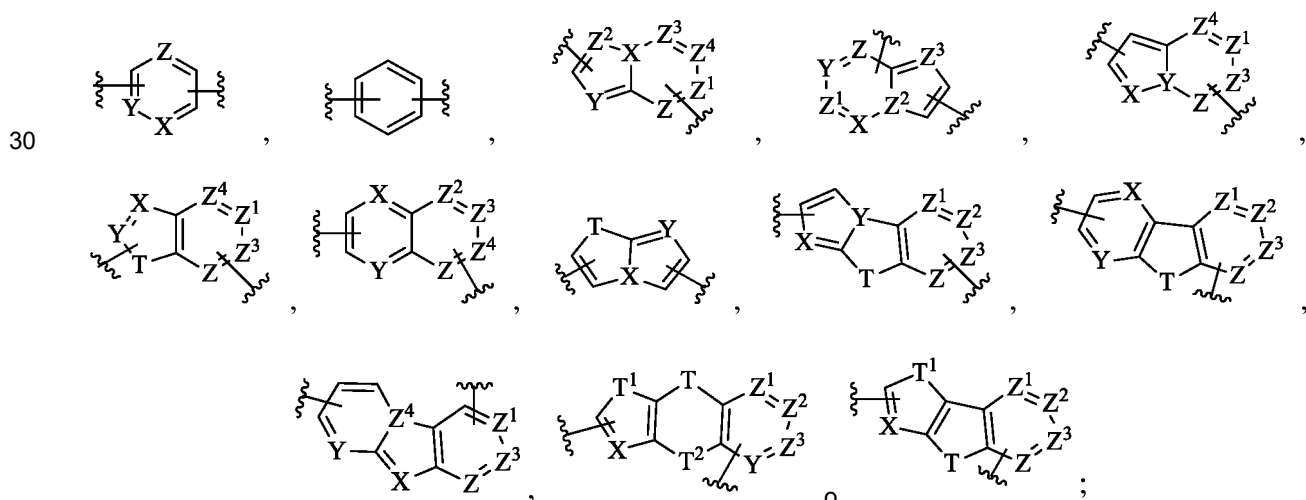
En otro aspecto, el presente documento proporciona derivados de urea sustituidos que tienen la fórmula (II) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

20

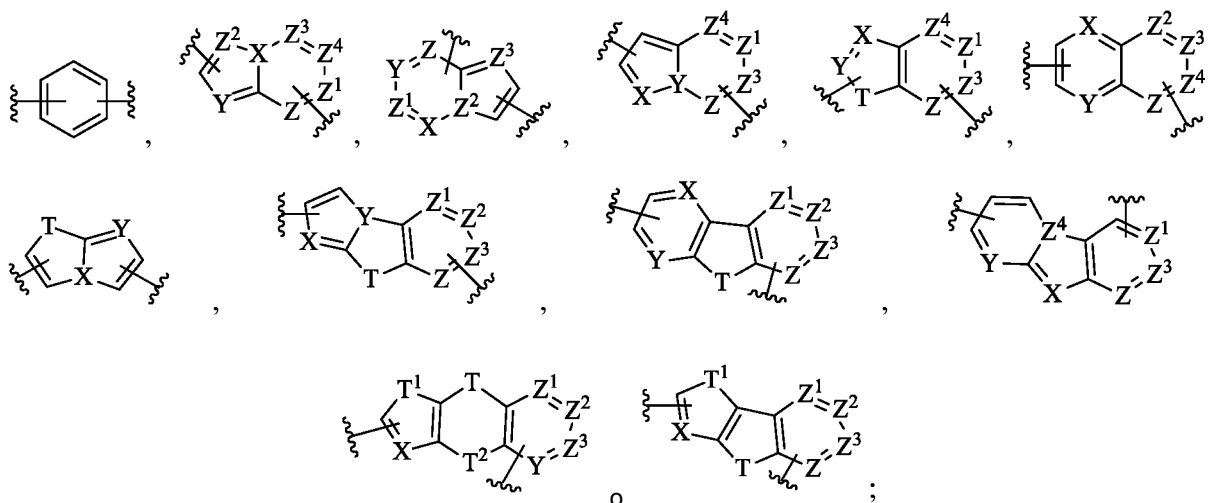


en donde cada anillo A, anillo E, R¹, R^{1a}, e, b, a y J es como se define en el presente documento.

- 25 En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan derivados de urea sustituidos que tienen la fórmula (IIa) o la fórmula (II) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde el anillo A es una de las subfórmulas siguientes:



- 35 el anillo E es una de las subfórmulas siguientes:



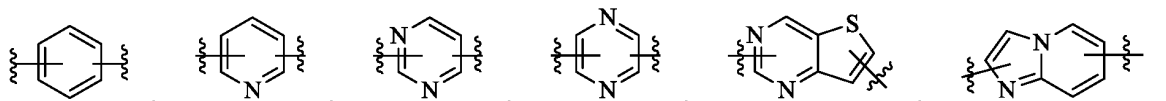
5

en donde

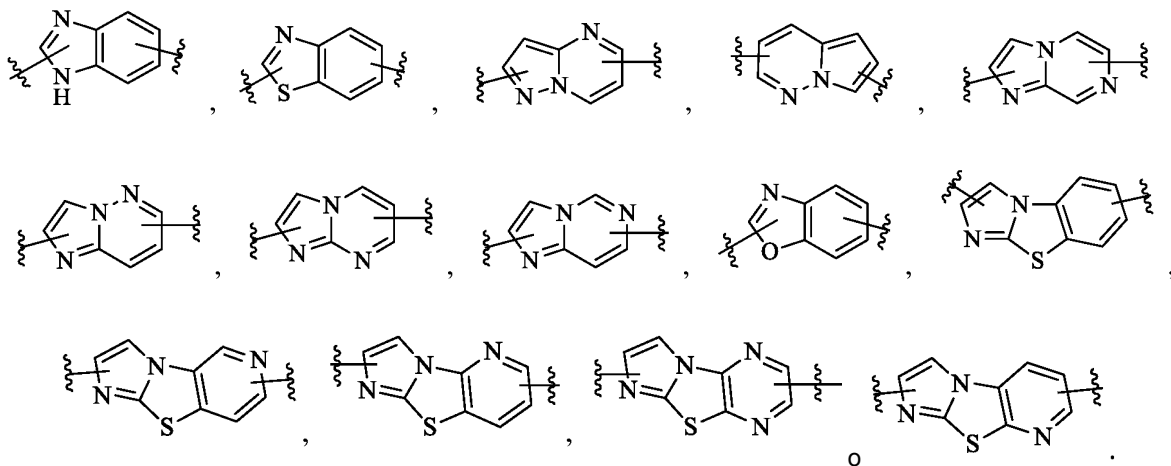
- 10 cada X, Y, Z, Z¹, Z², Z³ y Z⁴ es independientemente N o CH;
 cada T, T¹ y T² es independientemente -O-, -S-, -N(R⁴)- o -CH₂-;
 cada R¹ y R^{1a} es independientemente H, F, Cl, Br, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilamino C₁₋₄, heterociclilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₄;
 cada J es -G-(CH₂)_n-R²;
 15 cada G es independientemente -O-, -S(=O)_t-, -S-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=S)-, -C(=S)-N(R⁴)- o -(CH₂)_n-C(=O)-;
 cada R² es independientemente -NR³R^{3a}, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilalquilo, heterociclilo, alquil-S(=O)_t-, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, aminoalcoxi, haloalcoxi, alcóxialquilo, alquilo, alcoxi, alquilaminohaloalcoxi, alquilaminoalcoxi, arilalcoxi, arilalquilamino, heteroarilalcoxi, heteroarilalquilamino, heterociclilalquilamino, heterociclilalquilarilo, heterociclilalquilheteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilamino, heterociclilalcoxi, carbociclilalcoxi, carbociclilalquilamino, ariloxialcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroariloxialcoxi, heterocicliloxialcoxi, carbocicliloxialcoxi, heterocicliloxi, bicicliloxi condensado, biciclilalquilo condensado, heterobiciclilalquilo condensado, heterobicicliloxi condensado, heterobiciclilamino condensado, heterobiciclilalcoxi condensado, heterobiciclilalquilamino condensado, heterobicicliloxialcoxi condensado, heterobicicliloxialquilamino condensado, espiro heterobiciclilalquilo, espiro heterobiciclilalcoxi, heterobiciclilalquilo puenteado, heterobicicliloxi puenteado, heterobiciclilalcoxi puenteado, heterobiciclilalquilamino puenteado, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo, heterobiciclilo puenteado, espiro heterobiciclilo o heterobiciclilo puenteado;
 cada R³ y R^{3a} es independientemente alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₄;
 cada R⁴ es independientemente H, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₄;
 cada a y e es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;
 cada n y b es independientemente 1, 2, 3 o 4; y
 cada t es independientemente 0, 1 o 2;
 35 en donde opcionalmente cada arilo, -(CH₂)_n-C(=O)-, alquil-S(=O)_t-, hidroxialquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, heterobiciclilo puenteado, espiro heterobiciclilo, heterobiciclilo condensado, alquilo, alcoxi, alcóxialquilo, haloalquilo, alquilamino, hidroxialcoxi, aminoalcoxi, haloalcoxi, cicloalquilalquilo, heterociclilalquilo, alquilaminohaloalcoxi, alquilaminoalcoxi, arilalcoxi, arilalquilamino, heteroarilalcoxi, heteroarilalquilamino, heterociclilalquilamino, heterociclilalquilarilo, heterociclilalquilheteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilamino, heterociclilalcoxi, carbociclilalcoxi, carbociclilalquilamino, ariloxialcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroariloxialcoxi, heterocicliloxialcoxi, carbocicliloxialcoxi, heterocicliloxi, bicicliloxi condensado, biciclilalquilo condensado, heterobiciclilalquilo condensado, heterobicicliloxi condensado, heterobiciclilamino condensado, heterobiciclilalcoxi condensado, heterobiciclilalquilamino condensado, heterobicicliloxialcoxi condensado, heterobicicliloxialquilamino condensado, espiro heterobiciclilalquilo, espiro heterobiciclilalcoxi, heterobiciclilalquilo puenteado, heterobicicliloxi puenteado, heterobiciclilalcoxi puenteado, heterobiciclilalquilamino puenteado y cicloalquilo descritos en R¹, R^{1a}, R², R³, R^{3a}, A, E, J y/o G está independientemente sustituido con uno o más R^{2a} que son iguales o diferentes y en donde
 cada R^{2a} es independientemente H, F, Cl, Br, I, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino, hidroxilo, ciano, nitro, -C(=O)-NH₂, carboxi, -S(=O)_t-O-H, -OS(=O)_t-H, -S(=O)_tNH₂, triazolilo, tetrazolilo, -(CR^{3b}R^{3c})_n-NH₂, amino, oxo (=O), alquil C₁₋₄-C(=O)-, bencilo, fenilo, alquil C₁₋₆-S(=O)_t-, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₄-C(=O)-NH-, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ o alquiltio C₁₋₄; y
 50 cada R^{3b} y R^{3c} es independientemente H, F, Cl, Br, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₄.

En ciertas realizaciones, el anillo A es una de las subfórmulas siguientes:

5

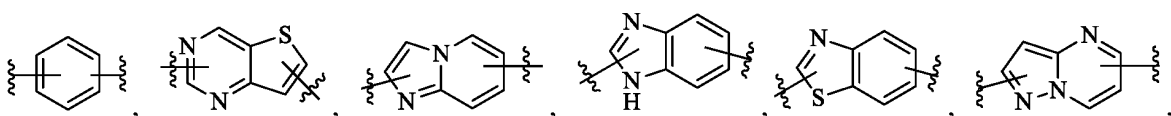


10

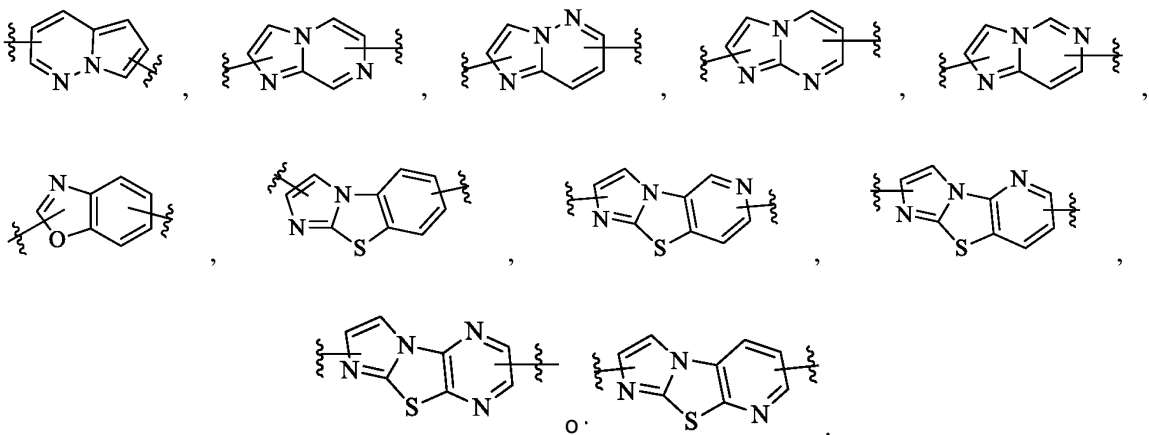


En ciertas realizaciones, el anillo E es una de las subfórmulas siguientes:

15



20



25

En ciertas realizaciones, cada R¹ y R^{1a} es independientemente H, F, Cl, Br, trifluorometilo, cloroetilo, trifluoroetilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, dimetilamino, metilamino, dietilamino, etilamino, hidroxilo, ciano, nitro, metoxi, etoxi, propoxi, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, heterociclilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₄.

30

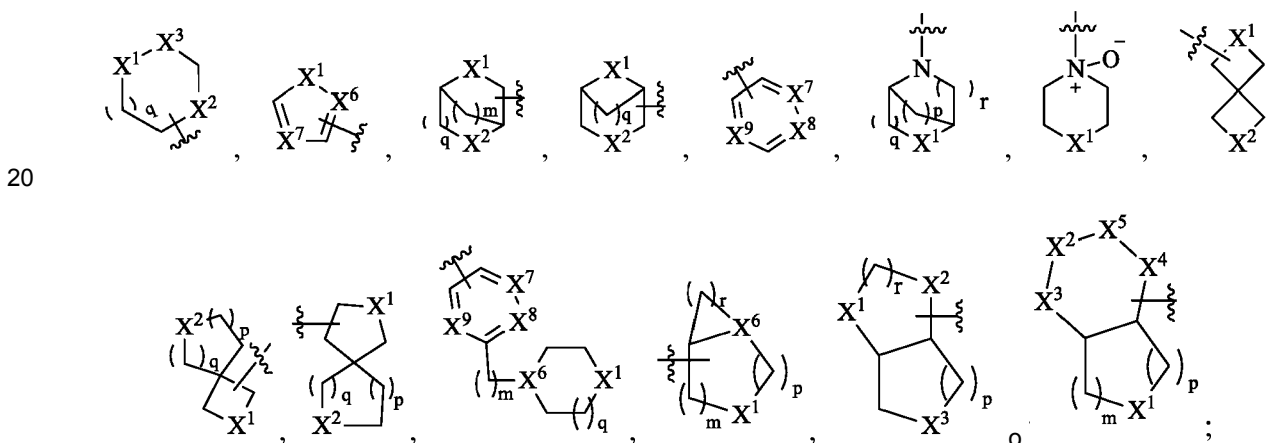
En ciertas realizaciones, cada R² es independientemente -NR³R^{3a}, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterociclil C₂₋₁₀-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₆-S(=O)₁, hidroxialquilo C₁₋₄, hidroxialcoxi C₁₋₄, aminoalcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄-haloalcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₄, aril C₆₋₁₀-alquilamino C₁₋₄, heteroaril C₁₋₉-alcoxi C₁₋₄, heteroaril C₁₋₉-alquilamino C₁₋₄, heterociclil C₂₋₁₀-alquilamino C₁₋₄, heterociclil C₂₋₁₀-alquil C₁₋₄-arilo C₆₋₁₀, heterociclil C₂₋₁₀-alquil C₁₋₄-heteroarilo C₁₋₉, cicloalquiloxi C₃₋₁₀, cicloalquilamino C₃₋₁₀, heterociclil C₂₋₁₀-alcoxi C₁₋₄, carbociclil C₃₋₁₀-alcoxi C₁₋₄, carbociclil C₃₋₁₀-alquilamino C₁₋₄, ariloxi C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₄, ariloxi C₆₋₁₀, heteroariloxi C₁₋₉, heteroariloxi C₁₋₉-alcoxi C₁₋₄, heterocicliloxi C₂₋₁₀-alcoxi C₁₋₄, carbocicliloxi C₃₋₁₀-alcoxi C₁₋₄, heterocicliloxi C₂₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroaril C₁₋₉-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₁₋₉, heterociclilo C₂₋₁₀, bicicliloxi C₆₋₁₂ condensado, biciclil C₆₋₁₂ condensado-alquilo C₁₋₆, heterobiciclil C₅₋

12 condensado-alquilo C₁₋₆, heterobicycliloxi C₅₋₁₂ condensado, heterobicyclilamino C₅₋₁₂ condensado, heterobicyclil C₅₋₁₂ condensado-alcoxi C₁₋₆, heterobicyclil C₅₋₁₂ condensado-alquilamino C₁₋₆, heterobicycliloxi C₅₋₁₂ condensado-alcoxi C₁₋₆, heterobicycliloxi C₅₋₁₂ condensado-alquilamino C₁₋₆, espiro heterobicyclil C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₆, espiro heterobicyclil C₅₋₁₂-alcoxi C₁₋₆, heterobicyclil C₅₋₁₂ puentado-alquilo C₁₋₆, heterobicycliloxi C₅₋₁₂ puentado, heterobicyclil C₅₋₁₂ puentado-alcoxi C₁₋₆, heterobicyclil C₅₋₁₂ puentado-alquilamino C₁₋₆, heterobicyclilo C₅₋₁₂ puentado, espiro heterobicyclilo C₅₋₁₂ o heterobicyclilo C₅₋₁₂ condensado y en donde cada R² está independientemente sustituido con uno o más R^{2a} que son iguales o diferentes; y cada R³, R^{3a} y R^{2a} es como se define en el presente documento.

10 En ciertas realizaciones, cada R^{3b} y R^{3c} es independientemente H, F, Cl, Br, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₄.

15 En ciertas realizaciones, cada R³ y R^{3a} es independientemente alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₄.

En ciertas realizaciones, cada R² es independientemente -NR³R^{3a}, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, C₁₋₄ alquilo o hidroxialquilo C₁₋₄ o cada R² es independientemente una de las subfórmulas siguientes:

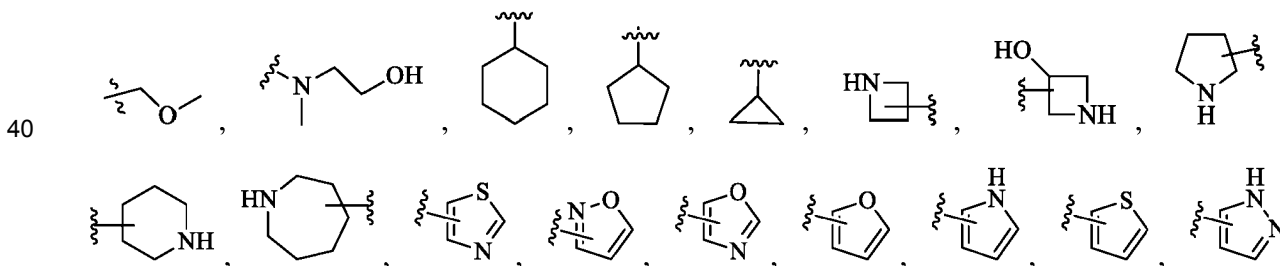


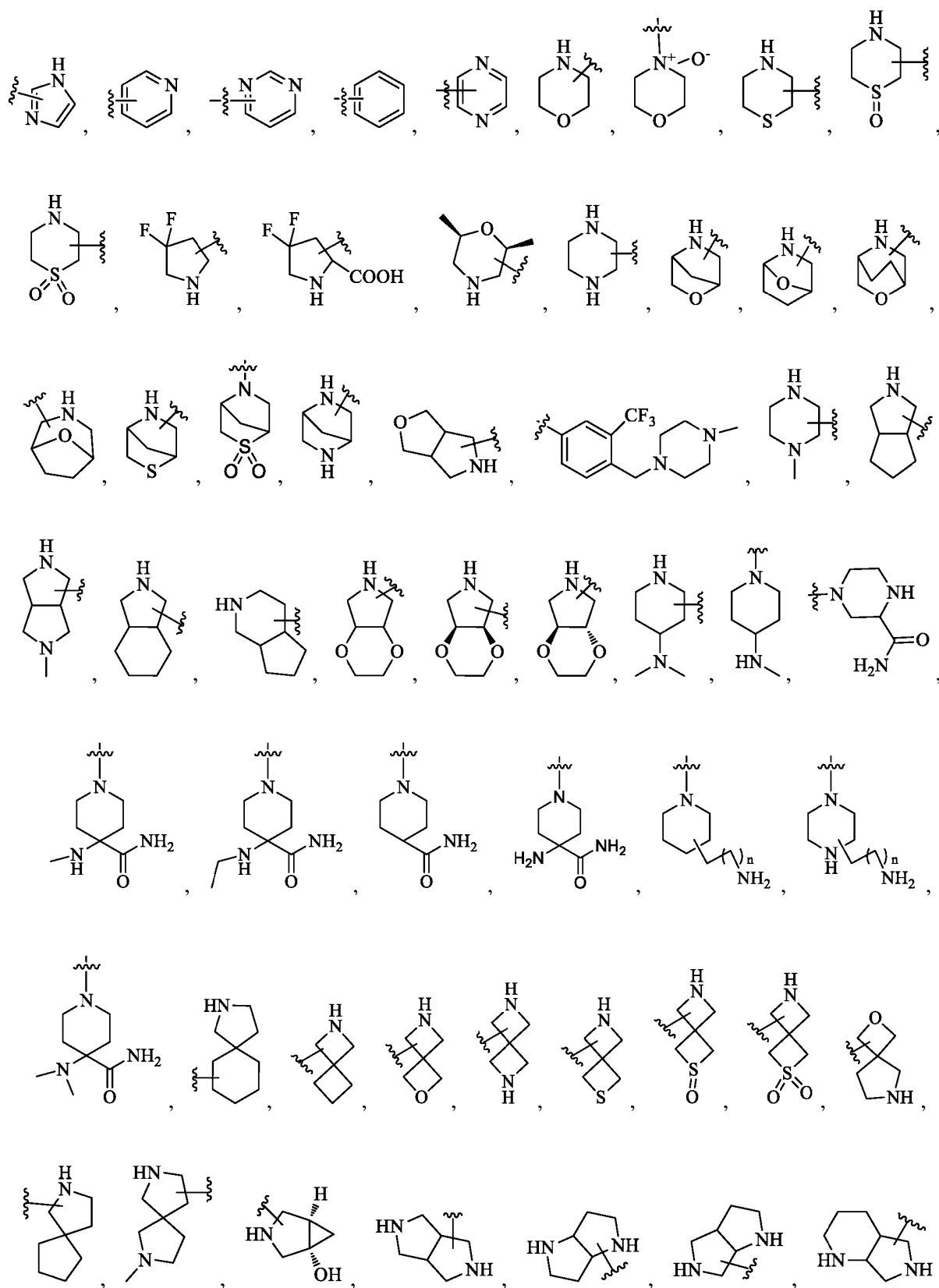
25 en donde cada X⁶, X⁷, X⁸ y X⁹ es independientemente N o CH;
 cada X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es independientemente -(C(R^{4b})₂)_m-, -C(=O)-, -O-, -N(R^{4a})- o -S(=O)_t-;
 cada q, m, p y r es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;
 cada t es independientemente 0, 1 o 2;
 en donde cada R² está independientemente sustituido con uno o más R^{2a} que son iguales o diferentes; y
 cada R^{4b}, R^{4a}, R³, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{2a} es como se define en el presente documento.

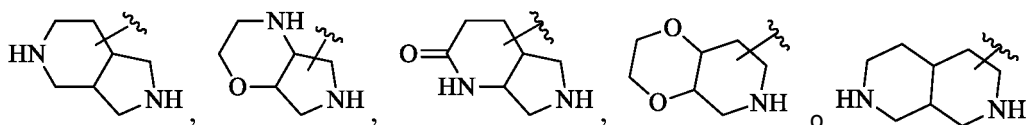
30 En ciertas realizaciones, cada R^{4a} es independientemente H, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₄.

35 En ciertas realizaciones, cada R^{4b} es independientemente H, F, Cl, Br, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, -(CR^{3b}R^{3c})_n-NH₂, -C(=O)-NH₂, heterocicloalquilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₄; y
 cada R^{3b} y R^{3c} es como se define en el presente documento.

En ciertas realizaciones, cada R² es independientemente una de las subfórmulas siguientes:







en donde cada subfórmula representada por R^2 está independientemente sustituida con uno o más R^{2a} que son iguales o diferentes; y

5 cada n y R^{2a} es como se define en el presente documento.

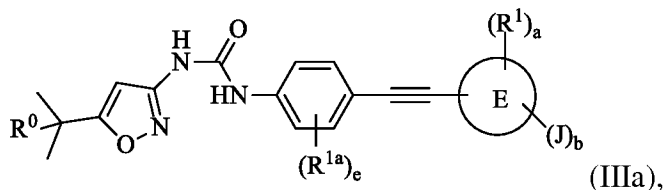
En ciertas realizaciones, cada R^3 y R^{3a} es independientemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, heterocicloalquilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} o hidroxialquilo C_{1-4} .

10 En ciertas realizaciones, cada R^4 y R^{4a} es independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, heterocicloalquilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} o hidroxialquilo C_{1-4} .

En ciertas realizaciones, cada R^{4b} es independientemente H, F, Cl, Br, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, trifluorometilo, metoxi, alquilamino C_{1-4} , $-(CR^{3b}R^{3c})_n-NH_2$, $-C(=O)-NH_2$, heterocicloalquilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} o hidroxialquilo C_{1-4} ; y cada R^{3b} , R^{3c} , n y R^{2a} es como se define en el presente documento.

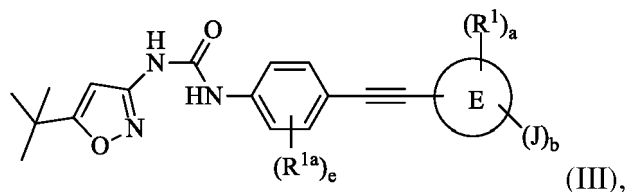
En ciertas realizaciones, cada R^{2a} es independientemente H, F, Cl, Br, I, trifluorometilo, cloroetilo, trifluoroetilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, dimetilamino, metilamino, dietilamino, etilamino, hidroxilo, ciano, nitro, $-C(=O)-NH_2$, carboxi, $-S(=O)_t-O-H$, $-OS(=O)_t-H$, $-S(=O)_t-NH_2$, triazolilo, tetrazolilo, $-(CH_2)-NH_2$, $-(CH_2)_3-NH_2$, $-(CH(CF_3))-NH_2$, $-(CH_2)_2-NH_2$, oxo $(=O)$, metil- $C(=O)-$, etil- $C(=O)-$, propil- $C(=O)-$, bencilo o fenilo; y t es como se define en el presente documento.

En ciertas realizaciones, el presente documento proporciona derivados de urea sustituidos que tienen la fórmula (IIIa) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



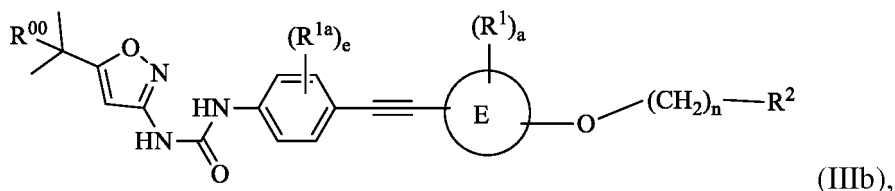
30 en donde R^0 es alquilo C_{2-3} , trifluorometilo, fluorometilo, difluorometilo o hidroximetilo; y cada anillo E, R^{1a} , R^1 , J, e, a y b es como se define en el presente documento.

En ciertas realizaciones, el presente documento proporciona derivados de urea sustituidos que tienen la fórmula (III) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



40 en donde cada anillo E, R^{1a} , R^1 , J, e, a y b es como se define en el presente documento.

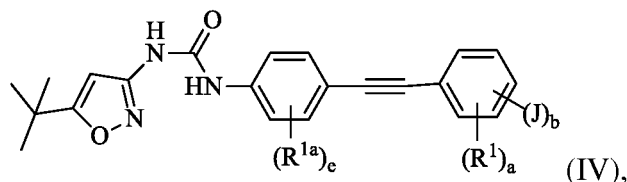
En otras realizaciones, el presente documento proporciona derivados de urea sustituidos que tienen la fórmula (IIIb) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



45

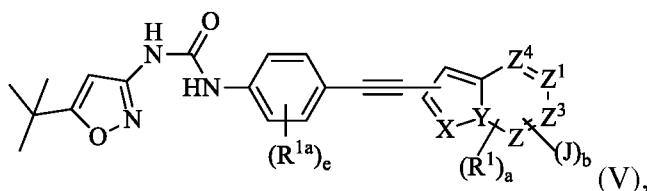
en donde R⁰⁰ es metilo, alquilo C₂₋₃, trifluorometilo, fluorometilo, difluorometilo o hidroximetilo; y cada anillo E, R^{1a}, R¹, R², e, a y n es como se define en el presente documento.

- 5 En otras realizaciones, el presente documento proporciona derivados de urea sustituidos que tienen la fórmula Formula (IV) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



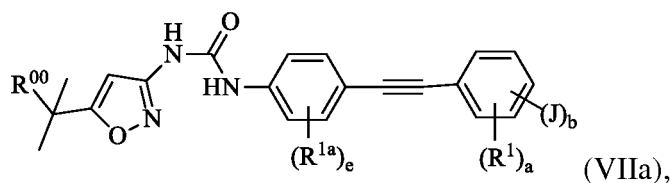
- 10 en donde cada R^{1a}, R¹, J, e, a y b es como se define en el presente documento.

- 15 En otras realizaciones, el presente documento proporciona derivados de urea sustituidos que tienen la fórmula (V) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



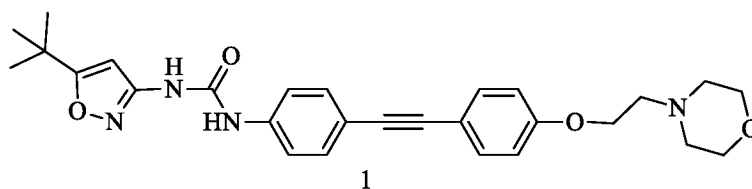
- 20 en donde cada R^{1a}, R¹, J, e, a y b es como se define en el presente documento y cada uno de X, Y, Z, Z¹, Z³ y Z⁴ es independientemente N o CH.

- 25 En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan derivados de urea sustituidos que tienen la fórmula (VIIa) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

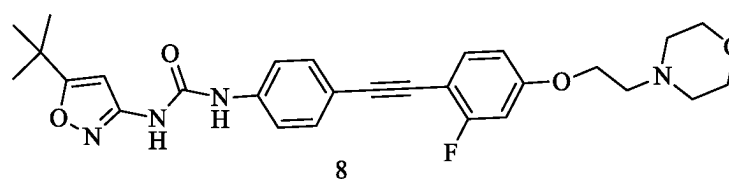
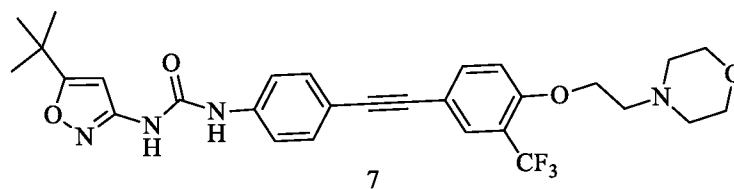
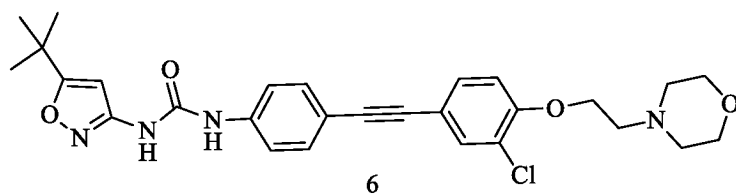
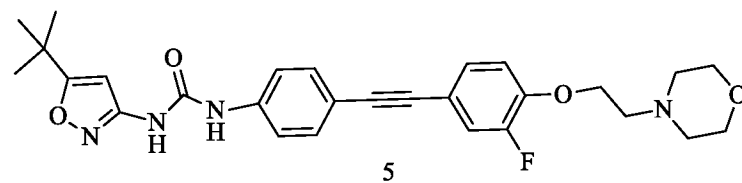
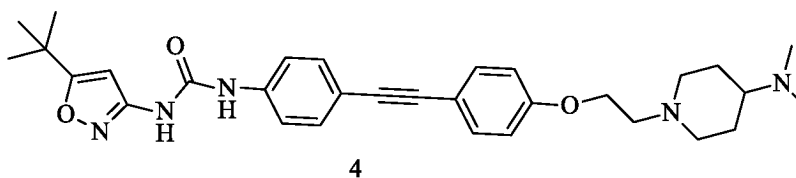
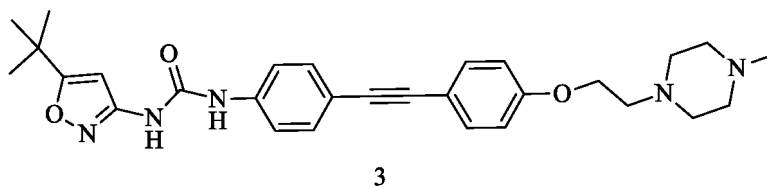
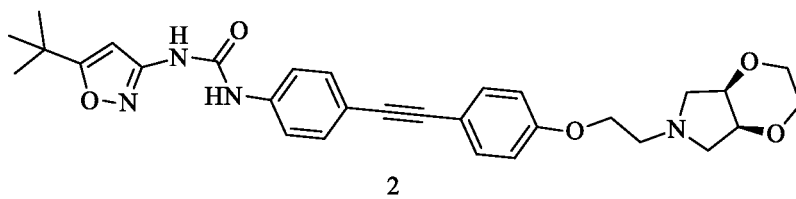


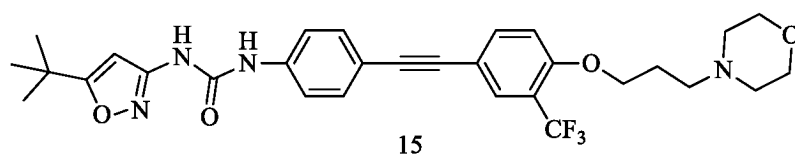
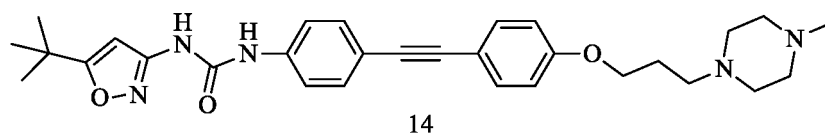
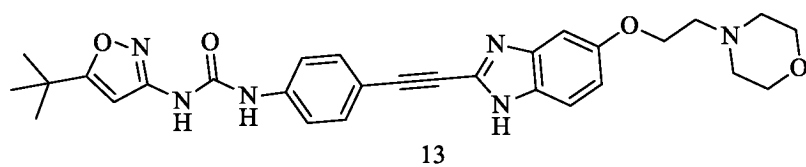
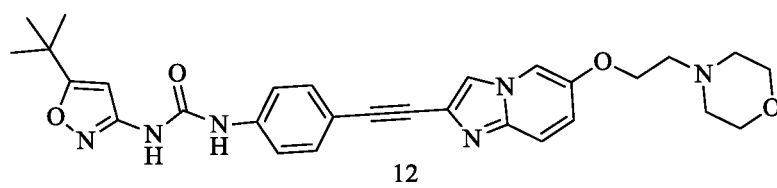
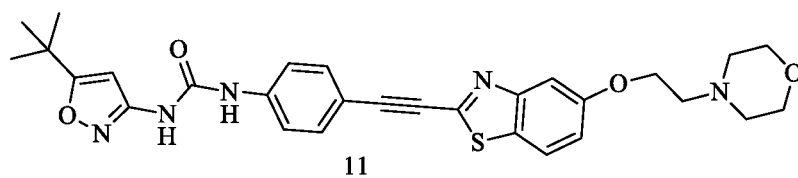
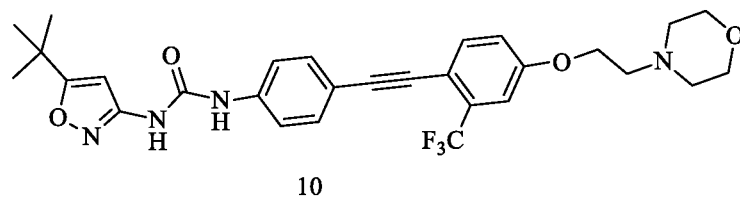
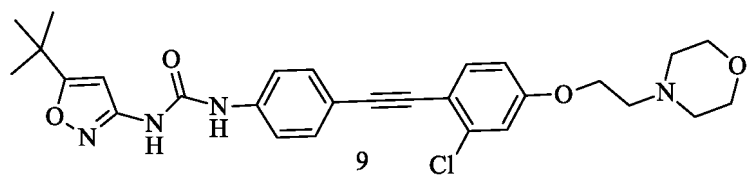
- 30 en donde cada R^{1a}, R¹, J, e, a y b es como se define en el presente documento y R⁰⁰ es metilo, alquilo C₂₋₃, trifluorometilo, fluorometilo, difluorometilo o hidroximetilo.

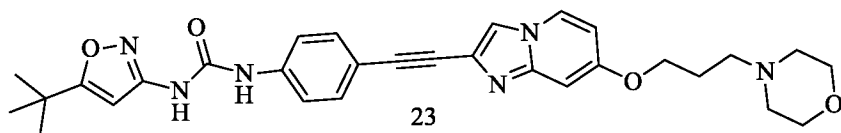
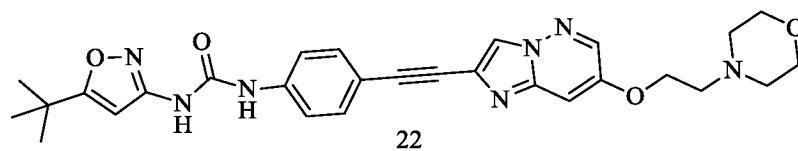
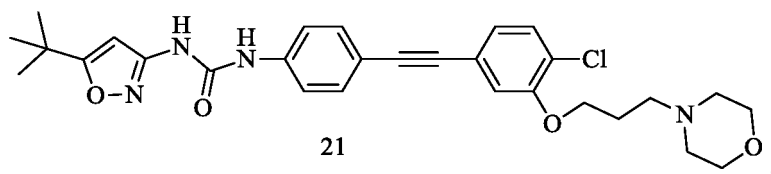
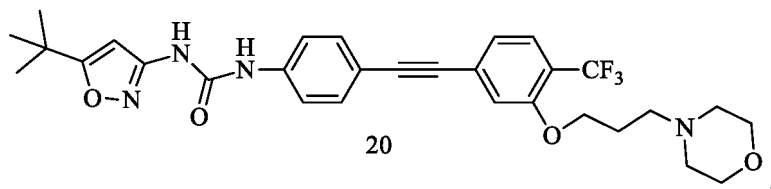
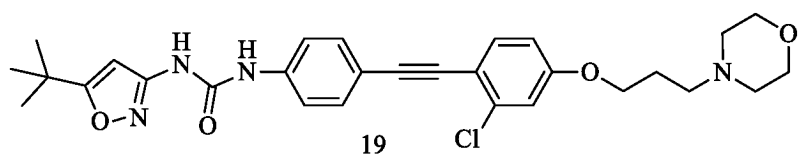
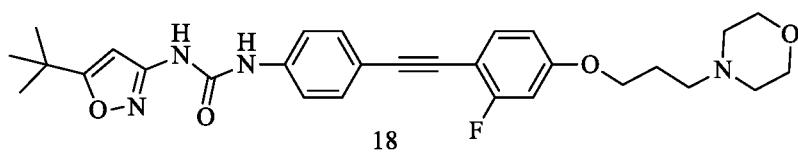
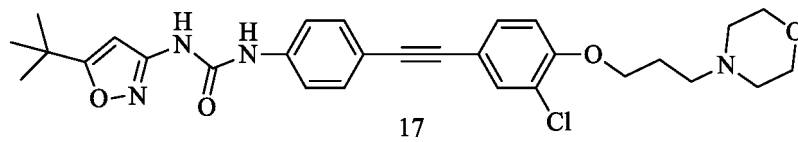
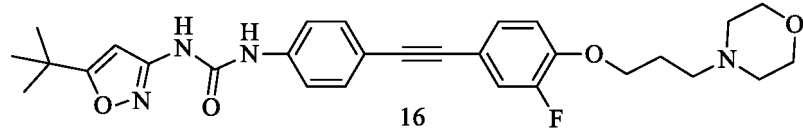
- En un aspecto, en el presente documento se proporciona el derivado de urea sustituido que tiene una de las estructuras siguientes o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

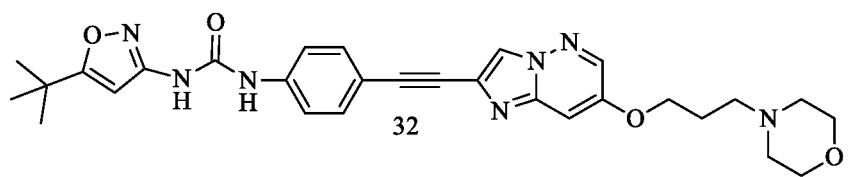
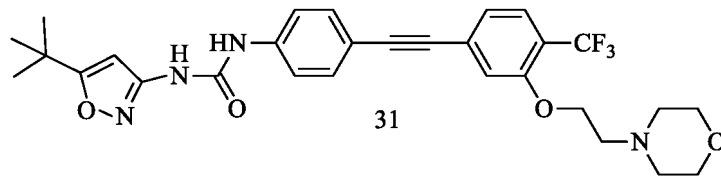
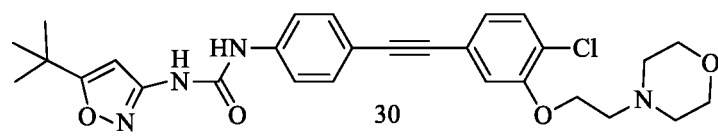
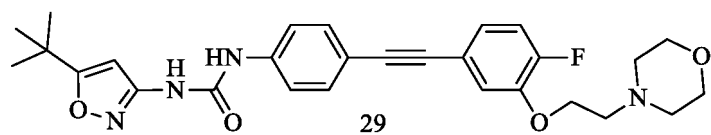
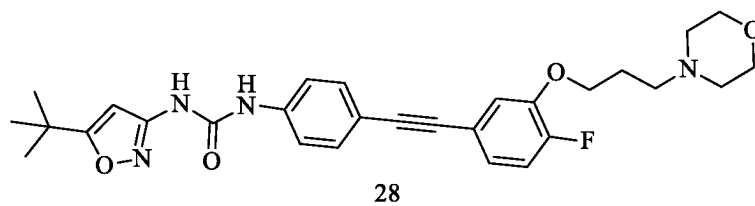
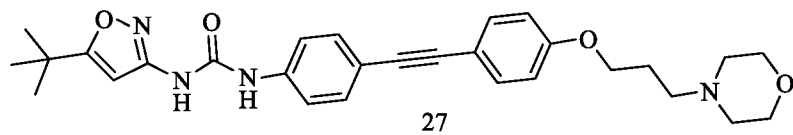
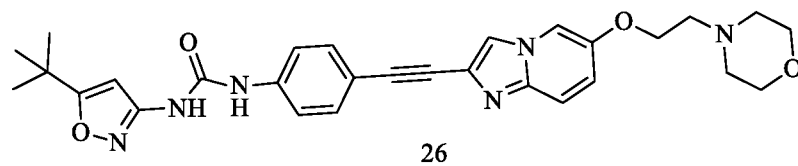
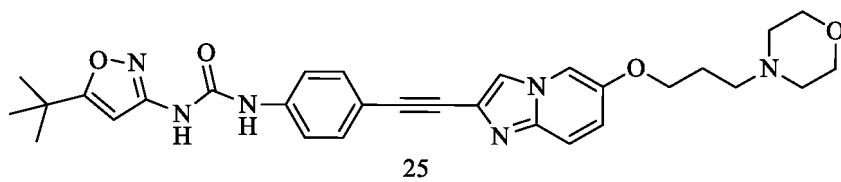
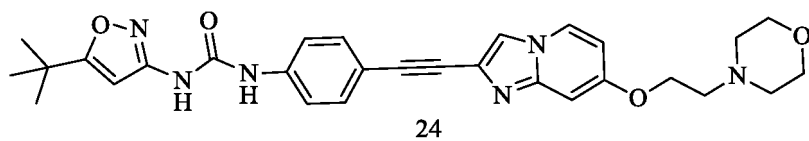


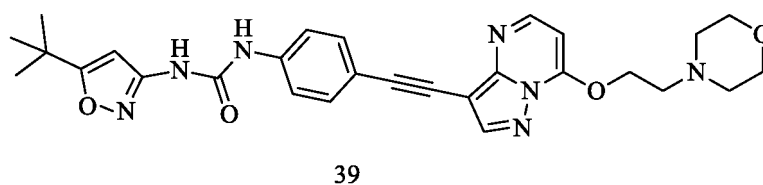
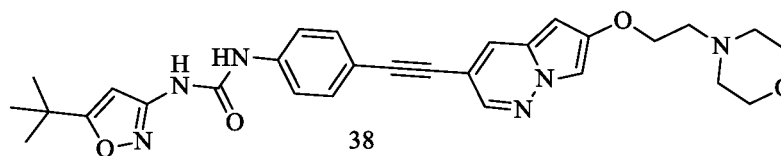
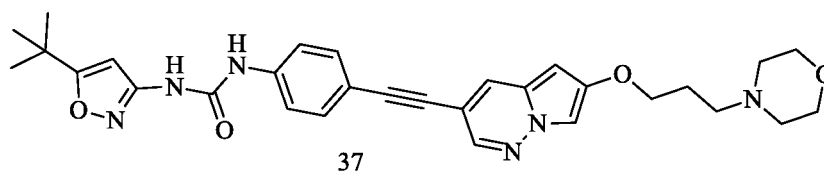
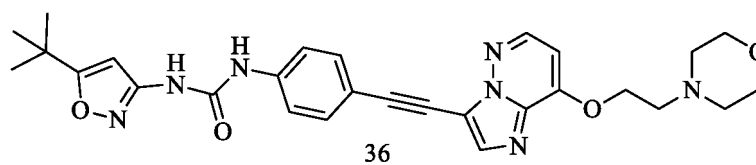
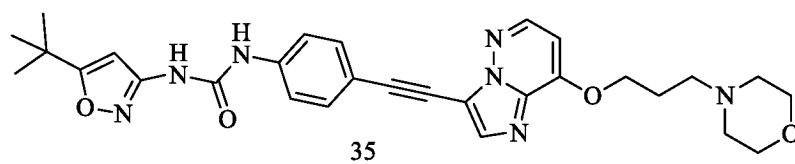
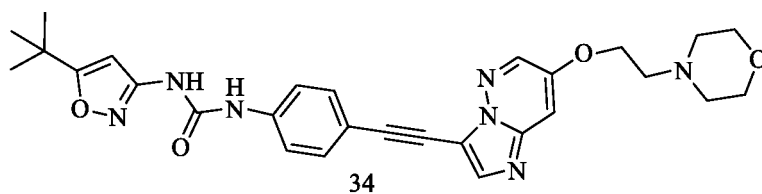
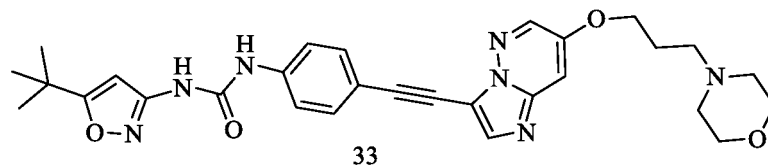
35

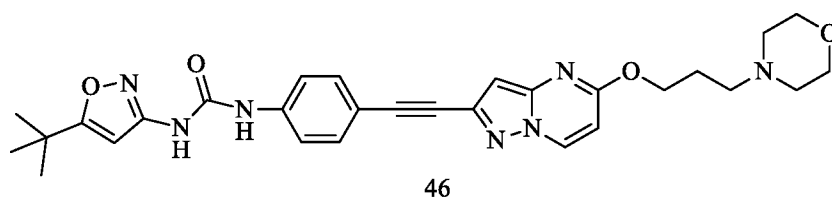
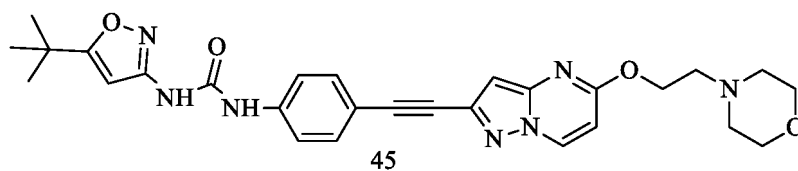
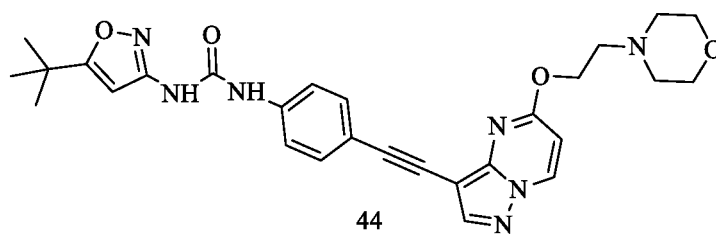
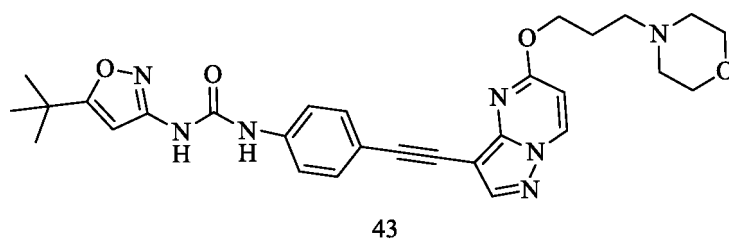
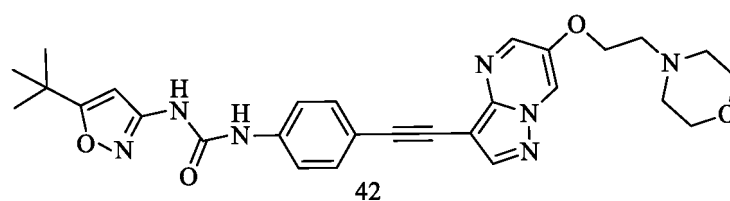
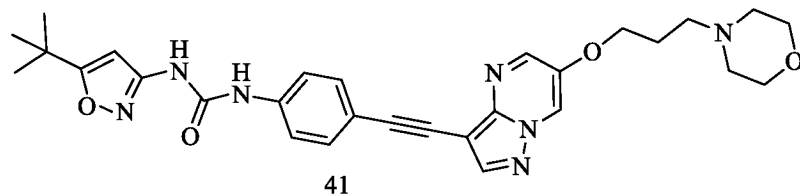
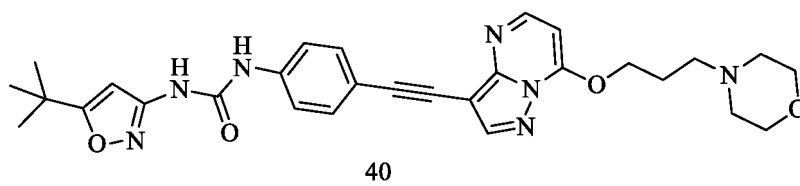


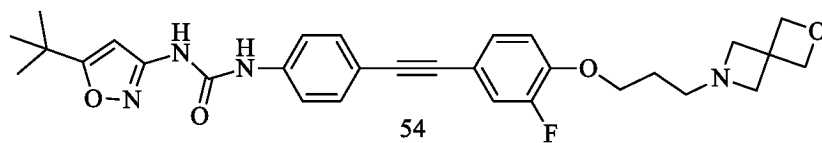
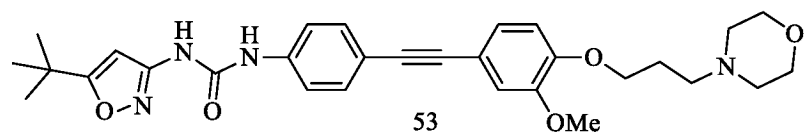
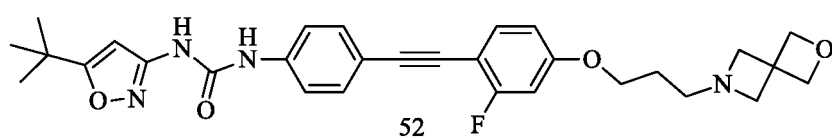
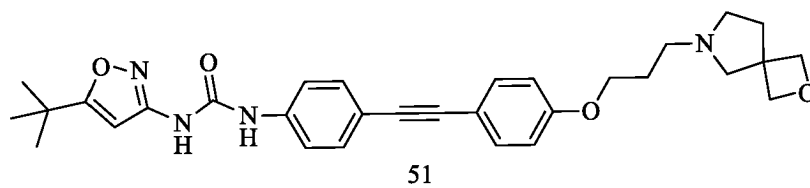
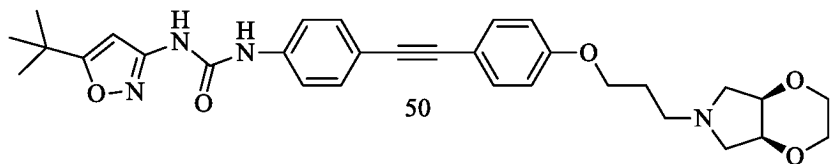
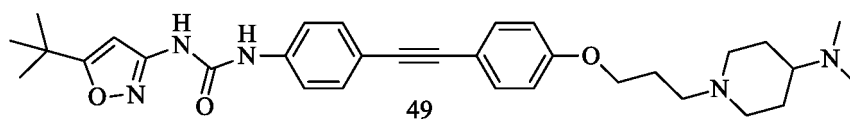
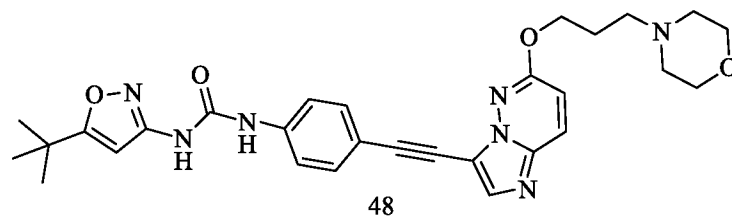
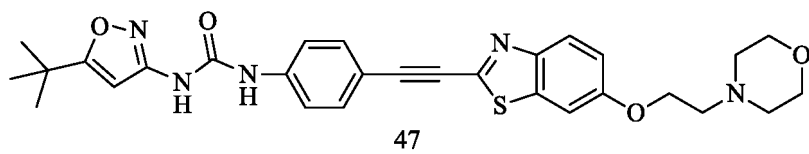


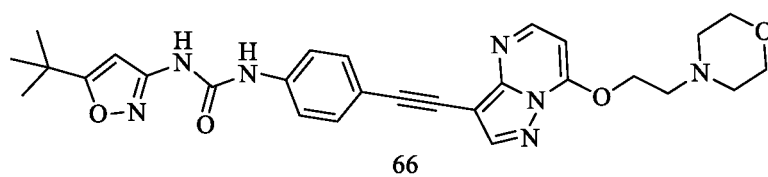
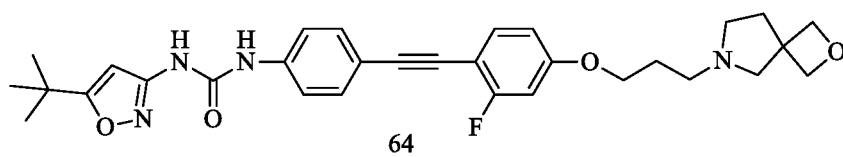
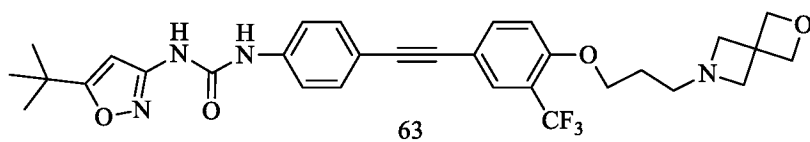
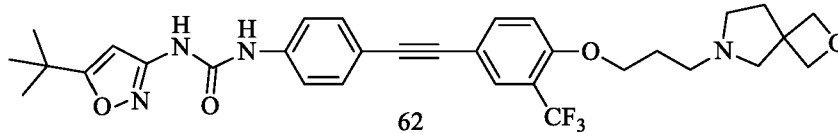
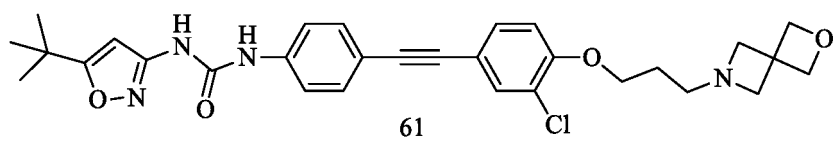
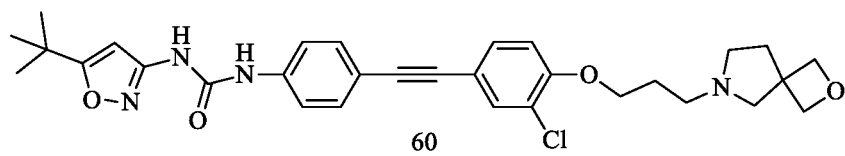
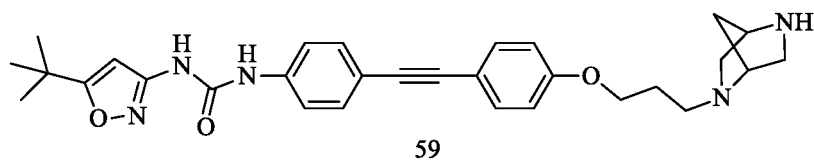
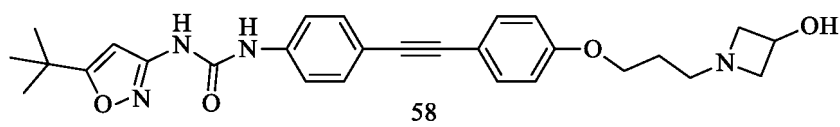


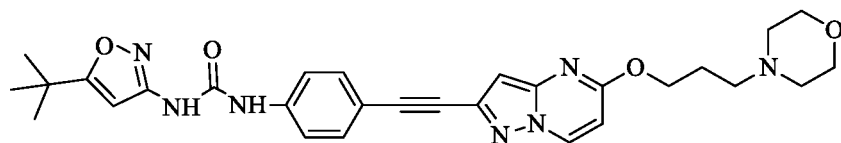
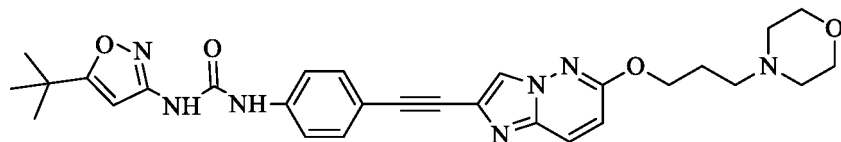
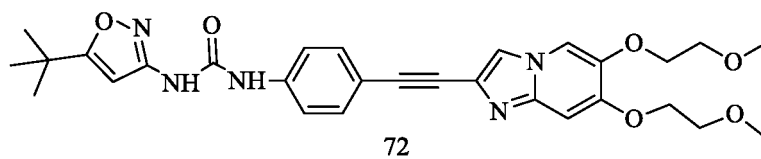
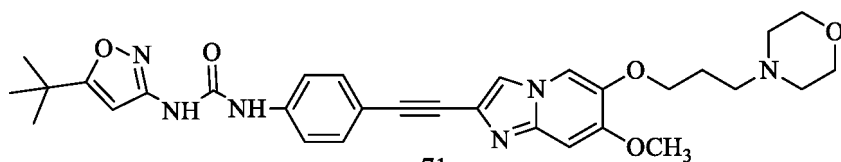
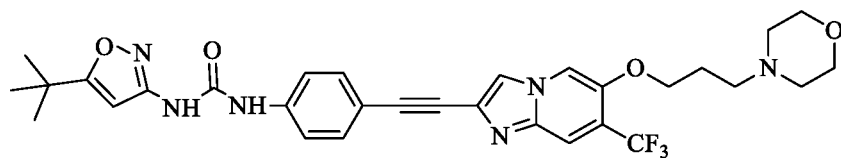
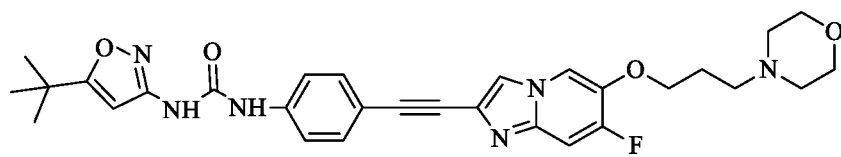
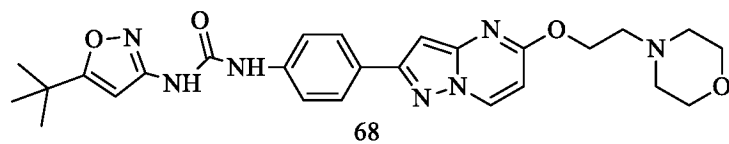
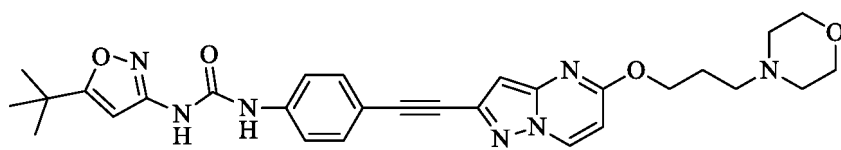


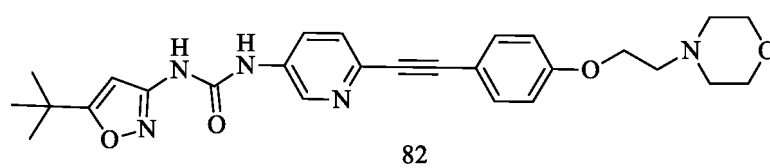
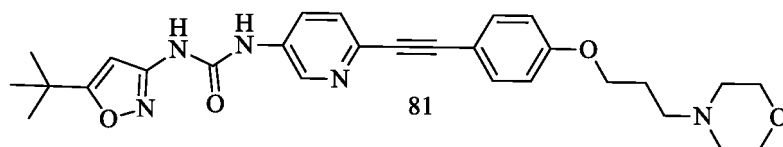
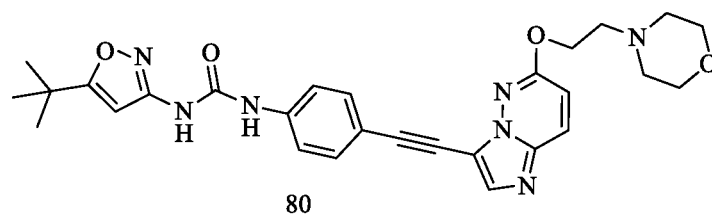
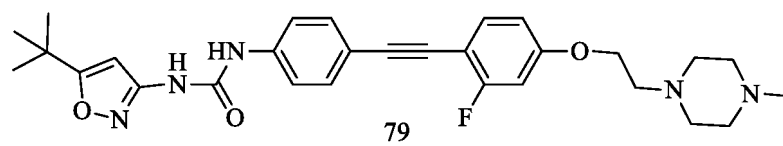
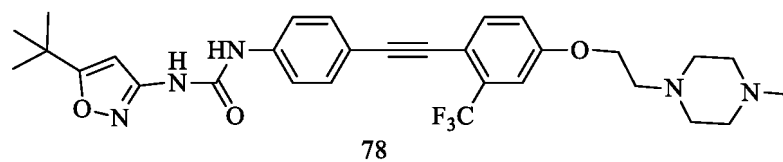
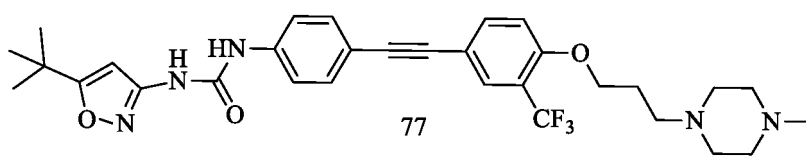
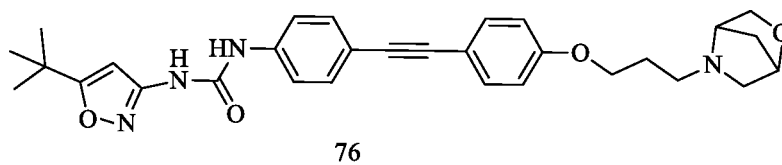
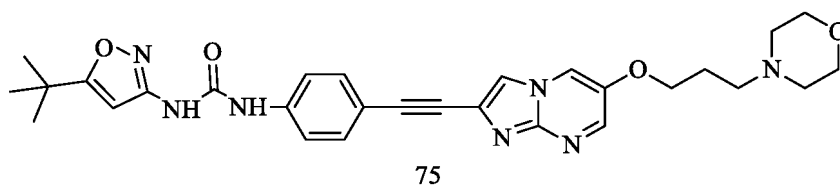


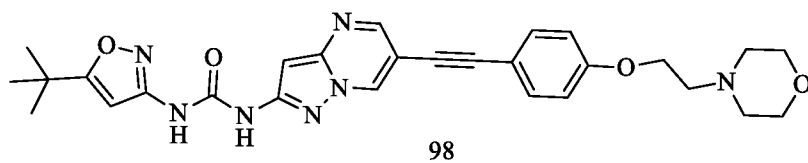
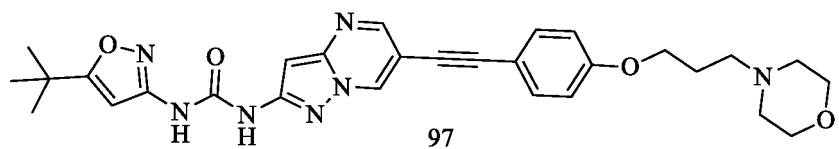
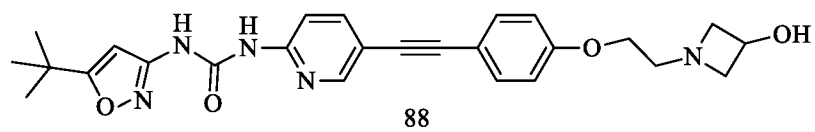
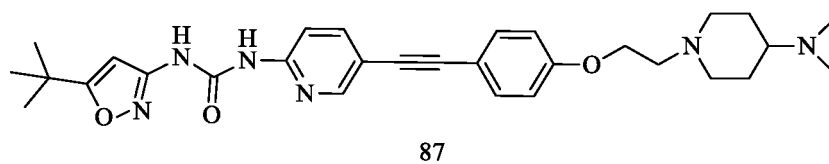
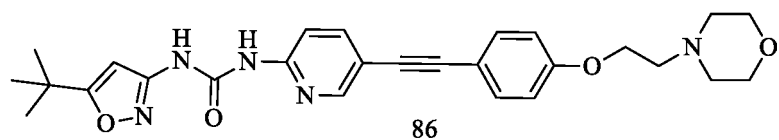
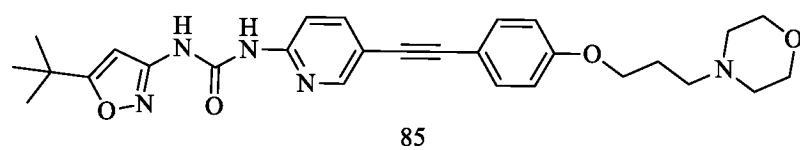
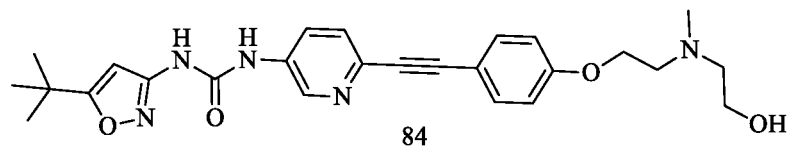
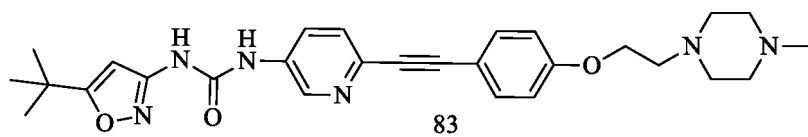


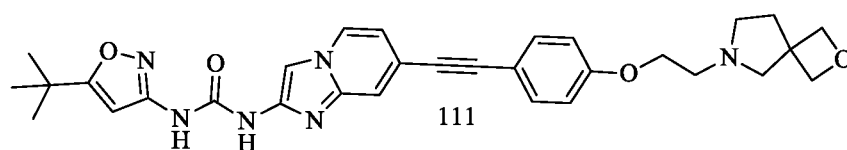
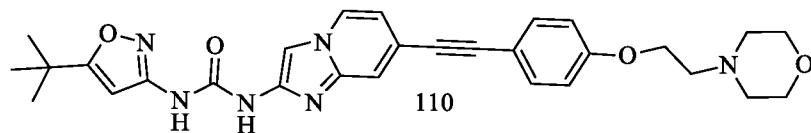
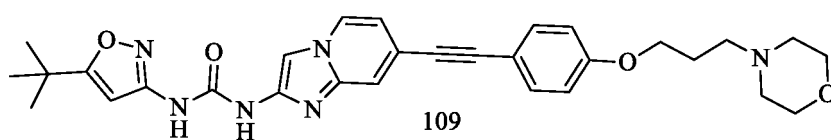
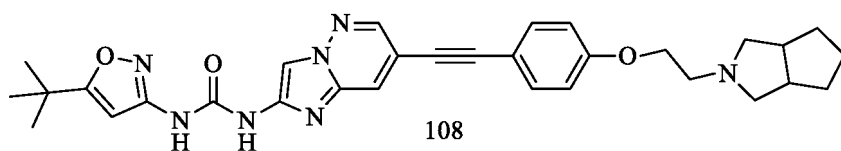
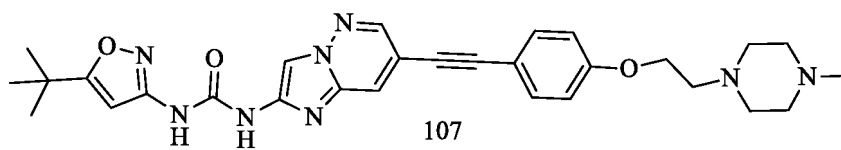
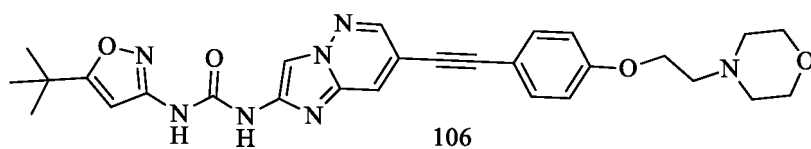
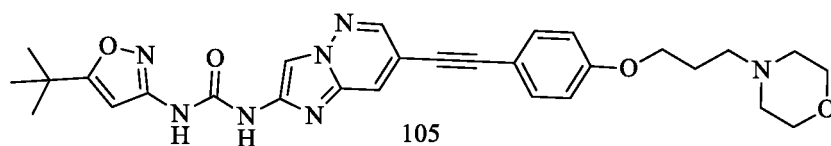
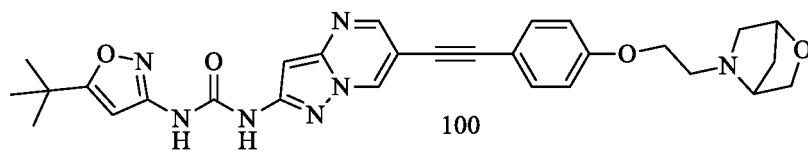
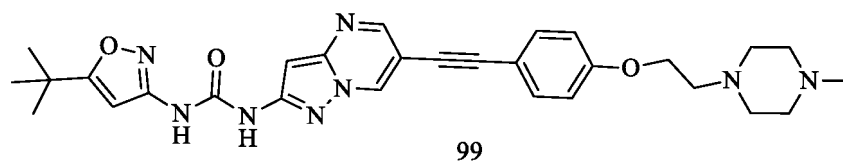


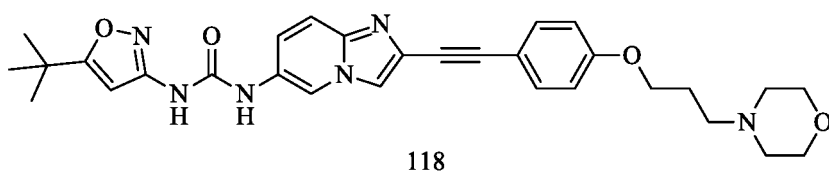
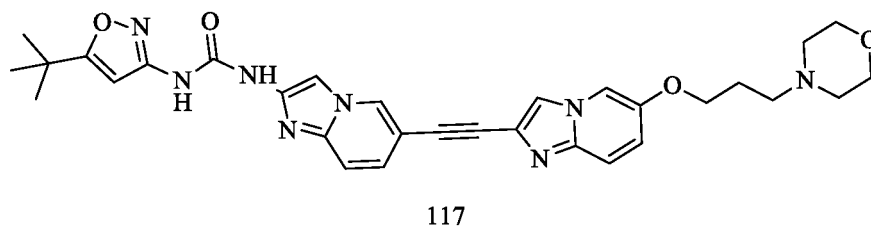
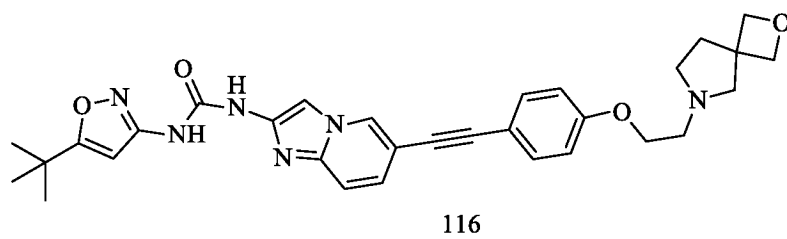
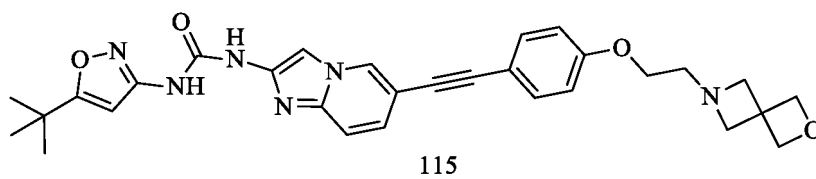
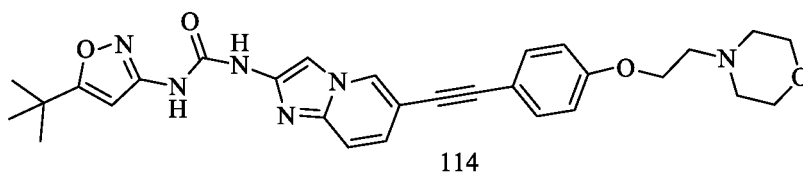
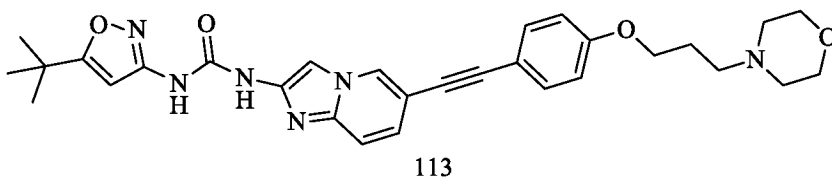
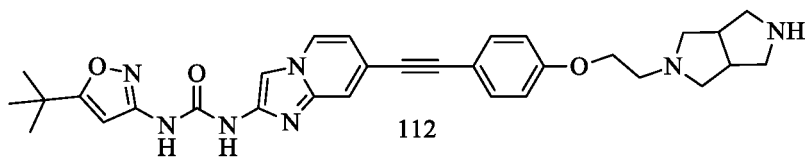


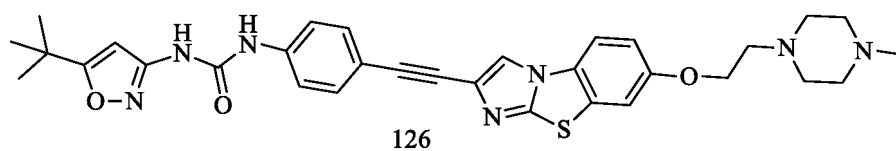
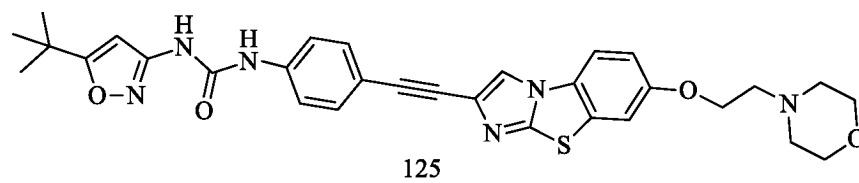
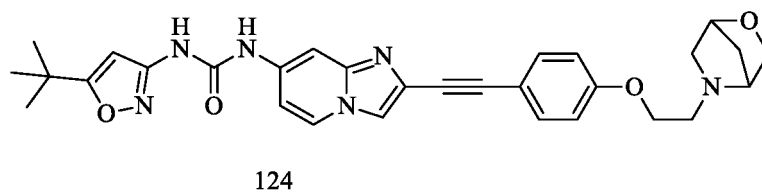
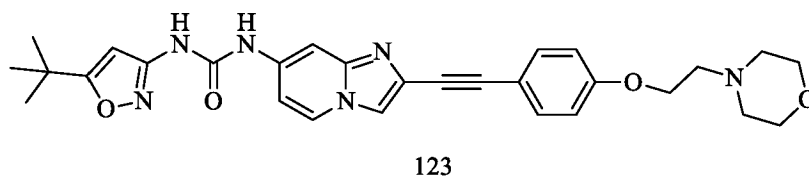
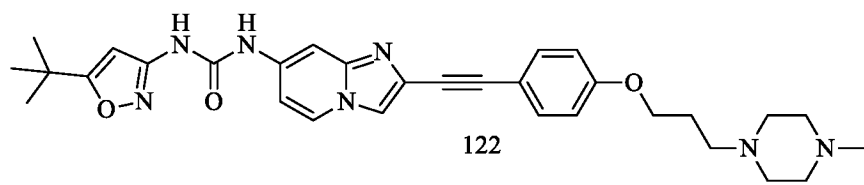
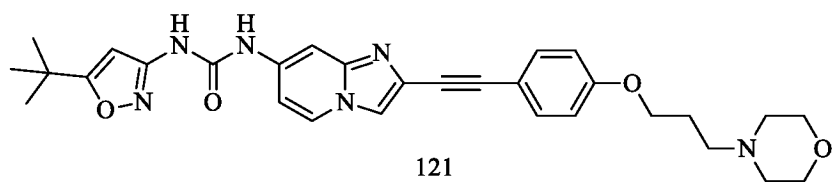
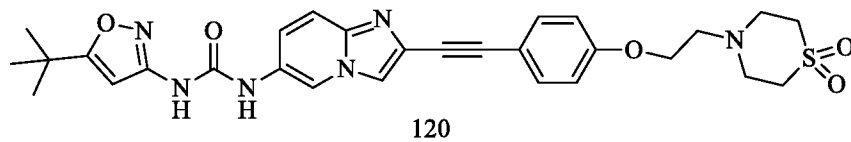
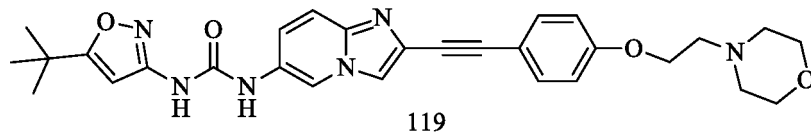


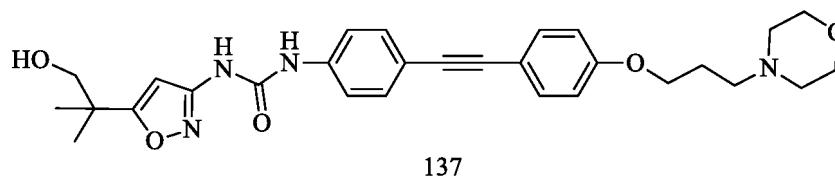
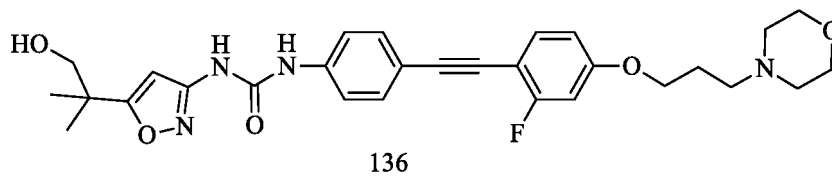
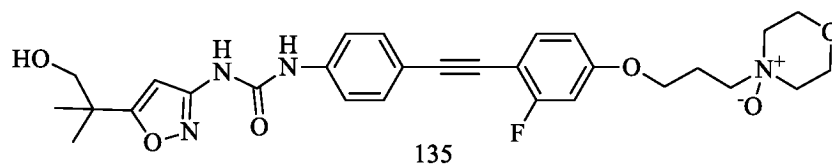
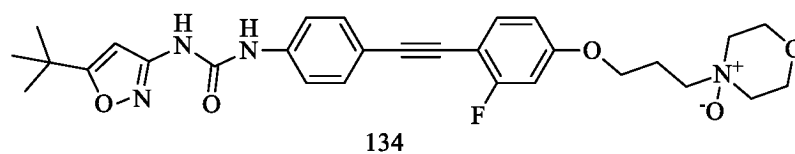
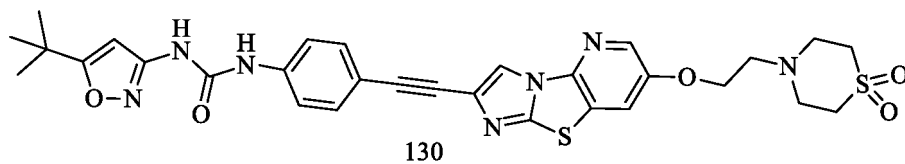
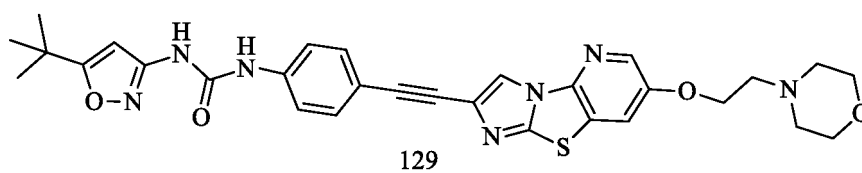
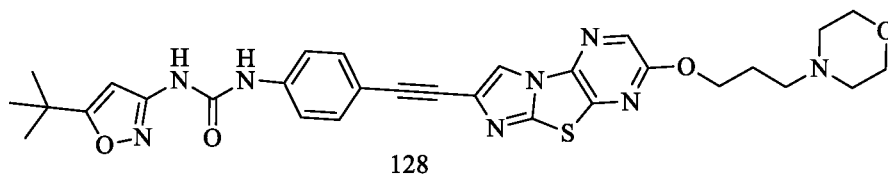
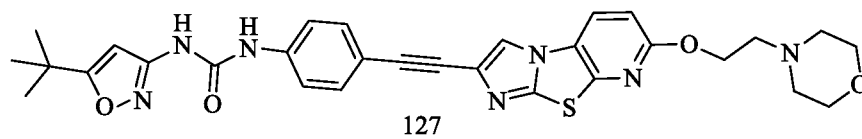


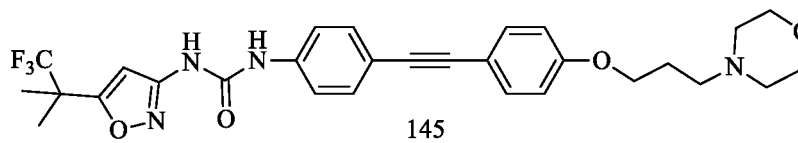
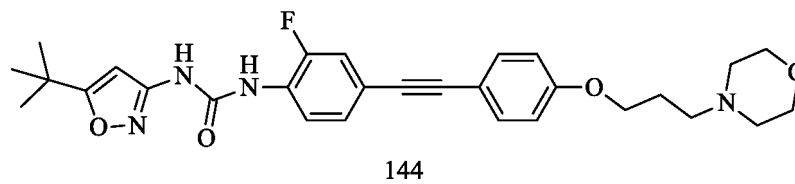
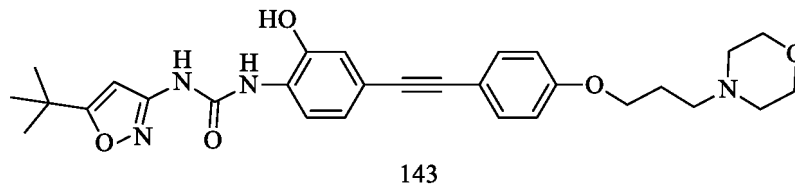
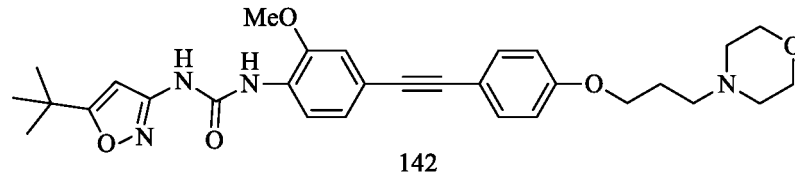
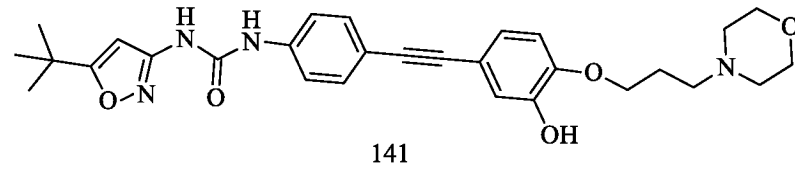
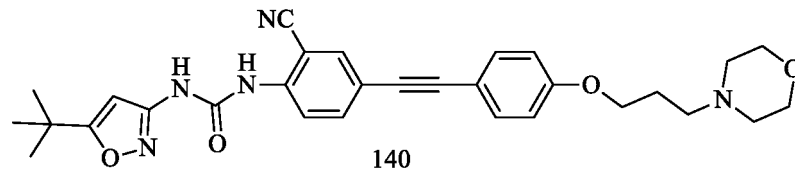
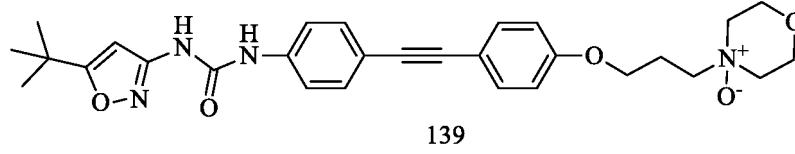
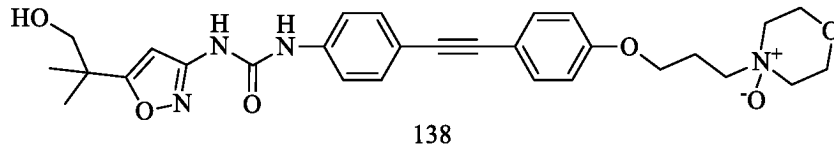












5

10

15 o

20

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona el compuesto o la composición farmacéutica desvelados en el presente documento para su uso en la prevención, control, tratamiento o disminución de un cáncer, un tumor, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmune o una enfermedad inmunomediada en un paciente.

En algunas realizaciones, el compuesto o la composición farmacéutica divulgada en el presente documento, en donde

el cáncer, tumor, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune o enfermedad inmunomediada está mediada por activación anormal de linfocitos B, linfocitos T o ambos.

5 En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune o enfermedad inmunomediada es artritis, artritis reumatoide, espondiloartropatía, artritis gotosa, artrosis, artritis juvenil, otras afecciones artríticas, lupus, lupus sistémico eritematoso (SLE), enfermedades relacionadas con la piel, psoriasis, eccema, dermatitis, dermatitis atópica, dolor, enfermedad pulmonar, inflamación pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto (ARDS), sarcoidosis pulmonar, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, lesión por
10 reperfusión cardíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome del intestino irritable, asma, síndrome de Sjogren, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, urticaria (rubella), esclerosis múltiple, esclerodermia, rechazo de trasplante de órganos, xenoinjerto, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad relacionada con diabetes, inflamación, enfermedad inflamatoria pélvica, rinitis alérgica, bronquitis alérgica, nasosinusitis alérgica, leucemia, linfoma (linfioma), linfoma de linfocitos B,
15 linfoma de linfocitos T, mieloma, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia de células pilosas, enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico (SMD), neoplasias mieloproliferativas (NMP), linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular, sarcoma, carcinoma epidermoide, fibrosarcoma, cáncer de cuello de útero, cáncer de estómago, cáncer de piel, leucemia, linfoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no
20 microcítico, cáncer de colon, cáncer del SNC, melanoma, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de hígado, cáncer de cabeza y cuello, cáncer pancreático o complicación relacionada con AML.

25 En otras realizaciones, en donde la enfermedad es una enfermedad autoinmune o una inflamación inducida por trasplante, incluyendo, pero sin limitación, homoinjerto, enfermedad de injerto contra hospedador o diabetes autoinmune.

30 En otras realizaciones, el compuesto o la composición farmacéutica divulgada en el presente documento, en donde la complicación relacionada con AML es el síntoma mostrado por el paciente, es decir, infección, hemorragia, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, sarcoidosis, derrame pleural, fibrosis pulmonar, efusión pericárdica, arritmia cardíaca, hipertensión, insuficiencia cardíaca, abdomen agudo, hipertensión portal, insuficiencia renal, abscesos de hígado y bazo, anemia, trombosis, diabetes, diabetes insípida, desequilibrio electrolítico, complicaciones neurológicas, hemorragia intracraneal, necrosis de la cabeza femoral, enfermedad ósea y articular, lesiones cutáneas, hemorragia retiniana, edema del disco óptico, hiperemia conjuntival, edema, hipopion, infiltración coroidea, infiltración de iris, opacidades vítreas, pérdida de la visión, hipopsia, tumor orbitario, proptosis, glaucoma agudo, cloroma, hiperplasia gingival, lesiones de la mucosa oral, síndrome de Sweets, pioderma gangrenoso, artritis y síndrome de vasculitis.

40 En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto o la composición farmacéutica divulgada en el presente documento en la fabricación de un medicamento para la prevención, control, tratamiento o disminución de una enfermedad proliferativa, una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad inflamatoria en un paciente.

45 En otro aspecto, en este documento se proporciona el compuesto de Fórmula (II) a (VIIa) o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por FLT3 que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (II) a (VIIa), o una sal farmacéuticamente aceptable, un isómero, un solvato, un hidrato o un profármaco del mismo.

50 En otro aspecto, los compuestos y las composiciones proporcionadas en el presente documento son eficaces para modular la actividad de la familia de la proteína tirosina Ab1.

55 En algunas realizaciones, los compuestos y las composiciones proporcionadas en el presente documento son eficaces para modular la actividad de la cinasa del receptor de tirosina cinasa 3 de tipo fms (FLT-3 cinasa).

60 En algunas realizaciones, los compuestos y las composiciones proporcionadas en el presente documento son eficaces para inhibir la actividad de la mutación de la cinasa del receptor de tirosina cinasa 3 similar a fms (FLT-3-ITD cinasa).

65 En algunas realizaciones, los compuestos y las composiciones proporcionadas en el presente documento son eficaces para modular la actividad de la subfamilia Src, que incluye Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr y Yrk.

70 En algunas realizaciones, los compuestos y las composiciones proporcionadas en el presente documento son eficaces para modular la actividad de una o más cinasas seleccionadas del grupo que consiste en estéril 20, estéril 11, estéril, la subfamilia camk (cinasas reguladas con calmodulina y cinasas relacionadas), la subfamilia AGC (proteína cinasa A, proteína cinasa G y proteína cinasa C), la subfamilia CMGC (CDK, MAP cinasa, glucógeno sintetasa cinasa y clk), la subfamilia estéril 20, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes, Fps, Fak, Jak y Ack (y sus respectivas subfamilias).

75 A menos que se indique otra cosa, todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos desvelados en el presente documento están dentro del alcance de la invención. En ciertas realizaciones, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. La expresión

"farmacéuticamente aceptable" se refiere a que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprende una formulación y/o con el mamífero que está siendo tratado con la misma. Los compuestos divulgados en el presente documento también incluyen sales de los compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables y que pueden ser útiles para preparar y/o purificar compuestos de fórmula (II) a (VIIa) y/o para separar enantiómeros de los compuestos de fórmula (II) a (VIIa).

En caso de que el compuesto divulgado en el presente documento sea una base, puede prepararse la sal deseada mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido málico, ácido 2-hidroxipropiónico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido glicólico y ácido salicílico; un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico y ácido galacturónico; un alfa-hidroxi ácido, tal como ácido cítrico y ácido tartárico; un aminoácido, tal como ácido aspártico y ácido glutámico; un ácido aromático, tal como ácido benzoico y ácido cinnámico; un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y similares o la combinación de los mismos.

En caso de que el compuesto divulgado en el presente documento sea un ácido, puede prepararse la sal deseada mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino, amonio, sal de $N^+(R^{14})_4$ o hidróxido de metal alcalinotérreo y similares. Algunos ejemplos no limitantes de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina; amoniaco, tal como amina primaria, secundaria y terciaria, sal de $N^+(R^{14})_4$, en donde R^{14} es H, alquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} -alquilo C_{1-4} y similares y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio, litio y similares y además incluyen, cuando sea adecuado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato C_{1-8} o aril sulfonato.

COMPOSICIONES DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

Según otro aspecto, la invención presenta composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de fórmula (II) a (VIIa), un hidrato, un solvato, un isómero, una sal o un profármaco del mismo fisiológica/farmacéuticamente aceptable, un compuesto listado en el presente documento o un compuesto mencionado en los ejemplos 1-90 y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones divulgadas en el presente documento pueden usarse en la fabricación de un medicamento para la prevención, control, tratamiento o atenuación de una enfermedad mediada por proteína cinasa. Las composiciones divulgadas en el presente documento que actúan como inhibidores de la mutación c-KIT, RET, PDGFR, Bcr-ABL y cinasa FLT3 o la cinasa FLT3-ITD se usan para la preparación de medicamentos.

Las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento pueden incluir un compuesto de fórmula (II) a (VIIa) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de fórmula (II) a (VIIa) también se pueden incluir en las composiciones farmacéuticas junto con el segundo compuesto terapéuticamente activo.

El segundo compuesto terapéuticamente activo divulgado en el presente documento puede ser un agente quimioterapéutico, un agente antiproliferativo, un agente inmunosupresor, un agente inmunoestimulador, un agente antiinflamatorio, un inhibidor de cinasa CDK4/6, un inhibidor de ABL, un inhibidor de ABL/Scr, un inhibidor de cinasa Aurora, un inhibidor no competitivo de ATP de BCR-ABL, un inhibidor de mutación c-KIT, un inhibidor de RET, un inhibidor de PDGFR, un inhibidor de VEGFR, un inhibidor de FLT3, un inhibidor de ft3-ITD o una combinación de los mismos.

Un experto en la técnica sabe que se describen agentes vehículos, adyuvantes y excipientes de forma detallada en Ansel H. C. *et al.*, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (2004) Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia; Gennaro A. R. *et al.*, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (2000) Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia; y Rowe R. C., *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (2005) Pharmaceutical Press, Chicago.

El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido, un líquido o un gas. Los ejemplos de vehículos sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Los ejemplos de vehículos líquidos son jarabe de azúcar, aceite de cacahuete, aceite de oliva, agua y similares. Los ejemplos de vehículos gaseosos incluyen dióxido de carbono, nitrógeno y similares. De forma análoga, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de retardo temporal bien conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o estearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera.

En otro aspecto, algunos ejemplos no limitantes de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen intercambiador de iones; aluminio; alúmina; estearato de aluminio; lecitina; proteína sérica, tal como seroalbúmina humana; sustancias tamponantes, tales como fosfatos; glicina; ácido sórbico; sorbato potásico; mezcla parcial de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados; agua; electrolito tal como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico e hidrogenofosfato potásico; sal tal como cloruro sódico y sal de cinc; sílice coloidal; trisilicato

de magnesio; polivinilpirrolidona; poliacrilato; cera; polímero de bloque de polietileno-polioxipropileno; lanolina; azúcar tal como lactosa, glucosa y sacarosa; almidón tal como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tales como propilenglicol y polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua apirógena; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y solución de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato sódico y estearato de magnesio, agente colorante, agente de liberación, agente de recubrimiento, edulcorante, agente aromatizante y perfumante, conservante y antioxidante.

Las composiciones farmacéuticas de la invención divulgadas en el presente documento pueden prepararse y empaquetarse en forma a granel, en donde las composiciones farmacéuticas contienen una cantidad segura y eficaz de compuestos extraíbles de la presente invención y después puede administrarse al paciente en forma de polvo o jarabe. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la presente invención divulgadas en el presente documento pueden prepararse y empaquetarse en forma de dosificación unitaria, en donde cada unidad físicamente discreta contiene una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la presente invención. Cuando el compuesto se prepara en forma de dosis unitaria, las composiciones farmacéuticas de la presente invención desveladas en el presente documento contienen habitualmente, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g o de 1 mg a 700 mg o de 5 mg a 100 mg de los compuestos divulgados en el presente documento.

Tal como se usa en la presente memoria un "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, una composición o un vehículo farmacéuticamente aceptable involucrado en dar forma o consistencia a la forma de dosificación o a la composición farmacéutica. Cada excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezclan, de tal forma que se eviten las interacciones que podrían reducir de forma sustancial la eficacia del compuesto de la invención cuando se administra a un paciente y las interacciones que podrían dar como resultado composiciones farmacéuticas que no sean farmacéuticamente aceptables. Además, cada excipiente por supuesto debe ser farmacéuticamente aceptable, por ejemplo de pureza suficientemente alta.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán en función de la forma de dosificación concreta escogida. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados pueden escogerse para una función concreta para la que pueden servir en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden escogerse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden escogerse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden escogerse por su capacidad para facilitar el porte o transporte del compuesto de la invención una vez administrados al paciente desde un órgano o parte del cuerpo, a otro órgano o parte del cuerpo. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden escogerse por su capacidad para potenciar el cumplimiento del paciente.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, agentes disgregantes, lubricantes, sustancias de deslizamiento, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes enmascaradores de sabor, agentes colorantes, agentes anti-torta, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, promotores de la adhesión, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos y tampones. El experto en la técnica apreciará que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden servir para más de una función y pueden servir para funciones alternativas en función de la cantidad del excipiente que está presente en la formulación y de qué otros excipientes están presentes en la formulación.

Los expertos en la técnica poseen el conocimiento y la experiencia en la técnica que les permite seleccionar de manera adecuada excipientes farmacéuticamente aceptables en cantidades apropiadas para su uso en la invención. Además, existen a disposición del experto en la técnica varios recursos disponibles que describen los excipientes farmacéuticamente aceptables y que pueden ser útiles a la hora de seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Los ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (la American Pharmaceutical Association y el Pharmaceutical Press).

Se describen diversos vehículos usados para preparar composiciones farmacéuticamente aceptables y sus formulaciones en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª edición, 2005, ed DB Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia y *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, eds J. Swarbrick y JC Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New. Excepto cualquier vehículo debido a efectos biológicos indeseables o que interactúe de un modo perjudicial con cualquier otro ingrediente de las composiciones farmacéuticamente aceptables e incompatible con el compuesto divulgado en el presente documento, los otros vehículos están dentro del alcance de la invención.

USOS

Los compuestos de fórmula (II) a (VIIa) o las composiciones farmacéuticas de los mismos divulgadas en el presente

- documento son útiles para tratar afecciones caracterizadas por actividad inapropiada de FLT3 tales como trastornos proliferativos. El aumento de la actividad de FLT3 incluye, pero sin limitación, actividad mejorada de FLT3 resultante de expresión aumentada o *de novo* de FLT3 en células, expresión o actividad aumentada de FLT3 y mutaciones de FLT3 que dan como resultado activación constitutiva. Puede determinarse la existencia de niveles o actividad inapropiados o anormales de ligandos de FLT3 y de FLT3 usando métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden determinarse niveles anormalmente elevados de FLT3 usando kits ELISA disponibles en el mercado. Los niveles de FLT3 también pueden determinarse usando análisis citométrico de flujo, análisis inmunohistoquímico y técnicas de hibridación *in situ*.
- Puede determinarse una activación inapropiada de FLT3 mediante un incremento en una o más de las actividades que tienen lugar después de la unión de FLT3: (1) fosforilación o autofosforilación de FLT3; (2) fosforilación de los sustratos de FLT3 tales como Stat5 y Ras; (3) activación de complejos relacionados tales como PI3K; (4) activación de moléculas adaptadoras y (5) proliferación celular. Estas actividades pueden medirse fácilmente mediante métodos bien conocidos en la técnica.
- El compuesto de fórmula (II) a (VIIa) o la composición farmacéutica desvelada en el presente documento es útil en, pero sin limitación, la prevención o el tratamiento de enfermedades, afecciones o trastornos proliferativos en un paciente mediante la administración al paciente del compuesto de fórmula (II) a (VIIa) o la composición farmacéutica divulgada en el presente documento en una cantidad eficaz. Dichas enfermedades, afecciones o trastornos incluyen cáncer, en particular cáncer del sistema hematopoyético, cáncer metastásico, aterosclerosis y fibrosis pulmonar.
- Los compuestos o las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento para el tratamiento de neoplasia incluyen cáncer y cáncer metastásico, incluyendo, pero sin limitación: carcinoma tal como cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, de pulmón (incluyendo cáncer microcítico de pulmón), esofágico, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello del útero, tiroides, próstata y piel (incluyendo carcinoma escamocelular); tumores hematopoyéticos de linaje linfóide incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, leucemia de células pilosas y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mielóide incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma y otros sarcomas, por ejemplo, de tejido blando y hueso; tumores del sistema nervioso central y periférico incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; y otros tumores incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentosa, queratocarcinoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.
- Los compuestos o las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento también son útiles en la fabricación de los medicamentos para el tratamiento de enfermedades mediadas por EGFR, EGFR (T790M), BLK, BMX/ETK, BTK, JAK1, JAK2, JAK3, TEC, TXK, FLT3 y proteína cinasa FLT3 (D835Y), mediadas por mutación de c-KIT y/o mediadas por FLT3-ITD tales como enfermedades proliferativas, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades renales, rechazo de trasplante de tejidos, lupus eritematoso, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, AML, artritis, asma y similares.
- Los compuestos o las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento también son útiles en la fabricación de los medicamentos para el tratamiento de complicaciones de las enfermedades mediadas por EGFR, EGFR (T790M), BLK, BMX/ETK, BTK, JAK1, JAK2, JAK3, TEC, TXK, FLT3 y mediadas por la proteína cinasa FLT3 (D835Y), mutación de c-KIT y/o FLT3-ITD.
- Los compuestos o las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento también son útiles en el tratamiento de afecciones diabéticas tales como retinopatía y microangiopatía diabética.
- Los compuestos o las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento también son útiles en la reducción del flujo sanguíneo en un tumor.
- Los compuestos o las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento también son útiles en la reducción de la metástasis de un tumor.
- Además de ser útiles para el tratamiento en seres humanos, estos compuestos o las composiciones farmacéuticas también son útiles para tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores y similares. En otras realizaciones, los animales incluyen caballos, perros y gatos. Como se usa en el presente documento, los compuestos de fórmula (II) a (VIIa) desvelados en el presente documento incluyen los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- Los compuestos o las composiciones farmacéuticas divulgados en el presente documento también son útiles en la fabricación del medicamento para inhibir el crecimiento de una célula que expresa VEGFR o c-Met, el cual incluye poner en contacto la célula con un compuesto o composición divulgado en el presente documento. Los ejemplos de una célula cuyo crecimiento puede inhibirse incluyen: una célula de cáncer de mama, una célula de cáncer colorrectal, una célula de cáncer de pulmón, una célula de carcinoma papilar, una célula de cáncer de próstata, una célula de

linfoma, una célula de cáncer de colon, una célula de cáncer pancreático, una célula de cáncer de ovario, una célula de cáncer de cuello del útero, una célula de cáncer del sistema nervioso central, una célula de sarcoma osteogénico, una célula de carcinoma renal, una célula de carcinoma hepatocelular, una célula de cáncer de vejiga, una célula de carcinoma gástrico, una célula de carcinoma escamoso de cabeza y cuello, una células de melanoma o una célula de leucemia.

Los compuestos o las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento también son útiles en la fabricación del medicamento para inhibir la actividad de VEGFR y/o cinasa c-Met en una muestra biológica, que incluye poner en contacto la muestra biológica con un compuesto o composición divulgada en el presente documento. La expresión "muestra biológica", como se usa en el presente documento, significa una muestra externa de organismo vivo incluyendo, pero sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; materiales de biopsia obtenidos de un mamífero o extractos de los mismos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas y otros fluidos corporales o extractos de los mismos. La inhibición de la actividad cinasa, particularmente la actividad cinasa de VEGFR o c-Met, en una muestra biológica es útil para diversos fines conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos de dichos fines incluyen, pero sin limitación, transfusión de sangre, trasplante de órganos, almacenamiento de muestras biológicas y ensayos biológicos.

ADMINISTRACIÓN

Cuando se usa la forma plural para compuestos, sales, composiciones farmacéuticas de los mismos y similares, se acepta que se refiere también a un compuesto, sal, composición farmacéutica individual del mismo y similares.

El método de tratamiento que incluye administrar un compuesto o composición descrita en el presente documento puede incluir además administrar al paciente un agente terapéutico adicional (terapia de combinación) seleccionado entre: un agente quimioterapéutico o agente antiproliferativo o un agente antiinflamatorio, en donde el agente terapéutico adicional es apropiado para la enfermedad que se está tratando y el agente terapéutico adicional se administra junto con un compuesto o composición divulgada en el presente documento como una forma monodosis o por separado del compuesto o composición como parte de una forma de múltiples dosis. El agente terapéutico adicional puede administrarse junto con el compuesto desvelado en el presente documento de forma simultánea o secuencial. En este último caso, la administración puede escalonarse en, por ejemplo, 6 horas, 12 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes o 2 meses.

Habitualmente una dosis terapéuticamente eficaz debería producir una concentración sérica de principio activo de aproximadamente 0,1 ng/ml a aproximadamente 50-100 µg/ml. Las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento deberían proporcionar una dosis de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 2000 mg de compuesto por kilogramo de peso corporal al día. Las formas farmacéuticas de dosificación unitaria se preparan para proporcionar de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg y, en algunas realizaciones, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 250 mg o de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 100 mg del principio activo esencial o una combinación de ingredientes esenciales por forma de dosificación unitaria. En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas de dosificación unitaria se preparan para proporcionar aproximadamente 1 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1000 mg o 2000 mg del principio activo esencial. En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas de dosificación unitaria se preparan para proporcionar 50 mg del principio activo esencial.

El ingrediente activo de la composición farmacéutica puede administrarse en una vez o puede dividirse en una serie de dosis menores para administrarlo en intervalos de tiempo. Se entiende que la dosis y la duración precisas del tratamiento están en función de la enfermedad que se está tratando y pueden determinarse de forma empírica usando protocolos de ensayos de ensayo conocidos o mediante extrapolación a partir de datos de ensayos *in vivo* o *in vitro*. Cabe destacar también que las concentraciones y valores de dosificación también pueden variar dependiendo de la gravedad de la afección que se va a aliviar. Además, hay que entender que, para cualquier sujeto concreto, las pautas posológicas específicas deben ajustarse con el paso del tiempo según las necesidades del individuo y del criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones y que los intervalos de concentración expuestos en el presente documento son solo a modo de ejemplo y no pretenden limitar el alcance o la práctica de las composiciones reivindicadas.

Una "cantidad eficaz" o "dosis eficaz" es la cantidad eficaz para tratar o reducir la gravedad de uno o más de los trastornos mencionados anteriormente. Los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método divulgado en el presente documento, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o atenuar la gravedad del trastorno o la enfermedad. La cantidad exacta necesaria variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad y estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, el modo de administración y similares. Un compuesto o composición se puede administrar también con otros uno o más agentes terapéuticos diferentes, como se ha analizado anteriormente.

Los compuestos o las composiciones farmacéuticas de los mismos divulgadas en el presente documento también pueden usarse para recubrir un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, stents y catéteres. Los stents vasculares, por ejemplo, se han usado para superar la reestenosis (nuevo

estrechamiento de la pared del vaso después de una lesión). Sin embargo, los pacientes que usan stents u otros dispositivos implantables están en riesgo de formación de coágulos o activación de plaquetas. Estos efectos indeseados se pueden prevenir o mitigar recubriendo previamente el dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto divulgado en el presente documento.

5 Cuando se administra a un paciente para el tratamiento de cáncer, la dosis puede variar dependiendo del tipo de cáncer, la edad y el estado general del paciente, el compuesto concreto administrado, la presencia o el nivel de toxicidad o los efectos adversos experimentados con el fármaco y otros factores. Un ejemplo representativo de un intervalo de dosificación adecuado es desde tan bajo como aproximadamente 0,01 mg/kg hasta tan alto como aproximadamente 100 mg/kg. Sin embargo, la dosis administrada se deja habitualmente a la discreción del médico.

15 Los métodos de tratamiento se llevan a cabo preferentemente suministrando los compuestos de fórmula (II) a (VIIa) divulgados en el presente documento por vía oral o parenteral. El término "parenteral" como se usa en el presente documento incluye administración intravenosa, intramuscular o intraperitoneal. Normalmente se prefieren las formas de administración parenteral subcutánea e intramuscular. La invención también puede llevarse a cabo administrando los compuestos de fórmula (II) a (VIIa) divulgados en el presente documento por vía subcutánea, vía intranasal, vía intrarrectal, vía transdérmica o vía intravaginal.

20 Los compuestos de fórmula (II) a (VIIa) o las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento también pueden administrarse por inhalación. "Inhalación" significa administración por inhalación intranasal y oral. Las formas de dosificación apropiadas para dicha administración, tales como una formulación en aerosol o un inhalador de dosis medida, pueden prepararse mediante técnicas convencionales.

FORMULACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

25 Los compuestos de fórmula (II) a (VIIa) o las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento pueden emplearse para preparar una amplia variedad de formas farmacéuticas de dosificación. Si se usa una dosis sólida para administración oral, la preparación puede estar en forma de comprimido, cápsula de gelatina dura, pastilla para chupar, trocisco, gota, loción y similares. La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente, pero normalmente será de aproximadamente 0,025 mg a aproximadamente 1 g. Cuando se desea una forma de dosificación líquida para administración oral, la preparación está habitualmente en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, suspensión o solución. Cuando se emplea una forma de dosificación parenteral, el fármaco puede estar en forma líquida o sólida y puede formularse para administración directa o puede ser adecuado para reconstitución. También se incluyen las formas de dosificación tópicas. Los ejemplos de formas de dosificación tópicas son sólidos, líquidos o semisólidos. Los sólidos podrían incluir partículas de polvo, cataplasmas y similares. Los líquidos incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Los semisólidos incluyen cremas, pomadas, geles y similares.

40 La cantidad de un compuesto de fórmula (II) a (VIIa) o una composición farmacéutica del mismo divulgada en el presente documento usada de forma tópica variará, por supuesto, con el compuesto seleccionado, la naturaleza y gravedad de la afección y puede variar según el criterio del médico. Una dosis tópica representativa de un compuesto de fórmula (II) a (VIIa), es desde tan baja como aproximadamente 0,01 mg hasta tan alta como aproximadamente 2,0 g, administrada de una a cuatro, preferentemente una o dos veces al día. El principio activo puede comprender, para administración tópica, de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 10 % p/p.

45 Las gotas de acuerdo con la invención pueden comprender soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, estériles o no estériles y pueden prepararse disolviendo el principio activo en una solución acuosa adecuada, que incluye opcionalmente un agente bactericida y/o fungicida y/o cualquier otro conservante adecuado y que incluye opcionalmente un agente tensioactivo. La solución resultante puede aclararse después mediante filtración, transferirse a un recipiente adecuado que después se cierra herméticamente y se esteriliza mediante esterilización en autoclave o manteniéndolo a 98 °C -100 °C durante media hora. Como alternativa, la solución puede esterilizarse por filtración y transferirse al recipiente de manera aséptica. Son ejemplos de agentes bactericidas o fungicidas adecuados para inclusión en las gotas el nitrato o el acetato fenilmercúrico (0,002 %), el cloruro de benzalconio (0,01 %) y la clorhexidina (0,01 %). Los disolventes adecuados para la preparación de una solución oleosa incluyen glicerol, alcohol diluido y propilenglicol.

55 Las lociones de acuerdo con la invención incluyen aquellas adecuadas para aplicación a la piel o el ojo. Una loción ocular comprende una solución acuosa estéril que opcionalmente contiene un bactericida y que puede prepararse mediante métodos similares a los de la preparación de gotas. Las lociones o linimentos para aplicación a la piel también pueden incluir un agente para acelerar el secado y para enfriar la piel, tal como un alcohol o acetona y/o un hidratante tal como glicerol o un aceite tal como aceite de ricino o aceite de cacahuete.

65 Las cremas, pomadas o pastas de acuerdo con la invención son formulaciones semisólidas del principio activo para aplicación externa. Pueden fabricarse mezclando el principio activo en forma finamente dividida o en forma de polvo, solo o en solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, con una base grasa o no grasa. La base puede comprender hidrocarburos tales como parafina dura, blanda o líquida, glicerol, cera de abeja, un jabón metálico; un mucílago; un aceite de origen natural tal como aceite de almendras, coenzima M, cacahuete, ricino y oliva; lanolina o

5 sus derivados o un ácido graso tal como ácido esteárico u oleico junto con un alcohol tal como propilenglicol o macrogel. La formulación puede incorporar cualquier agente tensioactivo adecuado tal como un tensioactivo aniónico, catiónico o no iónico tal como ésteres de sorbitán o derivados de polioxietileno de los mismos. También pueden incluirse agentes de suspensión tales como gomas naturales, derivados de celulosa o materiales inorgánicos tales como sílices y otros ingredientes tales como lanolina.

10 Los compuestos o las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento también pueden administrarse en forma de recubrimientos y se conocen en la técnica dispositivos implantables recubiertos adecuados. Los recubrimientos normalmente son materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico y mezclas de los mismos. Opcionalmente, los recubrimientos pueden cubrirse adicionalmente mediante un acabado final adecuado de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para impartir características de liberación controlada en la composición. Los compuestos también pueden recubrirse sobre dispositivos médicos implantables, tales como perlas o coformularse con un polímero u otra molécula, para proporcionar un "depósito de fármaco" que permite, de este modo, que el fármaco se libere durante un periodo más largo de tiempo que la administración de una solución acuosa del fármaco.

COMBINACIÓN DE FÁRMACOS

20 La presente invención proporciona la combinación de uno o más compuestos o composiciones o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo con otro fármaco activo para el tratamiento de enfermedades y afecciones descritas en el presente documento.

25 En la puesta en práctica de los métodos, se administran cantidades eficaces de los compuestos o composiciones que contienen concentraciones terapéuticamente eficaces de los compuestos, que están formulados para administración oral, sistémica, incluyendo parenteral o intravenosa o para aplicación local o tópica, a un individuo que muestra los síntomas de la enfermedad o el trastorno a tratar. Las cantidades son eficaces para tratar, controlar o mejorar la enfermedad o mejorar o eliminar uno o más de los síntomas de la enfermedad o el trastorno.

30 Un experto habitual en la técnica debería entender que los compuestos, isómeros, profármacos y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos divulgados en el presente documento, incluyendo las composiciones farmacéuticas y formulaciones que contienen estos compuestos pueden usarse ampliamente en terapia de combinación para el tratamiento de las molestias y enfermedades presentes en el presente documento. Por consiguiente, los compuestos, isómeros, profármacos y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos proporcionados en el presente documento están destinados a usarse en combinación con otros principios activos para tratar las enfermedades/molestias de la presente invención mencionadas anteriormente.

40 Los compuestos, composiciones o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos proporcionados en el presente documento, pueden administrarse de forma simultánea con, antes de o después de la administración de uno o más de los otros fármacos farmacéuticamente activos. Otros fármacos activos son particularmente útiles para el tratamiento de un trastorno proliferativo o cáncer que afecta al sujeto.

45 En algunas realizaciones, uno o más de otros fármacos activos se seleccionan entre agentes antineoplásicos (tales como inhibidores de la señalización celular, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, agentes antineoplásicos quiméricos (intercalantes), inhibidores de la topoisomerasa, agentes inmunoterapéuticos o agentes antihormonales), esteroides, metotrexato, leflunomida, agentes anti-TNF- α , inhibidores de la calcineurina fosfatasa (calcineurina), antihistamínicos, agentes quimioterapéuticos, agentes antiproliferativos, agentes inmunosupresores, agentes inmunoestimuladores, agente antiinflamatorio, inhibidor de la cinasa CDK4/6, inhibidores de ABL, inhibidores de ABL/Scr, inhibidores de la cinasa aurora, inhibidor no competitivo de ATP de BCR-ABL, inhibidores de la mutación de c-KIT, inhibidores de RET, inhibidores de PDGFR, inhibidores de VEGFR, inhibidor de FLT3, inhibidor de FLT3-ITD o una combinación de los mismos.

55 En algunas realizaciones, uno o más de otros fármacos activos puede ser: estreptoizotocina, oxaliplatino, temozolomida, metotrexato, fluorouracilo, gemcitabina, mercaptopurina, vinorelbina, docetaxel, topotecán, irinotecán, trabectedina, dactinomicina, mitomicina C, ixabepilona, análogos de gonadorelina, megestrol, prednisona, metilprednisolona, talidomida, interferón- α , leucovorina, sirolimus, temsirolimus, everolimus, afatinib, alisertib, amuvatinib, apatinib, axitinib, bortezomib, bosutinib, brivanib, cabozantinib, cediranib, crenolanib, crizotinib, dabrafenib, dacomitinib, danusertib, dasatinib, dovitinib, erlotinib, foretinib, ganetespib, gefitinib, ibrutinib, icotinib, imatinib, iniparib, lapatinib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, momelotinib, motesanib, neratinib, nilotinib, niraparib, oprozomib, olaparib, pazopanib, pictilisib, ponatinib, quizartinib, regorafenib, rigosertib, rucaparib, ruxolitinib, saracatinib, saridegib, sorafenib, sunitinib, tasocitinib, telatinib, tivantinib, tivozanib, tofacitinib, trametinib, vandetanib, veliparib, vemurafenib, vismodegib, volasertib, alemtuzumab, bevacizumab, brentuximab vedotina, catumaxomab, cetuximab, denosumab, gemtuzumab, ipilimumab, nimotuzumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, busulfán, sulfonéster de dipropilamina, piposulfán, bencil tepa, quinonas kaposi, uredepa, alretamina, tretamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida, trimetilol melamina, clorambucilo, clorofazina, ciclofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, mecloretaminóxido, melfalán, mecloretamina nueva,

esterificado, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo, carmustina, estreptozotocina de cloro, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, dacarbazina, manomustina, dibromomanitol, dibromidulcitol, pipobromano, aclacinomicina, actinomicina F(1), antramicina, azaserina, bleomicina, actinomicina C, carubicina, carcinofilina, cromomicina, actinomicina D, daunorrubicina, daunomicina, 6-diazo-5-oxo-1-norleucina, doxorubicina, epirubicina, mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicina, peplomicina, plicamicina, porfiromicina, puromicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina, denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato, fludarabina, tiamiprina, tioguanina, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, encitabina, floxuridina, fluorouracilo, tegafur, L-asparaginasa, dornasa alfa, aceglatona, glucósido de aldofosfamida, ácido aminolevulínico, amsacrina, bestrabucilo, bisantreno, carboplatino, cisplatino, defofamida, demecolcina, diazicuona, elfornitina, acetato de eliptinio, etoglúcido, etopósido, flutamida, nitrato de galio, hidroxiourea, interferón- α , interferón- β , interferón- γ , interleucina-2, lentinano, lonidamina, prednisona, dexametasona, leucovorina, mitoguazona, mitoxantrona, mopidamol, nitracrina, pentostatina, fenamet, pirarrubicina, ácido podofílico, 2-etil hidrazida, procarbazona, razoxano, sizofiran, espirogermanio, paclitaxel, tamoxifeno, tenipósido, ácido tenuazónico, triazicuona, 2,2',2"-trichlorotrietilamina, uretano, vinblastina, vincristina, vindesina, deferasirox, cabozantinib, ponatinib, midostaurina, pacritinib, quizartinib, gilteritinib, AKN-028, AT-9283, crenolanib, ENMD-2076, famitinib, dovitinib, PLX-3397, palbociclib, abemaciclib, ribociclib, rigosertib sódico, selinexor, roniciclib, AT-7519, seliciclib, alvocidib o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, cuando se administran en combinación, existen dos vías: 1) el compuesto o la composición farmacéutica de la presente invención y otro fármaco activo con el cual puede combinarse se fabrican como formulaciones separadas, que pueden ser iguales o diferentes y pueden administrarse de forma secuencial o simultánea; cuando se administran de forma secuencial, el segundo fármaco se administra durante el tiempo en el que el primer fármaco no ha perdido el efecto activo *in vivo*; 2) el compuesto o la composición farmacéutica de la presente invención y otro fármaco activo con el cual puede combinarse pueden fabricarse como una única formulación para administración simultánea.

En algunas realizaciones, en el presente documento también se proporciona una terapia de combinación usada para tratar o prevenir los síntomas o complicaciones asociados con el cáncer o enfermedades relacionadas, que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento un compuesto o una composición de la invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más de otros fármacos activos.

En algunas realizaciones, se proporciona especialmente una combinación de fármacos que comprende un inhibidor de FLT3 o un inhibidor de FLT3-ITD y un inhibidor de la cinasa CDK4/6. El compuesto de la invención o una composición o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, como un inhibidor de FLT3 o un inhibidor de FLT3-ITD, puede administrarse de forma simultánea con, antes de o después de la administración de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. En particular, el otro agente terapéutico activo es un inhibidor de la cinasa CDK4/6.

En algunas realizaciones, el inhibidor de la cinasa CDK4/6 es deferasirox, palbociclib, abemaciclib, ribociclib, rigosertib sódico, selinexor, roniciclib, AT-7519, seliciclib, alvocidib, etc.

PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS GENERALES

En general, los compuestos divulgados en el presente documento pueden prepararse por los métodos descritos en el presente documento, en donde los sustituyentes son como se definen para la fórmula (II) a (VIIa) anterior, salvo cuando se indique de otro modo. Los siguientes esquemas y ejemplos no limitantes se presentan para ilustrar adicionalmente la invención.

Los expertos en la técnica reconocerán que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar diversos compuestos diferentes divulgados en el presente documento y se considera que los métodos alternativos para preparar los compuestos divulgados en el presente documento están dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo satisfactoriamente mediante modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo, protegiendo de manera adecuada los grupos implicados, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos a los descritos y/o realizando modificaciones rutinarias en las condiciones de reacción. Como alternativa, se reconocerá que otras reacciones divulgadas en el presente documento o conocidas en la técnica pueden aplicarse para preparar otros compuestos divulgados en el presente documento.

En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se dan en grados Celsius ($^{\circ}\text{C}$). Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company y Alfa Chemical Company y se usaron sin purificación adicional a menos que se especifique lo contrario. Los disolventes habituales se adquirieron de proveedores comerciales tales como Shantou XiLong Chemical Factory, Guangdong Guanghua Reagent Chemical Factory Co. Ltd., Guangzhou Reagent Chemical Factory, Tianjin YuYu Fine Chemical Ltd., Qingdao Tenglong Reagent Chemical Ltd. y Qingdao Ocean Chemical Factory.

Se obtuvieron THF anhidro, dioxano, tolueno y éter por reflujo del disolvente con sodio. Se obtuvieron CH_2Cl_2 anhidro y CHCl_3 por reflujo del disolvente con CaH_2 . EtOAc, PE, *n*-hexano, *N,N*-dimetilacetamida y *N,N*-dimetilformamida se

trataron con Na₂SO₄ anhidro antes de usarse.

Las reacciones expuestas a continuación se hicieron generalmente a una presión positiva de nitrógeno o argón, o con un tubo de secado (excepto que se indique de otro modo) en disolventes anhidros y los matraces de reacción se equiparon normalmente con un septo de caucho para la introducción de sustratos y reactivos a través de una jeringuilla. El material de vidrio se secó al horno y/o por calor.

La cromatografía en columna se llevó a cabo usando una columna de gel de sílice. El gel de sílice (malla 300-400) se adquirió de Qingdao Ocean Chemical Factory.

Los espectros de RMN ¹H se registraron en un espectrómetro de resonancia magnética nuclear Bruker a 400 MHz o 600 MHz, usando CDCl₃, DMSO-*d*₆, CD₃OD o acetona-*d*₆ como disolvente (indicado en ppm) y TMS (0 ppm) o cloroformo (7,26 ppm) como patrón de referencia. Cuando se indican multiplicidades de pico, se usan las abreviaturas siguientes: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), a (ancho), dd (doblete de dobletes) y dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se proporcionan, se indican en hercios (Hz).

Los datos espectrales de masas (MS) de baja resolución se determinaron mediante un HPLC-M Quadrupole Agilent 6120 Series (Zorbax SB-C18, 2,1 x 30 mm, 3,5 μm, 6 min, caudal: 0,6 ml/min, fase móvil: 5 % - 95 % (ácido fórmico al 1 % en CH₃CN) en (ácido fórmico al 1 % en H₂O), ESI) con detección UV a 210 nm y 254 nm.

Las purezas de los compuestos se evaluaron mediante un dispositivo Agilent 1260 pre-HPLC o Calesep pump 250 pre-HPLC (NOVASEP 50/80 mm DAC) con detección UV a 210 nm y 254 nm.

Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de la memoria descriptiva:

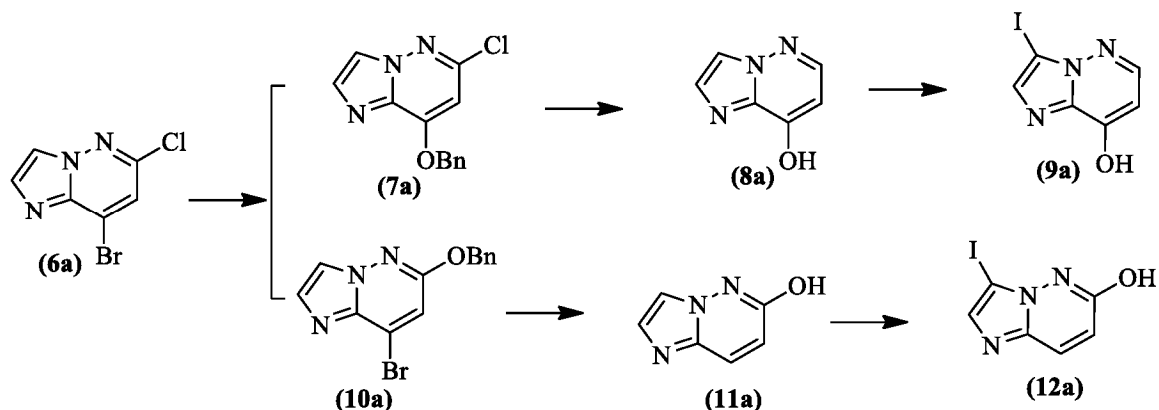
MeCN, CH ₃ CN	acetonitrilo
Br ₂	bromo
BBr ₃	tribromuro de boro
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil litio
<i>t</i> -BuOK	<i>terc</i> -butóxido de potasio
CHCl ₃	cloroformo
CDCl ₃	cloroformo deuterado
CuI	yoduro cuproso
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMSO	dimetil sulfóxido
DMSO- <i>d</i> ₆	dimetil sulfóxido- <i>d</i> ₆
CD ₃ OD	metanol- <i>d</i> , metanol deuterado
Et ₃ N, TEA	triethylamina
H ₂	hidrógeno
H ₂ O ₂	peróxido de hidrógeno
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
Fe	hierro
MgSO ₄	sulfato de magnesio
MeOH,	CH ₃ OH metanol
ml, ml	mililitro
N ₂	nitrógeno
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)
PPh ₃	trifenilfosfina
Pd/C	paladio sobre carbono
MCPBA	ácido 3-cloroperóxibenzoico
RT, ta	temperatura ambiente
Tr	tiempo de retención
SEMCI	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
NIS	<i>N</i> -yodosuccinimida
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
H ₂ O	agua
CH ₂ Cl ₂ ,	DCM diclorometano
EtOAc, EA	acetato de etilo

PE pet éter, éter de petróleo
TFA ácido trifluoroacético

Síntesis de los productos intermedios

Síntesis de los intermedios (9a) y (12a)

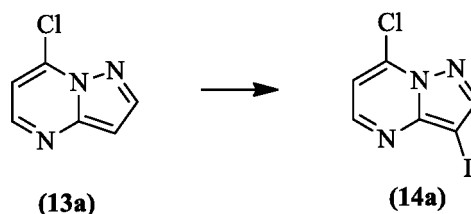
5



10 Puede prepararse el compuesto (9a) y el (12a) a partir del compuesto (6a) mediante las etapas siguientes. El compuesto (6a) puede reaccionar con alcohol bencílico e hidruro sódico para formar el compuesto (7a) y el compuesto (10a) en atmósfera de N₂ en un baño de hielo-agua. Después de separar y purificar el compuesto (7a) y el compuesto (10a), el compuesto (7a) y el compuesto (10a) pueden convertirse en el compuesto (8a) y el compuesto (11a) mediante hidrogenación catalítica en presencia de Pd al 10 %/C en atmósfera de H₂ y después el compuesto (8a) y el compuesto (11a) pueden reaccionar respectivamente con NIS para formar el compuesto (9a) y el compuesto (12a) mediante yodación.

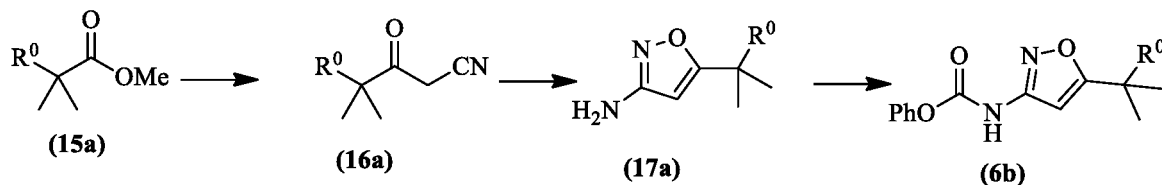
15

Síntesis de intermedio (14a)



20 Puede prepararse el compuesto (14a) a partir del compuesto (13a) mediante la etapa siguiente. El compuesto (13a) puede reaccionar con NIS para formar el compuesto (14a).

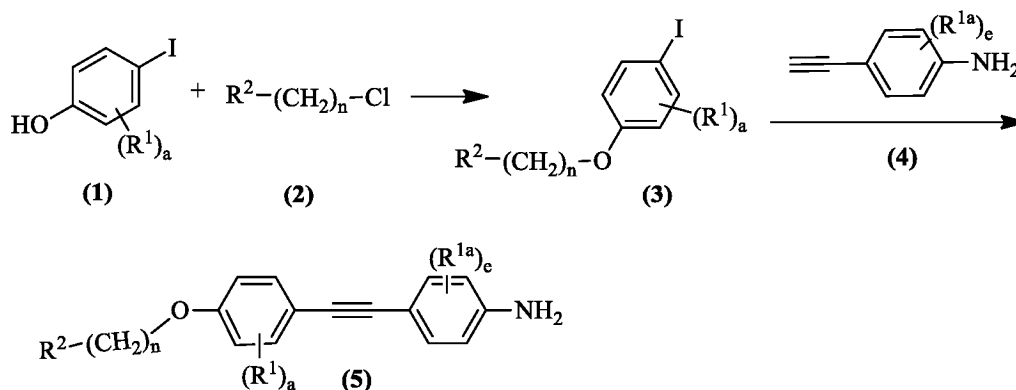
Síntesis de intermedio (6b)



25

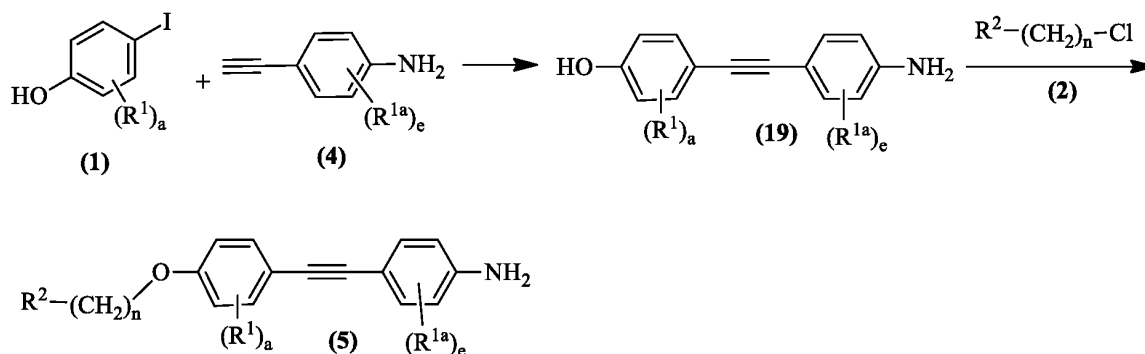
30 Puede prepararse el compuesto (6b) a partir del compuesto (15a) mediante las etapas siguientes y donde cada R⁰ es como se define en el presente documento. El compuesto (15a) puede convertirse en el compuesto (16a) en acetonitrilo en presencia de una base fuerte. El compuesto (16a) puede reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina para formar el compuesto (17a) mediante cierre del anillo. El compuesto (17a) puede reaccionar con cloroformiato de fenilo para formar el compuesto (6b).

Esquema 1 de síntesis del intermedio (5)



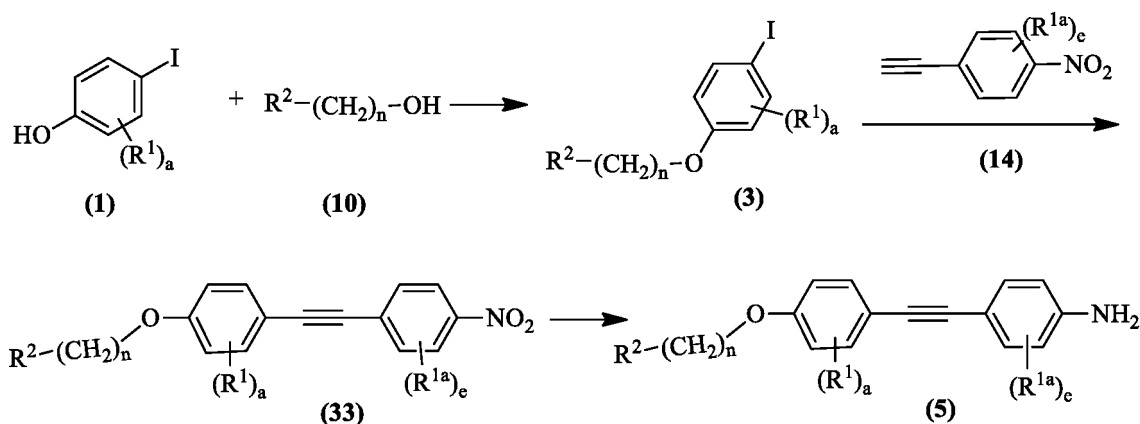
5 Puede prepararse el compuesto (5) mediante el proceso ilustrado en el **esquema 1 de síntesis del intermedio (5)** y donde, cada a, e, R¹, R^{1a}, R² y n es como se define en el presente documento. El compuesto (1) puede reaccionar con el compuesto (2) para formar el compuesto (3) en presencia de una base. El compuesto (3) puede reaccionar con el compuesto (4) para formar el compuesto (5) en presencia de un catalizador.

Esquema 2 de síntesis del intermedio (5)



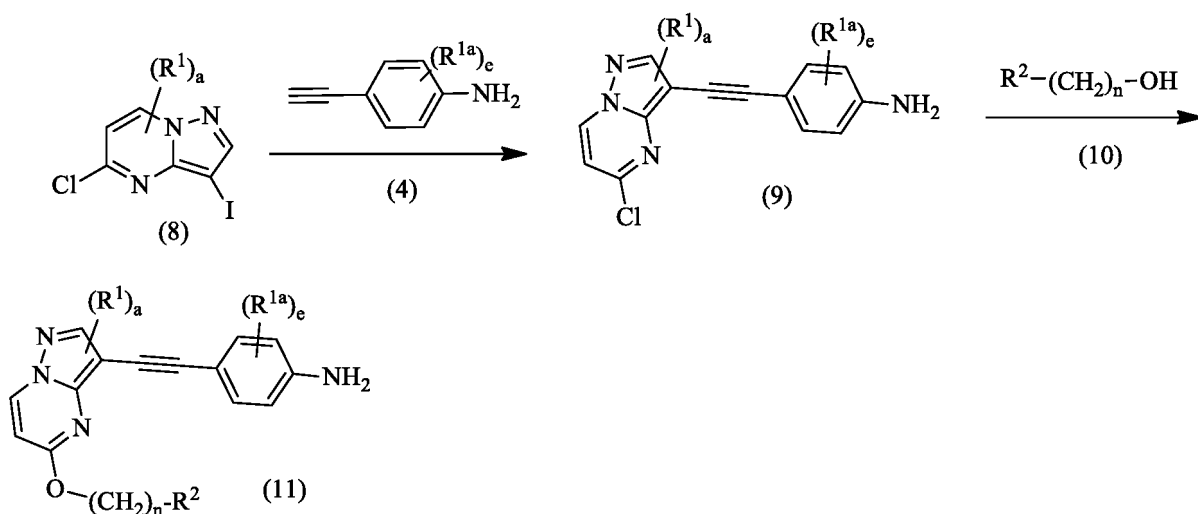
10 Puede prepararse el compuesto (5) mediante el proceso ilustrado en el **esquema 2 de síntesis del intermedio (5)** y donde, cada a, e, R¹, R^{1a}, R² y n es como se define en el presente documento. El compuesto (1) puede reaccionar con el compuesto (4) para formar el compuesto (19) en presencia de un catalizador. El compuesto (19) puede reaccionar con el compuesto (2) para formar el compuesto (5) en presencia de una base.

Esquema 3 de síntesis del intermedio (5)



20 Puede prepararse el compuesto (5) mediante el proceso ilustrado en el **esquema 3 de síntesis del intermedio (5)** y donde cada a, e, R¹, R^{1a}, R² y n es como se define en el presente documento. El compuesto (1) puede reaccionar con el compuesto (10) para formar el compuesto (3) mediante reacción de Mitsunobu. El compuesto (3) puede reaccionar con el compuesto (14) para formar el compuesto (33) en presencia de un catalizador. Después puede reducirse el compuesto (33) para formar el compuesto (5).

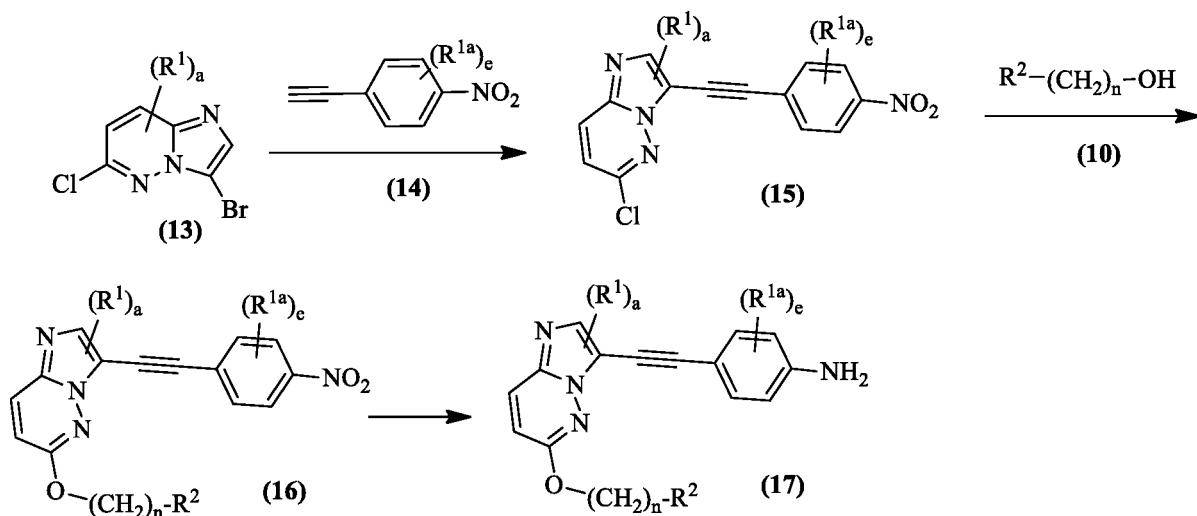
Esquema de síntesis del intermedio (11)



5 Puede prepararse el compuesto (11) mediante el proceso indicado en el **esquema de síntesis del intermedio (11)** y donde, cada a, e, R^1 , R^{1a} , R^2 y n es como se define en el presente documento. El compuesto (8) puede reaccionar con el compuesto (4) para formar el compuesto (9). El compuesto (9) puede reaccionar con el compuesto (10) para formar el compuesto (11) en presencia de una base.

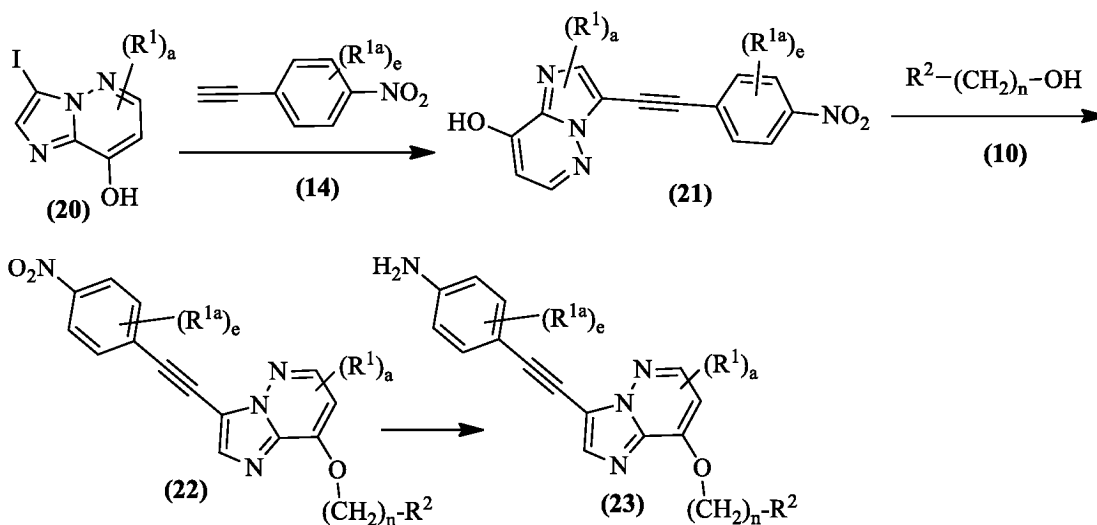
10

Esquema de síntesis del intermedio (17)



15 Puede prepararse el compuesto (17) mediante el proceso ilustrado en el **esquema de síntesis del intermedio (17)** y donde, cada a, e, R^1 , R^{1a} , R^2 y n es como se define en el presente documento. El compuesto (13) puede reaccionar con el compuesto (14) para formar el compuesto (15) en presencia de un catalizador de paladio. El compuesto (15) puede reaccionar con el compuesto (10) para formar el compuesto (16) en presencia de una base y el compuesto (16) puede reducirse para formar el compuesto (17).

Esquema de síntesis del intermedio (23)

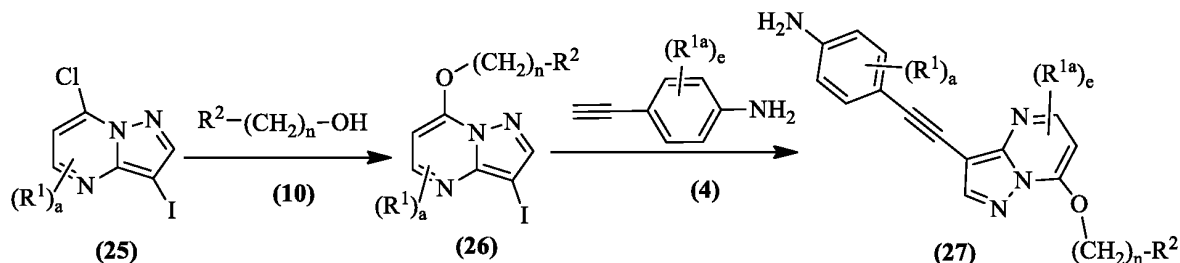


5

Puede prepararse el compuesto (23) mediante el proceso ilustrado en el **esquema de síntesis del intermedio (23)** y donde, cada a, e, R^1 , R^{1a} , R^2 y n es como se define en el presente documento. El compuesto (20) puede reaccionar con el compuesto (14) para formar el compuesto (21) en presencia de un catalizador. El compuesto (21) puede reaccionar con el compuesto (10) para formar el compuesto (22) en presencia de una base y el compuesto (22) puede reducirse para formar el compuesto (23).

10

Esquema de síntesis del intermedio (27)

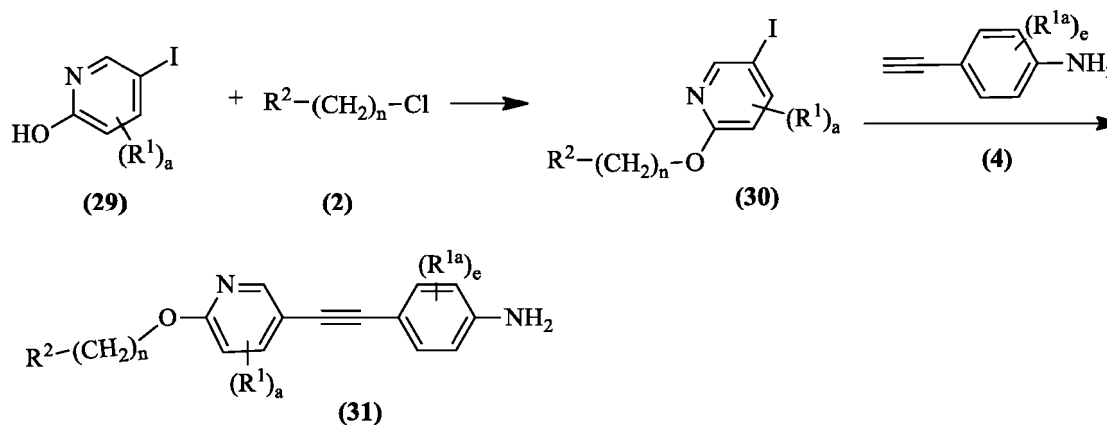


15

Puede prepararse el compuesto (27) mediante el proceso ilustrado en el **esquema de síntesis del intermedio (27)** y donde, cada a, e, R^1 , R^{1a} , R^2 y n es como se define en el presente documento. El compuesto (25) puede reaccionar con el compuesto (10) para formar el compuesto (26) en presencia de una base. El compuesto (26) puede reaccionar con el compuesto (4) para formar el compuesto (27) en presencia de un catalizador.

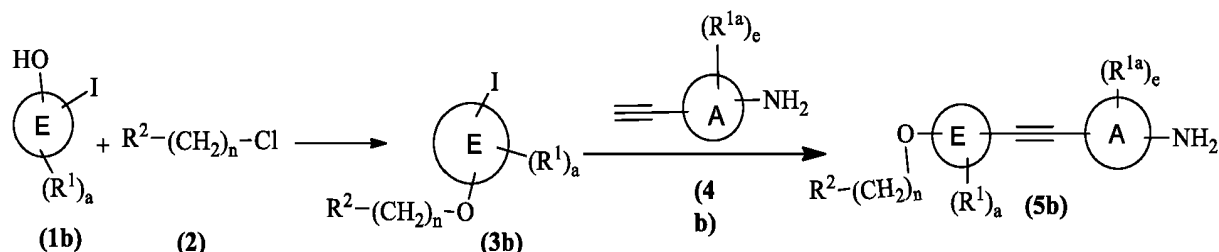
20

Esquema de síntesis del intermedio (31)



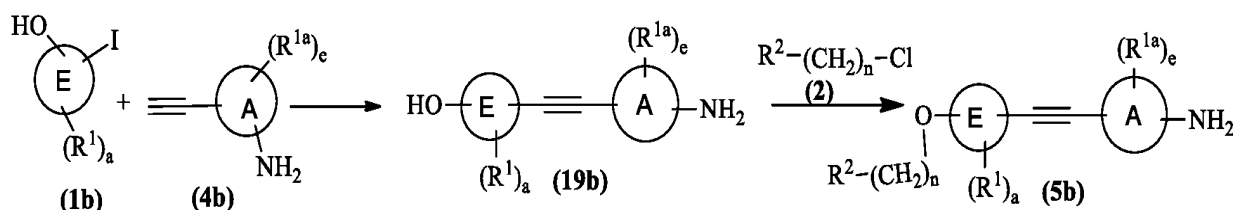
Puede prepararse el compuesto (31) mediante el proceso ilustrado en el **esquema de síntesis del intermedio (31)** y donde, cada a, e, R¹, R^{1a}, R² y n es como se define en el presente documento. El compuesto (29) puede reaccionar con el compuesto (2) para formar el compuesto (30) en presencia de una base. El compuesto (30) puede reaccionar con el compuesto (4) para formar el compuesto (31) en presencia de un catalizador.

5

Esquema 1 de síntesis del intermedio (5b)

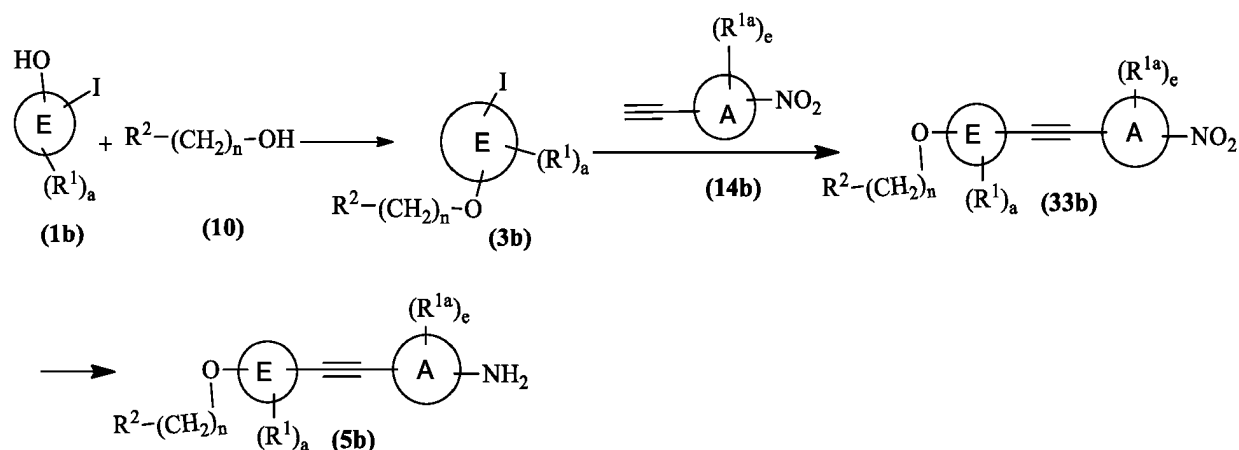
10 Puede prepararse el compuesto (5b) mediante el proceso ilustrado en el **esquema 1 de síntesis del intermedio (5b)** y donde, cada anillo E, anillo A, a, e, R¹, R^{1a}, R² y n es como se define en el presente documento. El compuesto (1b) puede reaccionar con el compuesto (2) para formar el compuesto (3b) en presencia de una base. El compuesto (3b) puede reaccionar con el compuesto (4b) para formar el compuesto (5b) en presencia de un catalizador.

15

Esquema 2 de síntesis del intermedio (5b)

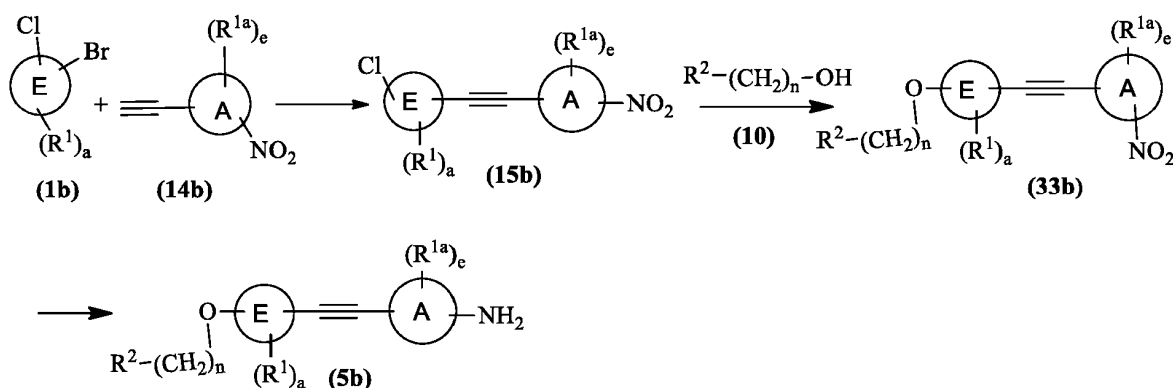
20 Puede prepararse el compuesto (5b) mediante el proceso ilustrado en el **esquema 2 de síntesis del intermedio (5b)** y donde, cada anillo E, anillo A, a, e, R¹, R^{1a}, R² y n es como se define en el presente documento. El compuesto (1b) puede reaccionar con el compuesto (4b) para formar el compuesto (19b) en presencia de un catalizador. El compuesto (19b) puede reaccionar con el compuesto (2) para formar el compuesto (5b) en presencia de una base.

25

Esquema 3 de síntesis del intermedio (5b)

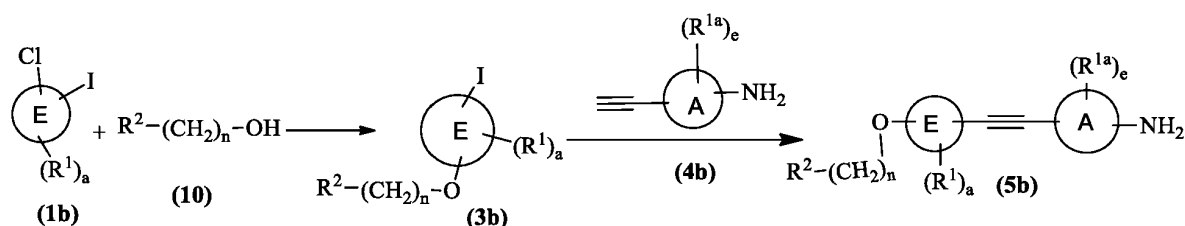
30 Puede prepararse el compuesto (5b) mediante el proceso ilustrado en el **esquema 3 de síntesis del intermedio (5b)** y donde, cada anillo E, anillo A, a, e, R¹, R^{1a}, R² y n es como se define en el presente documento. El compuesto (1b) puede reaccionar con el compuesto (10) para formar el compuesto (3b) mediante reacción de Mitsunobu. El compuesto (3b) puede reaccionar con el compuesto (14b) para formar el compuesto (33b) en presencia de un catalizador y el compuesto (33b) se puede reducir para formar el compuesto (5b).

Esquema 4 de síntesis del intermedio (5b)



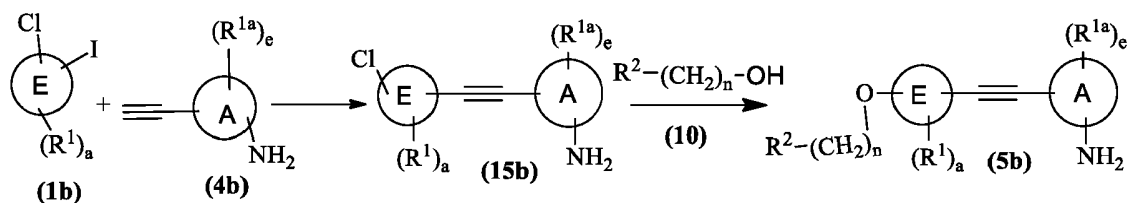
- 5 Puede prepararse el compuesto (5b) mediante el proceso ilustrado en el **esquema 4 de síntesis del intermedio (5b)** y donde, cada anillo E, anillo A, a, e, R¹, R^{1a}, R² y n es como se define en el presente documento. El compuesto (1b) puede reaccionar con el compuesto (14b) para formar el compuesto (15b) en presencia de un catalizador de paladio. El compuesto (15b) puede reaccionar con el compuesto (10) para formar el compuesto (33b) en presencia de una base. El compuesto (33b) puede reducirse para formar el compuesto (5b).

Esquema 5 de síntesis del intermedio (5b)



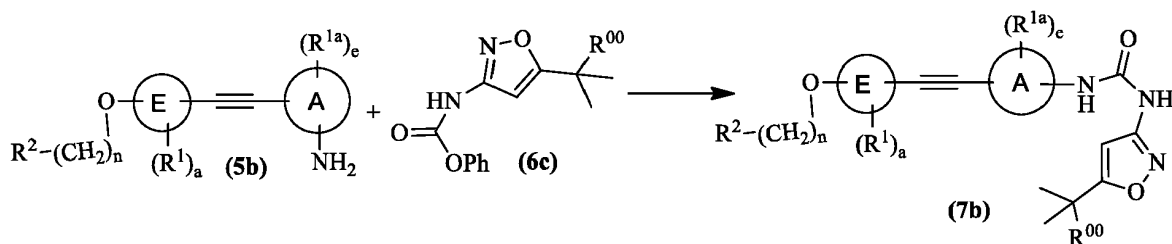
- 15 Puede prepararse el compuesto (5b) mediante el proceso ilustrado en el **esquema 5 de síntesis del intermedio (5b)** y donde, cada anillo E, anillo A, a, e, R¹, R^{1a}, R² y n es como se define en el presente documento. El compuesto (1b) puede reaccionar con el compuesto (10) para formar el compuesto (3b) en presencia de una base. El compuesto (3b) puede reaccionar con el compuesto (4b) para formar el compuesto (5b) en presencia de un catalizador.

Esquema 6 de síntesis del intermedio (5b)



- 25 Puede prepararse el compuesto (5b) mediante el proceso ilustrado en el **esquema 6 de síntesis del intermedio (5b)** y donde, cada anillo E, anillo A, a, e, R¹, R^{1a}, R² y n es como se define en el presente documento. El compuesto (1b) puede reaccionar con el compuesto (4b) para formar el compuesto (15b) en presencia de un catalizador. El compuesto (15b) puede reaccionar con el compuesto (10) para formar el compuesto (5b) en presencia de una base.

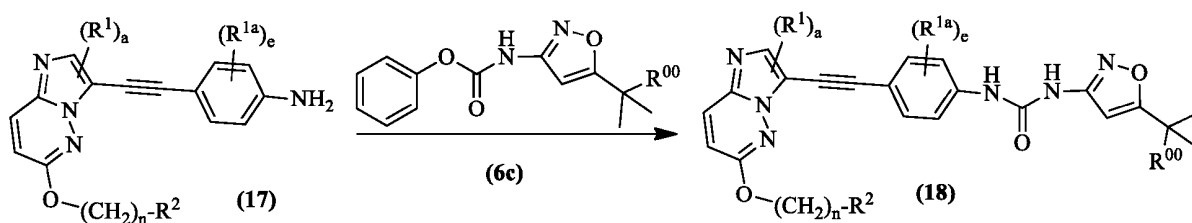
Esquema 1



- 5 Puede prepararse el compuesto (7b) mediante el proceso ilustrado en el **esquema 1** y donde, cada R⁰⁰ es independientemente metilo o R⁰ y cada anillo E, anillo A, a, e, R¹, R^{1a}, R² y n es como se define en el presente documento. El compuesto (5b) puede reaccionar con el compuesto (6c) para formar el compuesto objetivo (7b) en presencia de una base.

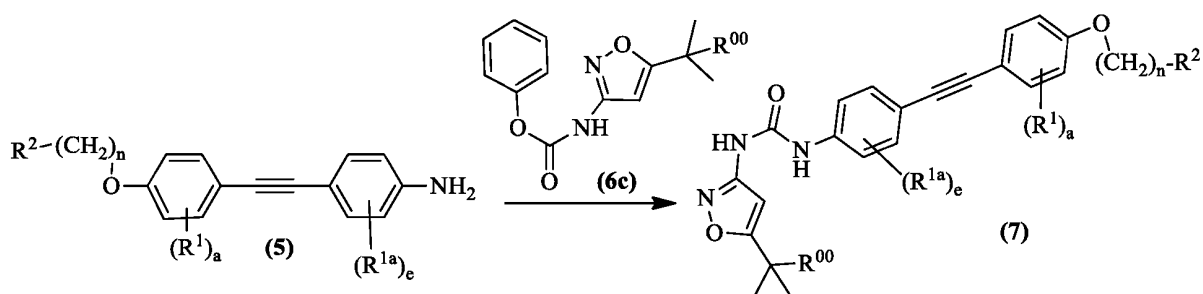
10

Esquema 3



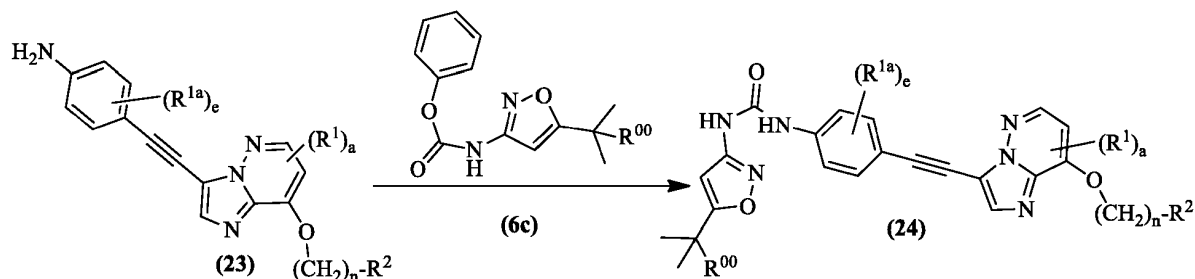
- 15 Puede prepararse el compuesto (18) mediante el procedimiento ilustrado en el **esquema 3** y donde, cada R⁰⁰ es independientemente metilo o R⁰ y cada R⁰, a, e, R¹, R^{1a}, R² y n es como se define en el presente documento. El compuesto (17) puede reaccionar con el compuesto (6c) para formar el compuesto objetivo (18) en presencia de una base.

20 Esquema 4



- 25 Puede prepararse el compuesto (7) mediante el procedimiento ilustrado en el **esquema 4** y donde, cada R⁰⁰ es independientemente metilo o R⁰ y cada R⁰, a, e, R¹, R^{1a}, R² y n es como se define en el presente documento. El compuesto (5) puede reaccionar con el compuesto (6c) para formar el compuesto objetivo (7) en presencia de una base.

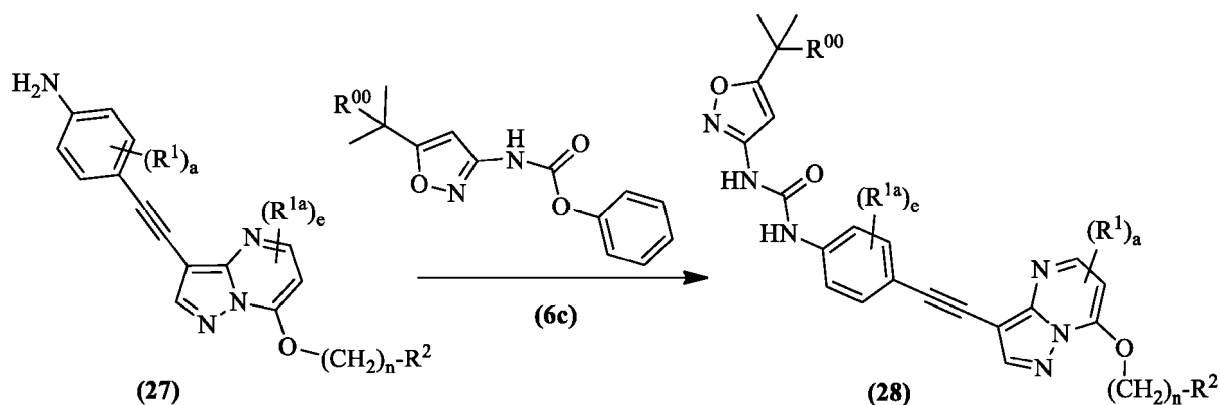
Esquema 5



5 Puede prepararse el compuesto **(24)** mediante el procedimiento ilustrado en el **esquema 5** y donde, cada R^{00} es independientemente metilo o R^0 y cada R^0 , a, e, R^1 , R^{1a} , R^2 y n es como se define en el presente documento. El compuesto **(23)** puede reaccionar con el compuesto **(6c)** para formar el compuesto objetivo **(24)** en presencia de una base.

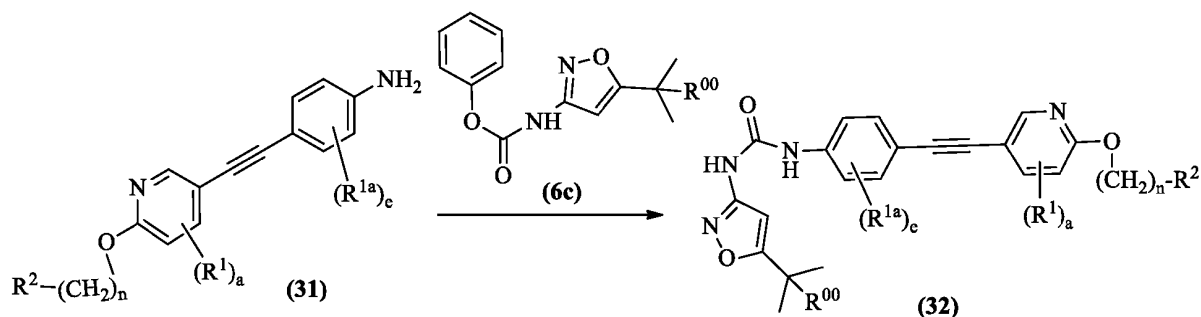
10

Esquema 6



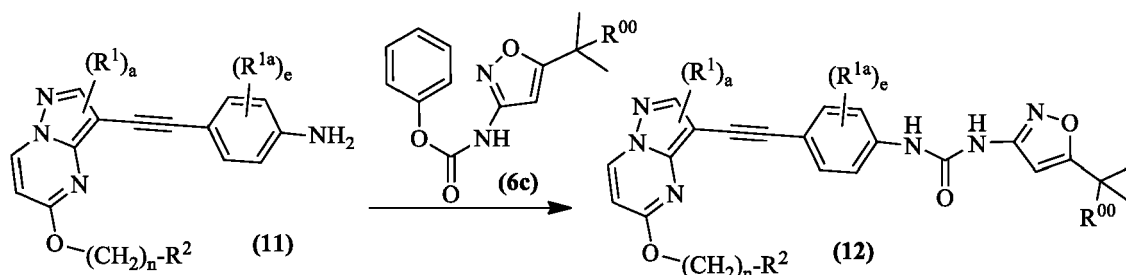
15 Puede prepararse el compuesto **(28)** mediante el procedimiento ilustrado en el **esquema 6** y donde, cada R^{00} es independientemente metilo o R^0 y cada R^0 , a, e, R^1 , R^{1a} , R^2 y n es como se define en el presente documento. El compuesto **(27)** puede reaccionar con el compuesto **(6c)** para formar el compuesto objetivo **(28)** en presencia de una base.

20 Esquema 7



25 Puede prepararse el compuesto **(32)** mediante el procedimiento ilustrado en el **esquema 7** y donde, cada R^{00} es independientemente metilo o R^0 y cada R^0 , a, e, R^1 , R^{1a} , R^2 y n es como se define en el presente documento. El compuesto **(31)** puede reaccionar con el compuesto **(6c)** para formar el compuesto objetivo **(32)** en presencia de una base.

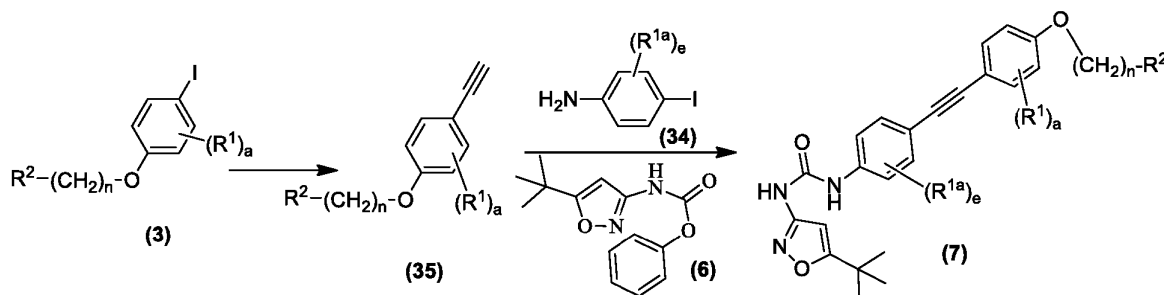
Esquema 8



5 Puede prepararse el compuesto (12) mediante el procedimiento ilustrado en el **esquema 8** y donde, cada R⁰⁰ es independientemente metilo o R⁰ y cada a, e, R¹, R^{1a}, R² y n es como se define en el presente documento. El compuesto (11) puede reaccionar con el compuesto (6c) para formar el compuesto objetivo (12) en presencia de una base.

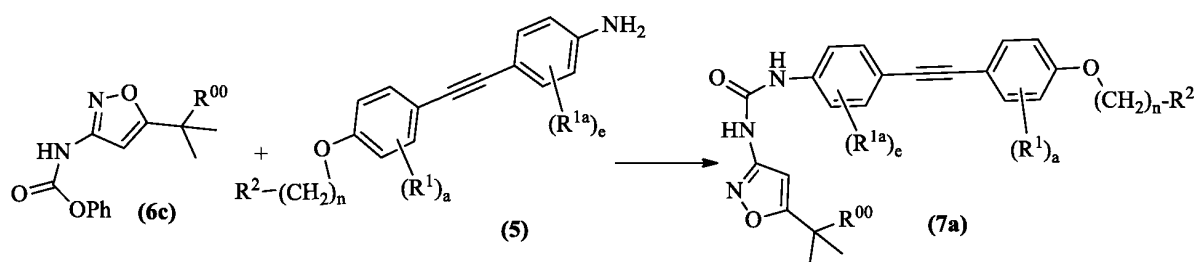
10

Esquema 9



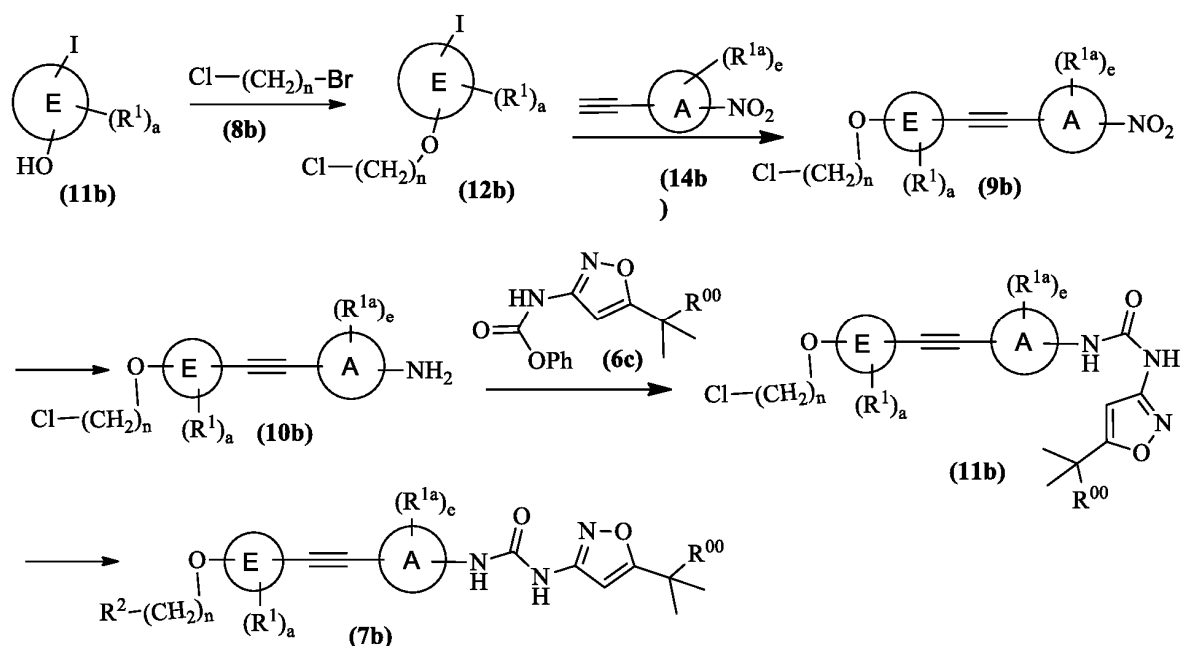
15 Puede prepararse el compuesto (7) mediante el procedimiento ilustrado en el **esquema 9** y donde, cada a, e, R¹, R^{1a}, R² y n es como se define en el presente documento. El compuesto (3) puede reaccionar con acetonitrilo en presencia de un catalizador para formar el compuesto (35). El compuesto (34) puede reaccionar con el compuesto (35) y el compuesto (6) para formar el compuesto objetivo (7) mediante reacción en un solo recipiente.

20 Esquema 10



25 El compuesto (7a) puede prepararse mediante el proceso ilustrado en el **esquema 10** y donde, cada R⁰⁰ es independientemente metilo o R⁰ y cada a, e, R⁰, R¹, R^{1a}, R² y n es como se define en el presente documento. El compuesto (5) puede reaccionar con el compuesto (6c) para formar el compuesto objetivo (7a) en presencia de una base.

Esquema 11



5 Puede prepararse el compuesto (7b) mediante el proceso ilustrado en el **esquema 11** y donde, cada R^{00} es independientemente metilo o R^0 y cada R^0 , anillo E, anillo A, a, e, R^1 , R^{1a} , R^2 y n es como se define en el presente documento. El compuesto (11b) puede reaccionar con el compuesto (8b) para formar el compuesto (12b) en presencia de una base. El compuesto (12b) puede reaccionar con el compuesto (14b) para formar el compuesto (9b) en presencia de un catalizador. El compuesto (9b) puede reducirse para formar el compuesto (10b). El compuesto (10b) puede reaccionar con el compuesto (6c) para formar el compuesto (11b) en presencia de una base. El compuesto (11b) puede reaccionar con acetonitrilo para formar el compuesto objetivo (7a) mediante cierre del anillo en presencia de una base (la base puede ser, pero sin limitación, carbonato potásico).

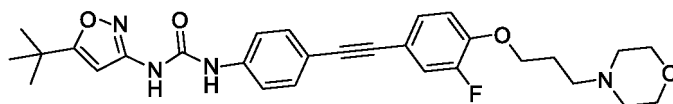
15 Los compuestos objetivo de los **esquemas 1 a 11** descritos en el presente documento pueden oxidarse para formar los N-óxidos de los mismos.

Los siguientes ejemplos para ilustrar de forma adicional la invención.

20 Ejemplos

Ejemplo 1

25 1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((3-fluoro-4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)fenil)urea



Etapa 1) 4-(3-(2-fluoro-4-yodofenoxi)propil)morfolina

30 A un matraz de una boca de 250 ml se le añadió 2-fluoro-4-yodofenol (5,0 g, 21,0 mmol), 3-cloropropil morfolina (3,42 g, 20,97 mmol) y acetonitrilo (80 ml) secuencialmente y después se añadió carbonato potásico (4,34 g, 31,45 mmol) con agitación. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. La reacción se controló por TLC hasta que se consumió completamente el material de partida y después la mezcla de reacción se enfrió a ta. La mezcla resultante se filtró para eliminar el sólido y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (80 ml). La fase orgánica se lavó una vez con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y después una vez con agua (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE (v/v) = 2/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (5,4 g, 70,4 %). El compuesto se

caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 366,0 $[M+1]^+$.

Etapa 2) 4-((3-fluoro-4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)anilina

5 A una mezcla de 4-(3-(2-fluoro-4-yodofenoxi)propil)morfolina (1,5 g, 4,11 mmol) en THF (40 ml) se le añadió 4-etinilanilina (0,96 g, 8,2 mmol), trietilamina (30 ml), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,12 g, 0,17 mmol) y CuI (32 mg, 0,17 mmol) con agitación, secuencialmente. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche en atmósfera de N_2 . La reacción se controló por TLC hasta que se consumió completamente el material de partida y después se filtró la mezcla. La torta de filtro se lavó con un poco de THF y los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (300 ml) y después se lavó la mezcla una vez con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y una vez con agua (100 ml) y después se secó, se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE (v/v) = 2/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (1,0 g, 68,7 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 355,2 $[M+1]^+$.

15

Etapa 3) 1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((3-fluoro-4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)fenil)urea

A una mezcla de 4-((3-fluoro-4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)anilina (0,7 g, 1,98 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió (5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (1,29 g, 4,96 mmol) y DMAP (60 mg, 0,49 mmol) con agitación, secuencialmente y después se añadió una mezcla de trietilamina (0,13 ml, 0,93 mmol) y diclorometano (2 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 45 °C durante una noche. Después de completar la reacción controlada por TLC, la mezcla de reacción se enfrió a ta y la fase orgánica se lavó con agua (10 ml x 1) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml x 1) de forma sucesiva y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (v/v) = 25/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (468 mg, 45,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 521,2 $[M+1]^+$ y RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ : 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,25 (dd, J = 8,5 Hz, 1,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,14 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,63 (m, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

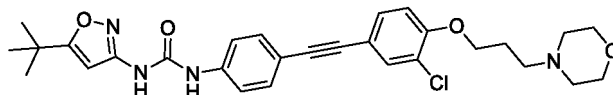
20

25

30

Ejemplo 2

1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((3-cloro-4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)fenil) urea



35

Etapa 1) 4-(3-(2-cloro-4-yodofenoxi)propil)morfolina

Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (2,46 g, 82 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 1, usando 2-cloro-4-yodofenol (2,0 g, 7,88 mmol), 3-cloropropil morfolina (1,41 g, 8,65 mmol) y carbonato potásico (1,63 g, 11,81 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 382,0 $[M+1]^+$.

40

Etapa 2) 4-((3-cloro-4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)anilina

45

Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (1,49 g, 76,8 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 1, usando 4-(3-(2-cloro-4-yodofenoxi)propil)morfolina (2,0 g, 5,25 mmol), 4-etinilanilina (1,23 g, 10,51 mmol), trietilamina (3,5 ml), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,15 g, 0,22 mmol) y CuI (0,04 g, 0,21 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 371,2 $[M+1]^+$.

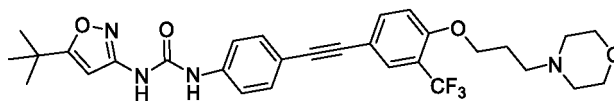
50

Etapa 3) 1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((3-cloro-4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)fenil)urea

Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (146 mg, 14,5 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1, usando 4-((3-cloro-4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)anilina (0,7 g, 1,89 mmol), (5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (1,23 g, 4,73 mmol), DMAP (30 mg, 0,25 mmol) y trietilamina (0,1 ml, 0,72 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 537,2 $[M+1]^+$; y RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ : 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,15 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 4,2 Hz, 4H), 2,79 (m, 6H), 2,17 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

55

60

Ejemplo 3**1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((4-(3-morfolinopropoxi)-3-(trifluorometil)fenil)etnil)fenil)urea**

5 Etapa 1) 4-(3-(4-yodo-2-(trifluorometil)fenoxi)propil)morfolina

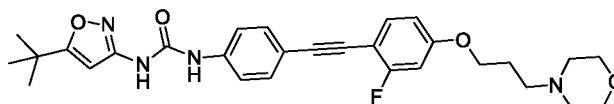
Se preparó el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (3,1 g, 71,76 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 1, usando 2-trifluorometil-4-yodofenol (3,0 g, 10,41 mmol), 3-cloropropil morfolina (1,64 g, 10,02 mmol) y carbonato potásico (2,15 g, 15,55 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 416,1 $[M+1]^+$.

10 Etapa 2) 4-((4-(3-morfolinopropoxi)-3-(trifluorometil)fenil)etnil)anilina

Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,9 g, 75,04 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 1, usando 4-(3-(2-trifluorometil-4-yodofenoxi)propil)morfolina (2,6 g, 6,26 mmol), 4-etinilanilina (1,47 g, 12,55 mmol), trietilamina (50 ml), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,18 g, 0,26 mmol) y CuI (48 mg, 0,25 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 405,2 $[M+1]^+$.

15 Etapa 3) 1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((4-(3-morfolinopropoxi)-3-(trifluorometil)fenil)etnil)fenil)urea

Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (302 mg, 22,5%) mediante el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1, usando 4-((3-trifluorometil-4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)anilina (0,95 g, 2,35 mmol), (5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (1,53 g, 5,88 mmol), DMAP (0,29 g, 2,37 mmol) y trietilamina (0,33 ml, 2,37 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 571,2 $[M+1]^+$; y RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,74 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,16 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,77 (m, 4H), 2,61 (m, 6H), 2,07 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

20 **Ejemplo 4**25 **1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((2-fluoro-4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)fenil)urea**

30 Etapa 1) 4-(3-(3-fluoro-4-yodofenoxi)propil)morfolina

Se preparó el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (4,0 g, 65,19 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 1, usando 3-fluoro-4-yodofenol (4,0 g, 16,80 mmol), 3-cloropropil morfolina (2,74 g, 16,81 mmol) y carbonato potásico (3,48 g, 25,21 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 366,0 $[M+1]^+$.

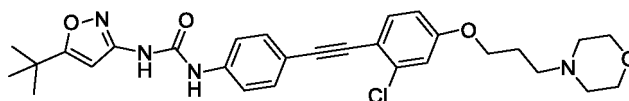
35 Etapa 2) 4-((2-fluoro-4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)anilina

Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,56 g, 77,57 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 1, usando 4-(3-(3-fluoro-4-yodofenoxi)propil)morfolina (3,4 g, 9,31 mmol), 4-etinilanilina (2,18 g, 18,63 mmol), trietilamina (40 ml), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,26 g, 0,37 mmol) y CuI (71 mg, 0,37 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 355,2 $[M+1]^+$.

40 Etapa 3) 1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((2-fluoro-4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)fenil)urea

Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (210 mg, 17,87 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1, usando 4-((2-fluoro-4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)anilina (800 mg, 2,26 mmol), (5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (1,46 g, 5,61 mmol), DMAP (0,27 g, 2,21 mmol) y trietilamina (0,23 g, 2,27 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 521,2 $[M+1]^+$; y RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,41 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 9,7$ Hz, 2H), 5,98 (s, 1H), 4,06 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,81 (s, 4H), 2,63 (m, 6H), 2,07 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

45 **Ejemplo 5**50 **1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((2-cloro-4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)fenil)urea**



5 Etapa 1) 4-(3-(3-cloro-4-yodofenoxi)propil)morfolina

Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (3,6 g, 89 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 1, usando 3-cloro-4-yodofenol (2,7 g, 10,63 mmol), 3-cloropropil morfolina (1,73 g, 10,61 mmol) y carbonato potásico (2,20 g, 15,94 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z: 382,0 [M+1]⁺.

10 Etapa 2) 4-((2-cloro-4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)anilina

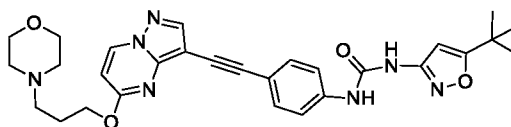
Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (700 mg, 27 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 1, usando 4-(3-(3-cloro-4-yodofenoxi)propil)morfolina (2,65 g, 6,95 mmol), 4-etinilanilina (1,62 g, 13,84 mmol), trietilamina (40 ml), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,20 g, 0,285 mmol) y CuI (53 mg, 0,28 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z: 371,2 [M+1]⁺.

20 Etapa 3) 1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((2-cloro-4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)fenil)urea

Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (369 mg, 36,9 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1, usando 4-((2-cloro-4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)anilina (690 mg, 1,86 mmol), (5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (1,21 g, 4,65 mmol), DMAP (0,23 g, 1,88 mmol) y trietilamina (0,26 ml, 1,87 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z: 537,2 [M+1]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,03 (s, 1H), 4,13 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 2,68 (m, 6H), 2,12 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Ejemplo 6

30 **1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((5-(3-morfolinopropoxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)etnil)fenil)urea**



35 Etapa 1) 4-((5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)etnil)anilina

A una mezcla de 5-cloro-3-yodopirazolo[1,5-a]pirimidina (2,5 g, 8,95 mmol) en THF (70 ml) se le añadió 4-etinilanilina (2,62 g, 22,4 mmol), Et₃N (40 ml), PdCl₂(PPh₃)₂ (650 mg, 0,9 mmol) y CuI (350 mg, 1,8 mmol) con agitación, secuencialmente. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a ta en atmósfera de N₂. Después de completar la reacción controlada por TLC, la mezcla resultante se filtró a través de un lecho de Celite y la torta de filtro se lavó con un poco de THF. Los filtrados combinados se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 3/2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color arcilloso (1,98 g, 82,4 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z: 269,0 [M+1]⁺.

45 Etapa 2) 4-((5-(3-morfolinopropoxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)etnil)anilina

A una mezcla de 4-((5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)etnil)anilina (1,47 g, 5,47 mmol) y N-hidroxiopropil morfolina (1,52 g, 8,15 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió carbonato de cesio (3,6 g, 10,9 mmol) con agitación. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante una noche. Al día siguiente, la reacción controlada por TLC no se había completado, después a la mezcla se le añadió N-hidroxiopropil morfolina (1,0 g) y carbonato de cesio (1,5 g) y después la mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante 6 horas. Después de que se consumiera completamente el material de partida, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadió agua (100 ml) y acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml) sucesivamente, se secó, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color arcilloso (0,42 g, 20 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z: 378,1 [M+1]⁺.

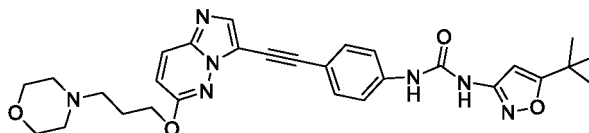
55 Etapa 3) 1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((5-(3-morfolinopropoxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)etnil)fenil)urea

60 Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (90 mg, 30 %) mediante el procedimiento

descrito en la etapa 3 del ejemplo 1, usando 4-((5-(3-morfolinopropoxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)etnil)anilina (0,21 g, 0,56 mmol) y (5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (0,43 g, 1,6 mmol), DMAP (30 mg, 0,2 mmol) y trietilamina (83 mg, 0,77 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 544,2 $[M+1]^+$; y RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,41 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,58 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,87 (m, 4H), 2,72 (m, 6H), 2,11 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Ejemplo 7

10 1-(5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((6-(3-morfolinopropoxi)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)etnil)fenil)urea



15 Etapa 1) 6-cloro-3-((4-nitrofenil)etnil)imidazo[1,2-*b*]piridazina

A un matraz de una boca de 250 ml se le añadió 3-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (3,0 g, 13,0 mmol) y trietilamina (90 ml) y después se añadieron 4-nitrofenilacetileno (2,29 g, 15,58 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (912 mg, 1,30 mmol), CuI (494 mg, 2,6 mmol) y PPh_3 (680 mg, 2,60 mmol) con agitación a ta, secuencialmente. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 95 °C durante una noche. Después de completar la reacción controlada por TLC, la mezcla resultante se filtró a través de un lecho de Celite y la torta de filtro se lavó con un poco de THF. Los filtrados combinados se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 1/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,7 g, 70,13 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 299,1 $[M+1]^+$.

25 Etapa 2) 4-(3-((3-((4-nitrofenil)etnil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)oxi)propil)morfolina

Una mezcla de N-hidroxiopropil morfolina (0,95 g, 6,55 mmol) en THF anhidro (40 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió t-BuOK (830 mg, 7,41 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a ta y después se enfrió a 0 °C. Se añadió una mezcla de 6-cloro-3-((4-nitrofenil)etnil)imidazo[1,2-*b*]piridazina (1,1 g, 3,69 mmol) en THF (30 ml) y después la mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante una noche. Después de completar la reacción controlada por TLC, se añadió agua (2,0 ml) y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($CH_2Cl_2/MeOH$ (v/v) = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (910 mg, 60,67 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 408,2 $[M+1]^+$.

Etapa 3) 4-((6-(3-morfolinopropoxi)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)etnil)anilina

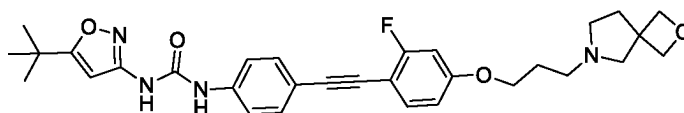
40 A un matraz de una boca de 250 ml se le añadió 4-(3-((3-((4-nitrofenil)etnil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)oxi)propil)morfolina (0,91 g, 2,2 mmol), alcohol etílico (80 ml) y agua (20 ml) y se añadieron cinc en polvo (1,45 g, 22,3 mmol) y cloruro de amonio (0,48 g, 9,0 mmol) con agitación. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de que el material de partida se consumiera completamente controlando mediante TLC, la mezcla resultante se filtró inmediatamente, mientras estaba caliente y la torta de filtro se lavó con CH_2Cl_2 (5 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($CH_2Cl_2/MeOH$ (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,8 mg, 94,9 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 378,2 $[M+1]^+$.

Etapa 4) 1-(5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((6-(3-morfolinopropoxi)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)etnil)fenil)urea

50 Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (385 mg, 33 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1, usando 4-((6-(3-morfolinopropoxi)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)etnil)anilina (0,80 g, 2,1 mmol), (5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (1,15 g, 4,23 mmol), DMAP (0,27 g, 2,1 mmol) y trietilamina (0,3 ml, 2,2 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 544,2 $[M+1]^+$; y RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,84 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,73 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,54 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,76 (t, $J = 4,4$ Hz, 4H), 2,62 (m, 6H), 2,11 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

Ejemplo 8

60 1-(4-((4-(3-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)propoxi)-2-fluorofenil)etnil)fenil)-3-(5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)urea



Etapa 1) 4-((4-aminofenil)etnil)-3-fluorofenol

5 Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,63 g, 57 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 6, usando 3-fluoro-4-yodofenol (3,0 g, 13 mmol), 4-etnilanilina (2,95 g, 25,2 mmol), trietilamina (40 ml), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,36 g, 0,51 mmol) y CuI (0,1 g, 0,51 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z: 228,1 [M+1]⁺.

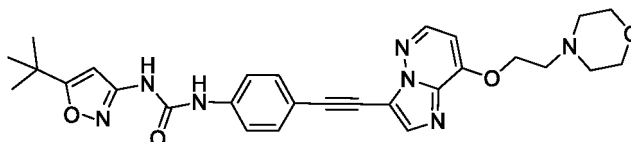
10 Etapa 2) 4-((4-(3-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)propoxi)-2-fluorofenil)etnil)anilina

A una mezcla de 4-((4-aminofenil)etnil)-3-fluorofenol (0,38 g, 1,7 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se le añadió carbonato potásico (0,35 g, 2,5 mmol) y carbonato sódico (28 mg, 0,19 mmol) y después se añadió 6-(3-cloropropil)-2-oxa-6-azaespiro[3,4]octano (0,48 g, 2,5 mmol) con agitación. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 85 °C durante una noche. Después de completar la reacción controlada por TLC, la mezcla resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con acetonitrilo (10 ml). Los filtrados combinados se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,32 g, 50 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z: 381,2 [M+1]⁺.

20 Etapa 3) 1-(4-((4-(3-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)propoxi)-2-fluorofenil)etnil)fenil)-3-(5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)urea

Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (140 mg, 31 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1, usando 4-((4-(3-(2-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)propoxi)-2-fluorofenil)etnil)anilina (0,31 g, 0,81 mmol), (5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (0,42 g, 1,6 mmol), DMAP (50 mg, 0,41 mmol) y trietilamina (0,12 ml, 0,82 mmol) en acetonitrilo (2 ml). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z: 547,3 [M+1]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,41 (m, 1H), 6,66 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 5,98 (s, 1H), 4,68 (m, 4H), 4,05 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,76 (m, 4H), 2,28 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Ejemplo 9

35 1-(5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((8-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il) etnil)fenil)ureaEtapa 1) 8-(benciloxi)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina

40 A una mezcla a 0 °C de alcohol bencilico (0,3 ml, 2,98 mmol) en THF (40 ml) se le añadió hidruro sódico (0,25 g) en un baño de hielo-agua en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C y después se añadió gota a gota una solución de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (462 mg, 1,99 mmol) en THF (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a ta lentamente y se agitó durante 1 hora, después se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE (v/v) = 1/2) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (0,26 g, 50 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z: 260,1 [M+1]⁺.

50 Etapa 2) imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-ol

A una solución de 8-(benciloxi)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (700 mg, 2,7 mmol) en metanol (60 ml) se le añadió catalizador de Pd/C (0,2 g, 10 %) en atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante una noche. La reacción se controló por TLC hasta que se consumió completamente el material de partida y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se secó completamente para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (0,33 g, 91 %), que se usó directamente en la etapa siguiente. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z: 136,1 [M+1]⁺.

Etapa 3) 3-yodoimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-ol

5 A una solución de imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-ol (300 mg, 2,22 mmol) en cloroformo (50 ml) se le añadió NIS (0,55 g, 2,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 horas y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,45 g, 78 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 261,9 [M+1]⁺.

Etapa 4) 3-((4-nitrofenil)etnil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-ol

10 A un matraz de dos bocas se le añadió 3-yodoimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-ol (200 mg, 0,77 mmol), 4-nitrofenilacetileno (0,23 g, 1,53 mmol), CuI (58 mg, 0,31 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (108 mg, 0,15 mmol) y PPh₃ (80 mg, 0,31 mmol) sucesivamente y después se añadieron THF (50 ml) y Et₃N (0,32 ml, 2,3 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y después la reacción se controló por TLC hasta que se consumió completamente el material de partida. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (160 mg, 75 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 281,1 [M+1]⁺.

Etapa 5) 4-(2-((3-((4-nitrofenil)etnil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)oxi)etil)morfolina

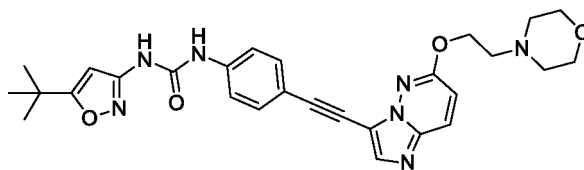
20 A una mezcla de 3-((4-nitrofenil)etnil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-ol (141 mg, 0,5 mmol) y clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (0,19 g, 1,0 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió carbonato potásico (0,7 g, 5,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C y se agitó durante una noche. Después de completar la reacción controlada por TLC, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (0,15 g, 76 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 394,1 [M+1]⁺.

Etapa 6) 4-((8-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)etnil)anilina

30 A una mezcla de 4-(2-((3-((4-nitrofenil)etnil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)oxi)etil)morfolina (89 mg, 0,23 mmol) en una solución mezclada (MeOH/H₂O (v/v) = 3/1, 16 ml) se le añadió cloruro de amonio (0,24 g, 4,5 mmol) y hierro reducido en polvo (0,13 g, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de completar la reacción controlada por TLC, la mezcla resultante se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (75 mg, 91 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 364,2 [M+1]⁺.

Etapa 7) 1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((8-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)etnil)fenil)urea

40 Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (30 mg, 51 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1, usando 4-((8-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)etnil)anilina (40 mg, 0,11 mmol), acetonitrilo (30 ml), Et₃N (0,3 ml, 2,2 mmol) y *N*-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (0,29 g, 1,1 mmol) en acetonitrilo. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 530,2 [M+1]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,45 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,56 (s, 4H), 6,82 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,54 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,82 - 3,67 (m, 4H), 3,11 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 2,80 (s, 4H), 1,37 (s, 9H).

50 **Ejemplo 10****1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((6-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)etnil)fenil)urea**55 Etapa 1) 3-yodoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ol

60 Se preparó el compuesto del título en forma de un aceite (0,45 g, 78 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 9, usando 6-hidroxiimidazo[1,2-*b*]piridazina (300 mg, 2,22 mmol) y NIS (0,55 g, 2,4 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 261,9 [M+1]⁺.

Etapa 2) 3-((4-nitrofenil)etnil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ol

Se preparó el compuesto del título en forma de un aceite (160 mg, 75 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 9, usando 3-yodoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ol (200 mg, 0,77 mmol), 4-nitrofenilacetileno (0,23 g, 1,53 mmol), CuI (58 mg, 0,31 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (108 mg, 0,15 mmol), PPh₃ (80 mg, 0,31 mmol), THF (50 ml) y Et₃N (0,32 ml, 2,3 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 281,1 [M+1]⁺.

Etapa 3) 4-(2-((3-((4-nitrofenil)etnil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)oxi)etil)morfolina

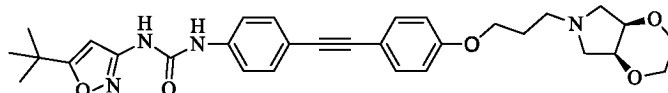
Se preparó el compuesto del título en forma de un aceite (0,15 g, 75 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 9, usando 3-((4-nitrofenil)etnil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ol (141 mg, 0,5 mmol), clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (0,19 g, 1,0 mmol) y carbonato potásico (0,7 g, 5,0 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 394,1 [M+1]⁺.

Etapa 4) 4-((6-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)etnil)anilina

Se preparó el compuesto del título en forma de un aceite (75 mg, 90 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 9, usando 4-(2-((3-((4-nitrofenil)etnil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)oxi)etil)morfolina (89 mg, 0,23 mmol), cloruro de amonio (0,24 g, 4,5 mmol) y hierro reducido en polvo (0,13 g, 2,3 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 364,2 [M+1]⁺.

Etapa 5) 1-(5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((6-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)etnil)fenil)urea

Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (30 mg, 50 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1, usando 4-((6-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)etnil)anilina (40 mg, 0,11 mmol), acetonitrilo (30 ml), Et₃N (0,3 ml, 2,2 mmol) y *N*-(5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (0,29 g, 1,1 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 530,2 [M+1]⁺; y RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 8,22 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,60 (c, *J* = 8,8 Hz, 4H), 6,44 (s, 1H), 6,35 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,98 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,74 - 3,54 (m, 4H), 2,89 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,58 (m, 4H), 1,38 (s, 9H).

Ejemplo 11**1-(5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((4-(3-((4*aR*,7*aS*)-tetrahidro-2*H*-[1,4]dioxino[2,3-*c*]pirrol-6(3*H*)-il)propoxi)fenil)etnil)fenil)urea**

Etapa 1) 4-((4-aminofenil)etnil)fenol

Se preparó el compuesto del título en forma de un aceite (5,4 g, 57 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 6, usando 4-yodofenol (10,0 g, 45,0 mmol), 4-etnilanilina (10,6 g, 90 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (3,2 g, 4,5 mmol), yoduro cuproso (0,86 g, 4,5 mmol), THF (60 ml) y TEA (60 ml). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 210,2 [M+1]⁺.

Etapa 2) 4-((4-(3-((4*aR*,7*aS*)-tetrahidro-2*H*-[1,4]dioxino[2,3-*c*]pirrol-6(3*H*)-il)propoxi)fenil)etnil)anilina

Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color arcilloso (325 mg, 61,7 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 8, usando 4-((4-aminofenil)etnil)fenol (200,0 mg, 0,96 mmol), (4*aR*,7*aS*)-6-(3-cloropropil)hexahidro-2*H*-[1,4]dioxino[2,3-*c*]pirrol (233,7 mg, 1,14 mmol), carbonato potásico (397,4 mg, 2,88 mmol) y yoduro potásico (20 mg). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 379,5 [M+1]⁺.

Etapa 3) 1-(5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((4-(3-((4*aR*,7*aS*)-tetrahidro-2*H*-[1,4]dioxino[2,3-*c*]pirrol-6(3*H*)-il)propoxi)fenil)etnil)fenil)urea

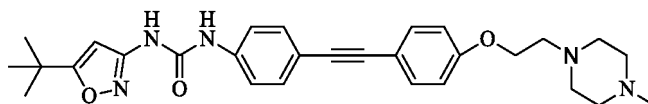
Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (25 mg, 18 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1, usando 4-((4-(3-((4*aR*,7*aS*)-tetrahidro-2*H*-[1,4]dioxino[2,3-*c*]pirrol-6(3*H*)-il)propoxi)fenil)etnil)anilina (100 mg, 0,60 mmol), diclorometano (20 ml), (5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (232,8 mg, 0,90 mmol), DMAP (10 mg) y trietilamina (35,1 mg, 0,30 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 545,2 [M+1]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,87 (s, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,44 (m, 4H), 6,96 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,03 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,98 (t, *J*

= 4,0 Hz, 2H), 3,73 - 3,65 (m, 2H), 3,50 - 3,43 (m, 2H), 2,86 - 2,80 (m, 4H), 2,68 (dd, $J = 9,5, 4,5$ Hz, 2H), 2,60 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,30 (s, 9H).

Ejemplo 12

5

1-(5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)etinil)fenil)urea



10 Etapa 1) 4-((4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)etinil)anilina

Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color arcilloso (296 mg, 63,1 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 8, usando 4-((4-aminofenil)etinil)fenol (300,0 mg, 1,4 mmol), 1-(2-cloroetil)-4-metilpiperazina (275,4 mg, 1,7 mmol), carbonato potásico (594,3 mg, 4,3 mmol) y yoduro potásico (20 mg). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 336,3 $[M+1]^+$.

15

Etapa 2) 1-(5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)etinil)fenil)urea

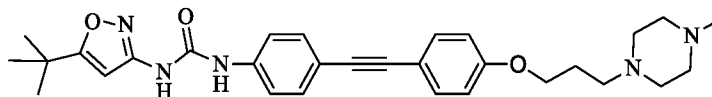
20 Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (25 mg, 42 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1, usando 4-((4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)etinil)anilina (200 mg, 0,26 mmol), diclorometano (20 ml), (5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (103,1 mg, 0,40 mmol), DMAP (20 mg) y trietilamina (13,1 mg, 0,13 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 502,3 $[M+1]^+$; y RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9,47 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,47 - 7,43 (m, 4H), 6,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,00 (d, $J = 33,8$ Hz, 10H), 2,77 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

25

Ejemplo 13

30

1-(5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)fenil)etinil)fenil)urea



Etapa 1) 4-((4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)fenil)etinil)anilina

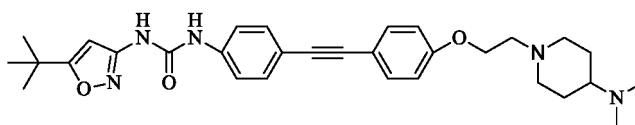
35 Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color arcilloso (275 mg, 55 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 8, usando 4-((4-aminofenil)etinil)fenol (300,0 mg, 1,4 mmol), 1-(3-cloropropil)-4-metilpiperazina (303,2 mg, 1,7 mmol), carbonato potásico (594,3 mg, 4,3 mmol) y yoduro potásico (20 mg). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 350,3 $[M+1]^+$.

40 Etapa 2) 1-(5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)fenil)etinil)fenil)urea

45 Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (140 mg, 47 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1, usando 4-((4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)fenil)etinil)anilina (200 mg, 0,57 mmol), (5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (223,5 mg, 0,86 mmol), DMAP (20 mg) y trietilamina (28,8 mg, 0,28 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 516,3 $[M+1]^+$; y RMN 1H (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 9,33 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,51 (s, 2H), 4,04 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,71 (m, 9H), 2,13 - 1,87 (m, 6H), 1,68 - 1,11 (s, 9H).

Ejemplo 14

1-(5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((4-(2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etoxi)fenil)etinil)fenil)urea



55

Etapa 1) 4-((4-(2-(4-(dimetilaminopiperidin-1-il)etoxi)fenil)etinil)anilina

Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color arcilloso (263 mg, 52 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 8, usando 4-((4-aminofenil)etil)fenol (300,0 mg, 1,4 mmol), 1-(2-cloroetil)-4-dimetilaminopiperidina (323,0 mg, 1,7 mmol), carbonato potásico (594,3 mg, 4,3 mmol) y yoduro potásico (20 mg). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 364,2 $[M+1]^+$.

5

Etapa 2) 1-(5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((4-(2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etoxi)fenil)etil)fenil)urea

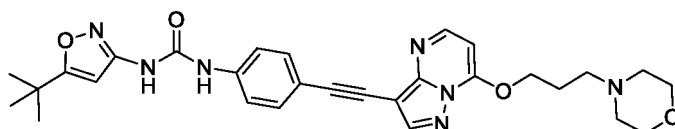
Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (27 mg, 18,6 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1, usando 4-((4-(2-(4-(dimetilaminopiperidin-1-il)etoxi)fenil)etil)anilina (100 mg, 0,28 mmol), (5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (107,4 mg, 0,4 mmol), DMAP (10 mg) y trietilamina (14,4 mg, 0,14 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 530,3 $[M+1]^+$; y RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,47 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,45-7,39 (m, 4H), 7,21 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,09 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,95 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 2,67 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,15 (s, 5H), 2,00 (t, $J = 11,1$ Hz, 2H), 1,70 (s, 6H), 1,29 (s, 9H).

10

15

Ejemplo 15

1-(5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((7-(3-morfolinopropoxi)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)etil)fenil)urea



20

Etapa 1) 7-cloro-3-yodopirazolo[1,5-*a*]pirimidina

A una solución de 7-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidina (3,0 g, 19,5 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió NIS (5,3 g, 23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 12 horas. A la mezcla se le añadió agua (25 ml) y precipitó mucho sólido. La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos más y después se filtró. La torta de filtro se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (4,8 g, 88 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 279,9 $[M+1]^+$.

25

30

Etapa 2) 4-(3-((3-yodopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)oxi)propil)morfolina

A un matraz de una boca de 50 ml se le añadió *t*-BuOK (0,6 g, 5,0 mmol) y THF (50 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió N-hidroxipropil morfolina (0,78 g, 5,4 mmol) gota a gota lentamente, después la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después se añadió 7-cloro-3-yodopirazolo[1,5-*a*]pirimidina (1,0 g, 3,6 mmol) a la mezcla mientras se mantenía la temperatura de la mezcla a o por debajo de 10 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla resultante se inactivó con agua (50 ml) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (300 ml) y la mezcla se lavó con cloruro sódico acuoso saturado (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (1,3 g, 94 %) que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación adicional. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 389,0 $[M+1]^+$.

35

40

Etapa 3) 4-((7-(3-morfolinopropoxi)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)etil)anilina

Se preparó el compuesto del título en forma de un aceite (0,31 g, 60 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 1, usando 4-(3-((3-yodopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)oxi)propil)morfolina (0,5 g, 1,0 mmol), trietilamina (0,26 g, 2,6 mmol), 4-etililanilina (0,27 g, 2,3 mmol), CuI (0,019 g, 0,10 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (0,07 g, 0,1 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 378,2 $[M+1]^+$.

45

Etapa 4) 1-(5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((7-(3-morfolinopropoxi)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)etil)fenil)urea

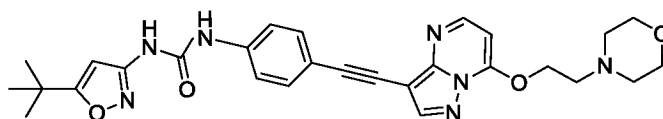
A una mezcla de 4-((7-(3-morfolinopropoxi)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)etil)anilina (0,31 g, 0,82 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió trietilamina (0,16 g, 1,6 mmol) y (5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (0,26 g, 0,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (300 ml) y la mezcla resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secó con sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 40/1) y se volvió a purificar por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (65 mg, 14,4 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 544,3 $[M+1]^+$ y RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,57 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,94 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,48 (dd, $J = 22,8, 8,8$ Hz, 4H), 6,64 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,58 - 3,53 (m, 4H), 2,44 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,37 (s, 4H), 1,98 - 1,91 (m, 2H), 1,30 (s, 9H).

55

60

Ejemplo 16**1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((7-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)etnil)fenil)urea**

5

Etapa 1) 4-(2-((3-yodopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)oxi)etil)morfolina

10 Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,98 g, 73 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 15, usando *t*-BuOK (0,6 g, 5,0 mmol), *N*-(2-hidroxi)etil)morfolina (0,71 g, 5,4 mmol) y 7-cloro-3-yodopirazolo[1,5-*a*]pirimidina (1,0 g, 3,6 mmol), el cual se usó directamente para la etapa siguientes sin purificación adicional. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 375,0 [M+1]⁺.

15 Etapa 2) 4-((7-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)etnil)anilina

20 Se preparó el compuesto del título en forma de un aceite (0,22 g, 61 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 1, usando 4-(2-((3-yodopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)oxi)etil)morfolina (3,70 g, 1,0 mmol), trietilamina (0,26 g, 2,6 mmol), 4-etnilanilina (0,27 g, 2,3 mmol), CuI (0,019 g, 0,10 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (0,07 g, 0,1 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 364,2 [M+1]⁺.

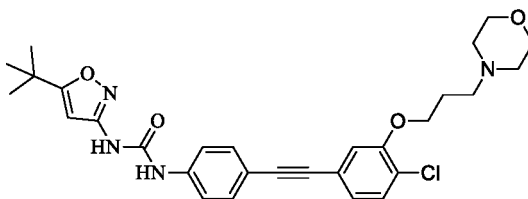
Etapa 3) 1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((7-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)etnil)fenil)urea

25 Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (85 mg, 27 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 15, usando 4-((7-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)etnil)anilina (0,22 g, 0,6 mmol), trietilamina (0,16 g, 1,6 mmol), (5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)carbomato de fenilo (0,26 g, 0,98 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 530,3 [M+1]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,16 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,95 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,66 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,57 (s, 4H), 3,04 (c, *J* = 7,2 Hz, 4H), 1,30 (s, 9H).

30

Ejemplo 18**1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((4-cloro-3-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)fenil)urea**

35



Etapa 1) 5-((4-aminofenil)etnil)-2-clorofenol

40 A un matraz de tres bocas de 250 ml se le añadió 2-cloro-5-yodofenol (2,54 g, 10,0 mmol), 4-etnilanilina (2,34 g, 20,0 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (700 mg, 1,0 mmol) y CuI (190 mg, 1,0 mmol). Se añadió THF (60 ml) y trietilamina (6 ml) a la mezcla mediante una jeringa en atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a 40 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (500 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (1,2 g, 49,2 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 244,2 [M+1]⁺.

45

Etapa 2) 4-((4-cloro-3-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)anilina

50

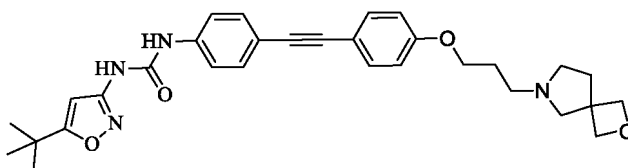
55 A una mezcla de 5-((4-aminofenil)etnil)-2-clorofenol (500,0 mg, 2,1 mmol) y 1-(3-cloropropil)morfolina (410,1 mg, 2,5 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se le añadió carbonato potásico (869,4 mg, 6,3 mmol) y yoduro potásico (50 mg). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 12 horas, después se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color arcilloso (515 mg, 67,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 371,8 [M+1]⁺.

Etapa 3) 1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((4-cloro-3-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)fenil)urea

5 Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (100 mg, 35 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1, usando 4-((4-cloro-3-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)anilina (200 mg, 0,54 mmol), diclorometano (20 ml), (5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (210,6 mg, 0,81 mmol), DMAP (20 mg) y trietilamina (5 ml). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 573,2 $[M+1]^+$; y RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9,39 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,06 (d, $J = 9,8$ Hz, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,20 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,95 (s, 4H), 2,94 (m, 6H), 2,24 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 1,36 (s, 9H).

Ejemplo 191-(4-((4-(3-(2-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)propoxi)fenil)etnil)fenil)-3-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)urea

15



Etapa 1) 4-((4-(3-(2-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)propoxi)fenil)etnil)anilina

20 A una mezcla de 4-((4-aminofenil)etnil)fenol (200,0 mg, 0,96 mmol), 6-(3-cloropropil)-2-oxa-6-azaespiro[3,4]octano (217,0 mg, 1,14 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se le añadió carbonato potásico (397,4 mg, 2,88 mmol) y yoduro potásico (30 mg). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 12 horas, después se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($CH_2Cl_2/MeOH$ (v/v) = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color arcilloso (185 mg, 53,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 363,3 $[M+1]^+$.

25

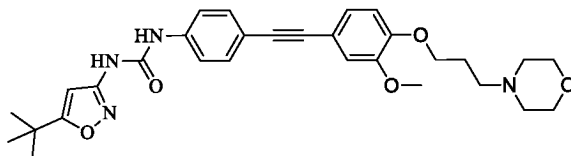
Etapa 2) 1-(4-((4-(3-(2-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)propoxi)fenil)etnil)fenil)-3-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)urea

30 Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (80 mg, 52,3 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1, usando 4-((4-(3-(2-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)propoxi)fenil)etnil)anilina (108 mg, 0,30 mmol), diclorometano (20 ml), (5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (116,4 mg, 0,45 mmol), DMAP (20 mg) y trietilamina (5 ml). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 529,3 $[M+1]^+$; y RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 9,38 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,45-7,38 (m, 4H), 6,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,06 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,88 (s, 4H), 2,76 (d, $J = 25,9$ Hz, 6H), 2,16-2,10 (m, 2H), 1,37 (d, $J = 7,4$ Hz, 9H).

35

Ejemplo 201-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((3-metoxi-4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)fenil)urea

40



Etapa 1) 4-((4-aminofenil)etnil)-2-metoxifenol

45 Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (1,63 g, 69,1 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 18, usando 2-metoxi-4-yodofenol (2,50 g, 10,0 mmol), 4-etnilanilina (2,34 g, 20,0 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (700 mg, 1,0 mmol), CuI (190 mg, 1,0 mmol), THF (60 ml) y trietilamina (6 ml). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 241,2 $[M+1]^+$.

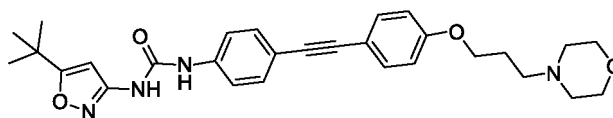
50

Etapa 2) 4-((3-metoxi-4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)anilina

55 Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color arcilloso (215 mg, 47,0 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 18, usando 4-((4-aminofenil)etnil)-2-metoxifenol (0,3 g, 1,26 mmol), 1-(3-cloropropil)morfolina (414,0 mg, 2,52 mmol), carbonato potásico (529,9 mg, 3,84 mmol) y yoduro potásico (30 mg). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 367,4 $[M+1]^+$.

Etapa 3) 1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((3-metoxi-4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)fenil)urea

Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (50 mg, 16 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1, usando 4-((3-metoxi-4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)anilina (215 mg, 0,59 mmol), (5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (231,4 mg, 0,89 mmol), DMAP (20 mg) y trietilamina (5 ml). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 533,3 $[M+1]^+$; y RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,40 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,51 (dd, $J = 20,8, 8,4$ Hz, 4H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,14 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 4H), 2,80 (d, $J = 8,6$ Hz, 6H), 2,21 - 2,15 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

Ejemplo 21**1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)fenil)urea**

Etapa 1) 4-((4-nitrofenil)etnil)fenol

A un matraz de dos bocas se le añadió 4-yodofenol (0,86 g, 3,9 mmol), 4-nitrofenilacetileno (0,85 g, 5,8 mmol), CuI (300 mg, 1,5 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (550 mg, 0,8 mmol). La mezcla se desgasificó y se relleno con N_2 tres veces. Después se añadieron tolueno (20 ml) y trietilamina (0,3 ml) a la mezcla en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 5 horas, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE (v/v) = 1/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,56 g, 60 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 240,1 $[M+1]^+$.

Etapa 2) 4-(3-(4-((4-nitrofenil)etnil)fenoxi)propil)morfolina

Una mezcla de 4-((4-nitrofenil)etnil)fenol (0,71 g, 2,96 mmol), 4-(3-cloropropil)morfolina (0,97 g, 5,92 mmol), carbonato potásico (1,23 g, 8,9 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0,22 g, 0,6 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a 90 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a ta y después se añadió agua (200 ml). Después se filtró la mezcla. La torta de filtro se lavó con agua (20 ml) y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color rojo parduzco (1,06 g, 98 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 367,3 $[M+1]^+$.

Etapa 3) 4-((4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)anilina

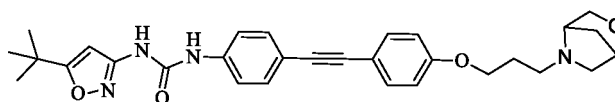
Una mezcla de 4-(3-(4-((4-nitrofenil)etnil)fenoxi)propil)morfolina (1,06 g, 0,29 mmol), polvo de cinc (1,89 g, 2,9 mmol), cloruro de amonio (0,62 g, 1,16 mmol) en un disolvente mezclado (EtOH/ H_2O (v/v) = 4/1, 25 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas y se filtró para eliminar el sólido. El filtrado se concentró al vacío y al residuo se le añadió una solución de diclorometano (100 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml). La mezcla se dividió. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,43 g, 44 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 337,3 $[M+1]^+$.

Etapa 4) 1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)fenil)urea

A una mezcla de 4-((4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)anilina (0,43 g, 1,27 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió (5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (0,36 g, 1,4 mmol) y DMAP (9 mg, 0,08 mmol) secuencialmente a ta y se añadió trietilamina (0,5 ml) gota a gota con agitación. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($CH_2Cl_2/MeOH$ (v/v) = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (315 mg, 49 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 503,4 $[M+1]^+$; y RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9,57 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,46-7,44 (m, 4H), 6,96 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,03 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,57 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,43-2,36 (m, 6H), 1,89-1,84 (m, 2H), 1,30 (s, 9H).

Ejemplo 22

1-(4-((4-(3-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)propoxi)fenil)etnil)fenil)-3-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)urea



Etapa 1) 4-((4-(3-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)propoxi)fenil)etnil)anilina

- 5 Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color arcilloso (90 mg, 56 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 8, usando 4-((4-(aminofenil)etnil)fenil) (100,0 mg, 0,47 mmol), 5-(3-cloropropil)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]heptano (99,8 mg, 0,57 mmol), acetonitrilo (40 ml), carbonato potásico (194,6 mg, 1,41 mmol) y yoduro potásico (30 mg). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 349,5 $[M+1]^+$.

10

Etapa 2) 1-(4-((4-(3-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)propoxi)fenil)etnil)fenil)-3-(5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)urea

15

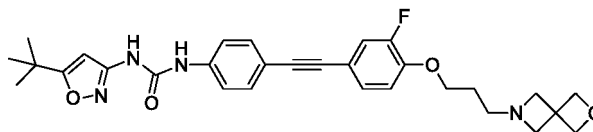
Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (22 mg, 17 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1, usando 4-((4-(3-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)propoxi)fenil)etnil)anilina (90 mg, 0,26 mmol), diclorometano (20 ml), (5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (103,1 mg, 0,40 mmol), DMAP (20 mg) y trietilamina (5 ml). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 515,4 $[M+1]^+$; y RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,34 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,54 - 7,44 (m, 6H), 6,88 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,00 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,65 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 3,00 - 2,92 (m, 1H), 2,79 (ddd, $J = 19,2, 11,9, 4,6$ Hz, 2H), 1,98 - 1,90 (m, 6H), 1,38 (s, 9H).

20

Ejemplo 23

1-(4-((4-(3-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)propoxi)-3-fluorofenil)etnil)fenil)-3-(5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)urea

25



Etapa 1) 3-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)propan-1-ol

- 30 A una mezcla de 6-oxa-2-azaespiro[3,3]heptano (2 g, 10,6 mmol) en DMF (40 ml) se le añadió carbonato potásico (4,15 g, 30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 minutos, después se añadió 3-bromo-1-propanol (1,0 ml, 11 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante una noche, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (v/v) = 20/1) para dar el compuesto del título (1,1 g, 66 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 158,2 $[M+1]^+$.

35

Etapa 2) 6-(3-(2-fluoro-4-yodofenoxi)propil)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano

- 40 A una mezcla a 0 °C de 3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)propan-1-ol (2,5 g, 15,9 mmol), trifenilfosfina (4,17 g, 15,9 mmol), 2-fluoro-4-yodofenol (3,78 g, 15,9 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (3,1 ml, 15,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ta lentamente y se agitó durante una noche, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título (3,0 g, 50 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 378,1 $[M+1]^+$.

45

Etapa 3) 6-(3-(2-fluoro-4-((4-nitrofenil)etnil)fenoxi)propil)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano

- 50 A un matraz de dos bocas se le añadió 6-(3-(2-fluoro-4-yodofenoxi)propil)-2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano (146 mg, 0,39 mmol), 4-nitrofenilacetileno (85 mg, 0,58 mmol), CuI (30 mg, 0,15 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (55 mg, 0,08 mmol). La mezcla se desgasificó y se rellenó con N_2 tres veces. Después se añadió tolueno (20 ml) y trietilamina (0,3 ml) a la mezcla en atmósfera de N_2 y la mezcla se agitó a 90 °C durante 5 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (100 mg, 65 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 397,2 $[M+1]^+$.

55

Etapa 4) 4-((4-(3-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)propoxi)-3-fluorofenil)etnil)anilina

A una mezcla de 6-(3-(2-fluoro-4-((4-nitrofenil)etnil)fenoxi)propil)-2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano (113 mg, 0,29 mmol) en un disolvente mezclado (($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$) (v/v) = 3/1, 20 ml) se le añadió cloruro de amonio (0,15 g, 2,9 mmol) y hierro

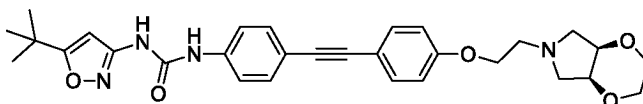
reducido en polvo (80 mg, 1,43 mmol). La mezcla se calentó a 85 °C y se calentó a reflujo durante 3 horas y después se concentró al vacío. El residuo se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (90 mg, 90 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 367,2 [M+1]⁺.

Etapa 5) 1-(4-((4-(3-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)propoxi)-3-fluorofenil)etnil)fenil)-3-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)urea

Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (200 mg, 40 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1, usando 4-((4-(3-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)propoxi)-3-fluorofenil)etnil)anilina (330 mg, 0,9 mmol), acetonitrilo (50 ml), (5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (1,2 g, 4,5 mmol) y DIPEA (1,5 ml, 9 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 533,3 [M+1]⁺; y RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 7,52 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,49 - 7,40 (m, 3H), 6,93 - 6,68 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,76 (s, 4H), 4,05 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,54 (s, 4H), 2,70 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,92 - 1,79 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

Ejemplo 24

1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((4-(2-((4*aR*,7*aS*)-tetrahidro-2*H*-[1,4]dioxino[2,3-*c*]pirrol-6(3*H*)-il)etoxi)fenil)etnil)fenil)urea



Etapa 1) (4*aR*,7*aS*)-6-(2-(4-((4-nitrofenil)etnil)fenoxi)etil)hexahidro-2*H*-[1,4]dioxino[2,3-*c*]pirrol

Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color arcilloso (0,43 g, 55 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 18, usando 4-((4-nitrofenil)etnil)fenol (0,48 g, 2,0 mmol), (4*aR*,7*aS*)-6-(2-cloroetil)hexahidro-2*H*-[1,4]dioxino[2,3-*c*]pirrol (0,57 g, 3,0 mmol), acetonitrilo (40 ml), carbonato potásico (0,69 g, 5,0 mmol) y yoduro potásico (50 mg). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 395,2 [M+1]⁺.

Etapa 2) 4-((4-(2-((4*aR*,7*aS*)-tetrahidro-2*H*-[1,4]dioxino[2,3-*c*]pirrol-6(3*H*)-il)etoxi)fenil)etnil)anilina

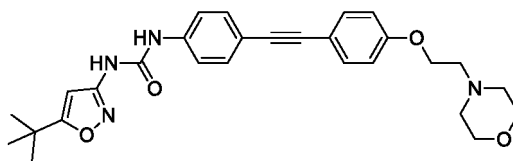
Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (300 mg, 75 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 21, usando (4*aR*,7*aS*)-6-(2-(4-((4-nitrofenil)etnil)fenoxi)etil)hexahidro-2*H*-[1,4]dioxino[2,3-*c*]pirrol (0,43 g, 1,1 mmol), polvo de cinc (0,21 g, 3,3 mmol), cloruro de amonio (0,32 g, 6,0 mmol) y un disolvente mezclado (EtOH/H₂O (v/v) = 4/1,25 ml). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 365,2 [M+1]⁺.

Etapa 3) 1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((4-(2-((4*aR*,7*aS*)-tetrahidro-2*H*-[1,4]dioxino[2,3-*c*]pirrol-6(3*H*)-il)etoxi)fenil)etnil)fenil)urea

Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,22 g, 50 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1, usando 4-((4-(2-((4*aR*,7*aS*)-tetrahidro-2*H*-[1,4]dioxino[2,3-*c*]pirrol-6(3*H*)-il)etoxi)fenil)etnil)anilina (300 mg, 0,82 mmol), acetonitrilo (30 ml), (5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (1,2 g, 4,5 mmol), DIPEA (1,5 ml, 9 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 531,3 [M+1]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,58 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,46-7,44 (m, 4H), 6,97 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,06 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,99 (p, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,69 (ddd, *J* = 10,2, 6,3, 3,9 Hz, 2H), 3,51 - 3,43 (m, 2H), 2,97 - 2,83 (m, 4H), 2,78 (dd, *J* = 9,8, 4,3 Hz, 2H), 1,30 (s, 9H).

Ejemplo 25

1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((4-(2-morfolinoetoxi)fenil)etnil)fenil)urea



Etapa 1) 4-(2-(4-((4-nitrofenil)etnil)fenoxi)etil)morfolina

5 A una mezcla de 4-((4-nitrofenil)etnil)fenol (0,48 g, 2,0 mmol), 4-(2-cloroetil)morfolina (0,45 g, 3,0 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se le añadió carbonato potásico (0,69 g, 5,0 mmol) y yoduro potásico (50 mg). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 12 horas y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color arcilloso (0,46 g, 65 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 353,1 [M+1]⁺.

Etapa 2) 4-((4-(2-morfolinoetoxi)fenil)etnil)anilina

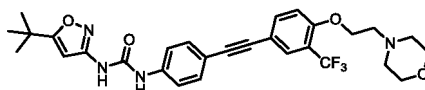
15 Una mezcla de 4-(2-(4-((4-nitrofenil)etnil)fenoxi)etil)morfolina (0,46 g, 1,3 mmol), polvo de cinc (0,25 g, 3,9 mmol) y cloruro de amonio (0,32 g, 6,0 mmol) en un disolvente mezclado (EtOH/H₂O (v/v) = 4/1, 25 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla resultante se filtró para retirar el sólido y el filtrado se concentró al vacío. Al residuo se le añadió diclorometano (100 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml). La mezcla resultante se repartió. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (335 mg, 80 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 323,2 [M+1]⁺.

Etapa 3) 1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((4-(2-morfolinoetoxi)fenil)etnil)fenil)urea

25 A una mezcla de 4-((4-(2-morfolinoetoxi)fenil)etnil)anilina (335 mg, 1,04 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se le añadió (5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (1,2 g, 4,5 mmol) y DIPEA (1,5 ml, 9 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 40 horas, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (280 mg, 55 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 489,3 [M+1]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,59 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,51-7,44 (m, 6H), 6,98 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,12 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,65 - 3,49 (m, 4H), 2,70 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,47 (m, 4H), 1,30 (s, 9H).

Ejemplo 26

35 **1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((4-(2-morfolinoetoxi)-3-(trifluorometil)fenil)etnil)fenil)urea**



Etapa 1) 4-(2-(4-yodo-2-(trifluorometil)fenoxi)etil)morfolina

40 Se preparó el compuesto del título en forma de un aceite (681 mg, 85 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 1, usando 2-trifluorometil-4-yodofenol (576 mg, 2,00 mmol), acetonitrilo (70 ml), cloroetil morfolina (360 mg, 2,40 mmol) y carbonato potásico (552 mg, 4,00 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 402,8 [M+1]⁺.

Etapa 2) 4-(2-(4-((4-nitrofenil)etnil)-2-(trifluorometil)fenoxi)etil)morfolina

50 Se preparó el compuesto del título mediante el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 1, usando 4-(2-(4-yodo-2-(trifluorometil)fenoxi)etil)morfolina (400 mg, 0,99 mmol), 4-nitrofenilacetileno (294 mg, 1,99 mmol), CuI (58 mg, 0,31 mmol), Pd (PPh₃)₂Cl₂ (108 mg, 0,15 mmol), THF (50 ml) y Et₃N (0,32 ml, 2,3 mmol). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 50/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (315 mg, 70 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 420,9 [M+1]⁺.

Etapa 3) 4-((4-(2-morfolinoetoxi)-3-(trifluorometil)fenil)etnil)anilina

Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (135 mg, 75 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 23, usando 4-(2-(4-((4-nitrofenil)etnil)-2-(trifluorometil)fenoxi)etil)morfolina (210 mg, 0,5 mmol), un disolvente mezclado (MeOH/H₂O (v/v) = 3/1, 16 ml), cloruro

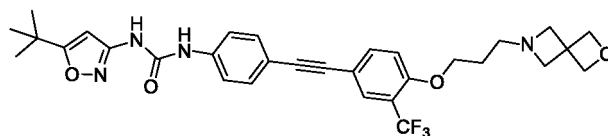
de amonio (0,24 g, 4,5 mmol) y polvo reducido de hierro (0,13 g, 2,3 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 391,3 $[M+1]^+$.

Etapa 4) 1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((4-(2-morfolinoetoxi)-3-(trifluorometil)fenil)etnil)fenil)urea

5 Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (100 mg, 38,9 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1, usando 4-((4-(2-morfolinoetoxi)-3-(trifluorometil)fenil)etnil)anilina (180 mg, 0,35 mmol), acetonitrilo (30 ml), trietilamina (0,3 ml, 2,2 mmol) y (5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (0,29 g, 1,1 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 557,1 $[M+1]^+$; y RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9,62 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 4H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,28 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,56 (d, J = 3,9 Hz, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,52 - 2,50 (m, 4H), 1,30 (s, 9H).

15 Ejemplo 27

1-4-((4-(3-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)propoxi)-3-(trifluorometil)fenil)etnil)fenil)-3-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)urea



20 Etapa 1) 1-(3-cloropropoxi)-4-yodo-2-(trifluorometil)benceno

25 A una mezcla de 2-trifluorometil-4-yodofenol (300 mg, 1,04 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se le añadió 1-bromo-3-cloropropano (190 mg, 1,18 mmol) y carbonato potásico (430 mg, 3,12 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró al vacío. Al residuo se le añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (500 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE (v/v) = 1/5) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (276 mg, 75,7 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 365,2 $[M+1]^+$.

Etapa 2) 1-(3-cloropropoxi)-4-((4-nitrofenil)etnil)-2-(trifluorometil)benceno

35 Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (635 mg, 82,8 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 23, usando 1-(3-cloropropoxi)-4-yodo-2-(trifluorometil)benceno (730 mg, 2,0 mmol), 4-nitrofenilacetileno (590 mg, 4,0 mmol), CuI (58 mg, 0,31 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (108 mg, 0,15 mmol), THF (100 ml) y Et₃N (0,32 ml, 2,3 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 384,3 $[M+1]^+$.

40 Etapa 3) 4-((4-(3-cloropropoxi)-3-(trifluorometil)fenil)etnil)anilina

45 Se preparó el compuesto del título en forma de un aceite (275 mg, 74,3 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 23, usando 1-(3-cloropropoxi)-4-((4-nitrofenil)etnil)-2-(trifluorometil)benceno (400 mg, 1,05 mmol), un disolvente mezclado (MeOH/H₂O (v/v) = 3/1, 120 ml), cloruro de amonio (830 g, 15,65 mmol) y hierro reducido en polvo (438 g, 7,83 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 354,1 $[M+1]^+$.

Etapa 4) 1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((4-(3-cloropropoxi)-3-(trifluorometil)fenil)etnil)fenil)urea

50 Se preparó el compuesto del título en forma de un aceite (262 mg, 50,6 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1, usando 4-((4-(3-cloropropoxi)-3-(trifluorometil)fenil)etnil)anilina (350 mg, 0,99 mmol), acetonitrilo (70 ml), Et₃N (0,3 ml, 2,2 mmol) y (5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (0,55 g, 2,1 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 520,5 $[M+1]^+$.

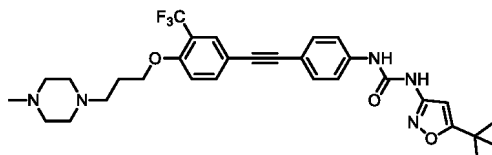
55 Etapa 5) 1-4-((4-(3-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)propoxi)-3-(trifluorometil)fenil)etnil)fenil)-3-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)urea

60 A una mezcla de 1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((4-(3-cloropropoxi)-3-(trifluorometil)fenil)etnil)fenil)urea (100 mg, 0,19 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se le añadió carbonato potásico (430 mg, 3,12 mmol) y 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (20 mg, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró al vacío. Al residuo se le añadió agua (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (500 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se

secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (77 mg, 70 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 583,1 [M+1]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,12 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,65 (s, 4H), 2,84 - 2,76 (m, 2H), 1,99 - 1,95 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,28 (s, 4H).

Ejemplo 28

10 1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)-3-(trifluorometil)fenil)etnil)fenil)urea



Etapa 1) 1-(3-(4-yodo-2-(trifluorometil)fenoxi)propil)-4-metilpiperazina

15 Se preparó el compuesto del título en forma de un aceite (320 mg, 71,7 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 1, usando 2-trifluorometil-4-yodofenol (300 mg, 1,04 mmol), acetonitrilo (30 ml), 1-(3-cloropropil)-4-metilpiperazina (200 mg, 1,14 mmol) y carbonato potásico (430 mg, 3,12 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 428,9 [M+1]⁺.

Etapa 2) 1-metil-4-(3-(4-((4-nitrofenil)etnil)-2-(trifluorometil)fenoxi)propil)piperazina

20 Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (650 mg, 88,8 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 1, usando 1-(3-(4-yodo-2-(trifluorometil)fenoxi)propil)-4-metilpiperazina (700 mg, 1,63 mmol), nitrofenilacetileno (480 mg, 3,27 mmol), CuI (58 mg, 0,31 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (108 mg, 0,15 mmol), THF (70 ml) y Et₃N (0,32 ml, 2,3 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 449,3 [M+1]⁺.

Etapa 3) 4-((4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)-3-(trifluorometil)fenil)etnil)anilina

30 Se preparó el compuesto del título en forma de un aceite (420 mg, 64,3 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 23, usando 1-metil-4-(3-(4-((4-nitrofenil)etnil)-2-(trifluorometil)fenoxi)propil)piperazina (700 mg, 0,5 mmol), un disolvente mezclado ((MeOH/H₂O (v/v) = 3/1, 160 ml), cloruro de amonio (830 g, 15,65 mmol) y hierro reducido en polvo (438 g, 7,83 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 418,3 [M+1]⁺.

Etapa 4) 1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)-3-(trifluorometil)fenil)etnil)fenil)urea

40 Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (40 mg, 28,6 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1, usando 4-((4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)-3-(trifluorometil)fenil)etnil)anilina (100 mg, 0,35 mmol), acetonitrilo (30 ml), trietilamina (0,3 ml, 2,2 mmol) y (5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (0,29 g, 1,1 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 584,5 [M+1]⁺; y RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 7,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,22 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,33 (s, 4H), 2,74 - 2,71 (m, 2H), 2,69 (s, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,07 (s, 2H), 1,37 (s, 9H).

Ejemplos 29-36

50 Los siguientes compuestos de los ejemplos 29-36 pueden prepararse usando materiales de partida apropiados de acuerdo con el esquema 2:

Ejemplo	Estructura	MS [M+1] ⁺
29		504,25

(continuación)

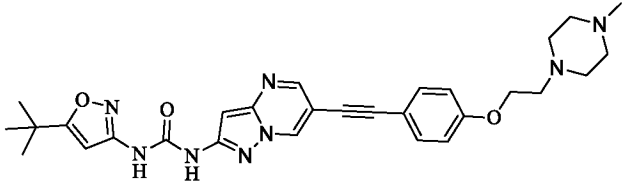
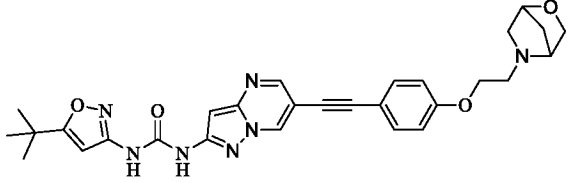
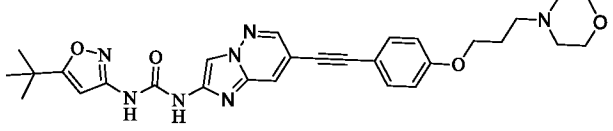
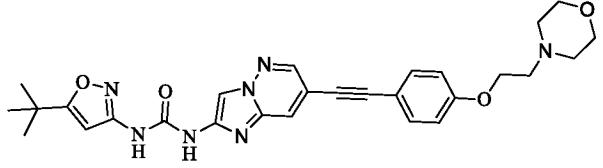
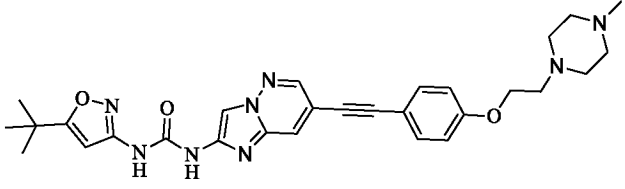
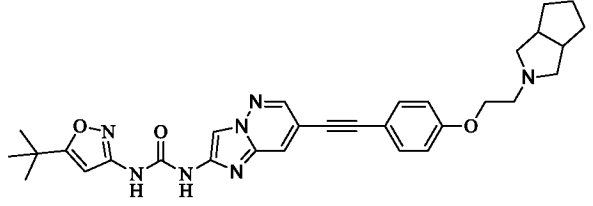
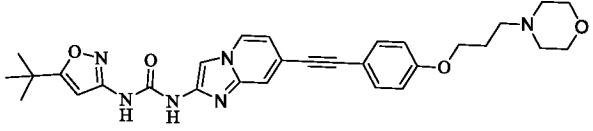
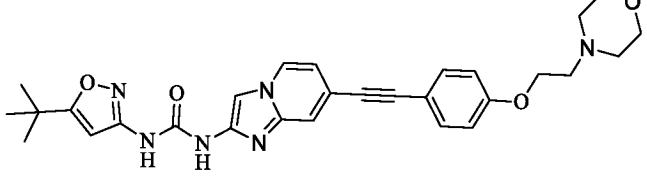
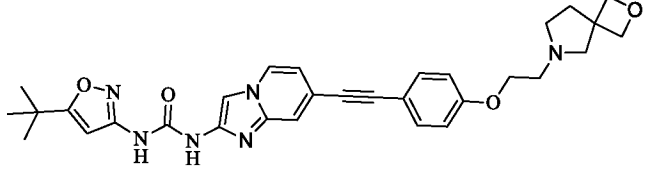
Ejemplo	Estructura	MS [M+1] ⁺
30		490,24
31		503,27
32		478,24
33		504,25
34		490,24
35		531,30
36		476,22

Ejemplos 45-48 y 53-72

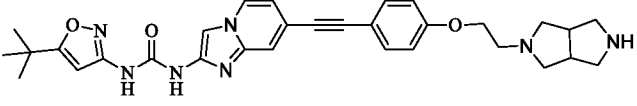

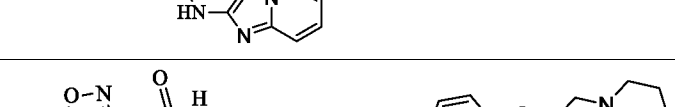
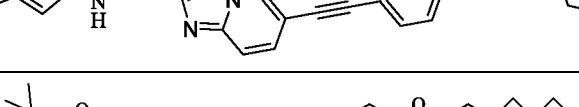
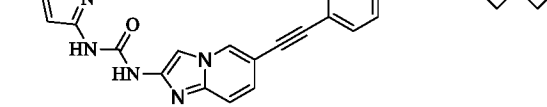
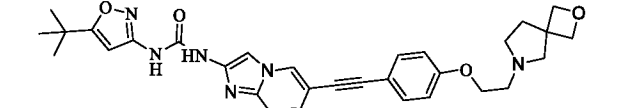
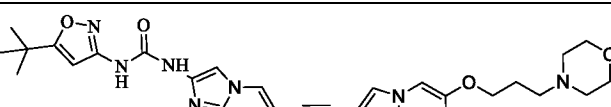
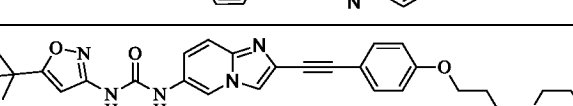
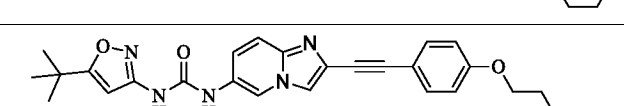
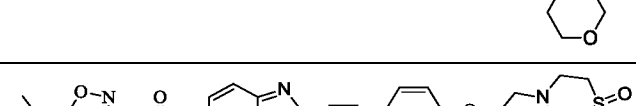
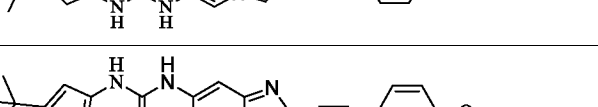
5 Los siguientes compuestos de los ejemplos 45-48 y 53-72 can pueden prepararse usando materiales de partida apropiados de acuerdo con el esquema 11:

Ejemplo	Estructura	MS [M+1] ⁺
45		544,26
46		530,24

(continuación)

Ejemplo	Estructura	MS [M+1] ⁺
47		543,28
48		542,24
53		544,26
54		530,24
55		543,28
56		554,28
57		543,26
58		529,25
59		555,26

(continuación)

Ejemplo	Estructura	MS [M+1] ⁺
60		554,28
61		543,26
62		529,25
63		541,25
64		555,26
65		583,27
66		543,26
67		529,25
68		577,22
69		543,26
70		556,30

(continuación)

Ejemplo	Estructura	MS [M+1] ⁺
71		529,25
72		541,25

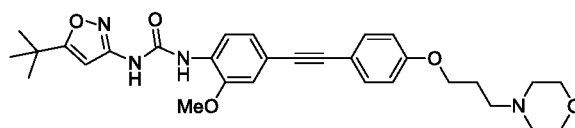
Ejemplos 73 a 78

5 Los siguientes compuestos de los ejemplos 73-78 pueden prepararse usando materiales de partida apropiados de acuerdo con el esquema 2:

Ejemplo	estructura	MS [M+1] ⁺
73		585,22
74		598,25
75		586,22
76		601,23
77		586,22
78		634,18

Ejemplo 79

10 **1-(5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)-3-(2-metoxi-4-((4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etinil)fenil)urea**



Etapa 1) 4-(3-(4-yodofenoxi)propil)morfolina

15

Se preparó el compuesto del título mediante el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 1, usando 4-yodofenol (20 g, 91 mmol), DMF (100 ml), carbonato potásico (42 g, 300 mmol) y 4-(3-cloropropil)morfolina (14,9 g, 91 mmol) y la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto del título (30 g, 95 %) que se usó directamente

para la etapa siguiente.

Etapa 2) 4-(3-(4-etinilfenoxi)propil)morfolina

5 A un matraz de dos bocas de 250 ml se le añadió 4-(3-(4-yodofenoxi)propil)morfolina (15,0 g, 43,20 mmol), CuI (1,7 g, 8,9 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3,0 g, 4,3 mmol). La mezcla se desgasificó y se rellenó con N₂ tres veces. Después se añadieron acetonitrilo (500 ml), trimetilsililacetileno (10 ml) y trietilamina (30 ml) mediante una jeringa en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 8 horas y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol anhidro (500 ml) y a la mezcla se le añadió carbonato potásico (25 g). La mezcla resultante se agitó durante una noche a ta. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua (300 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (1000 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 25/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (7,1 g, 67 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 246,2 [M+1]⁺.

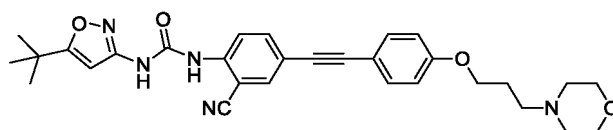
15

Etapa 3) 1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(2-metoxi-4-((4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etinil)fenil)urea

A un matraz de dos bocas se le añadió 4-yodo-2-metoxianilina (130 mg, 0,52 mmol), CuI (0,02 g, 0,1 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (38 mg, 0,054 mmol) y 4-(3-(4-etinilfenoxi)propil)morfolina (0,19 g, 0,77 mmol). La mezcla se desgasificó y se rellenó con N₂ tres veces. Después se añadió THF (20 ml) y trietilamina (0,4 ml) en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 horas en atmósfera de N₂, después se añadió (5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (0,14 g, 0,54 mmol) y DMAP (20 mg). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 5 horas y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 25/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,16 g, 58 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 533,3 [M+1]⁺; y RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,13 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,59 (m, 4H), 2,42 (m, 6H), 1,95 - 1,86 (m, 2H), 1,30 (s, 9H).

30 Ejemplo 80

1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(2-ciano-4-((4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etinil)fenil)urea

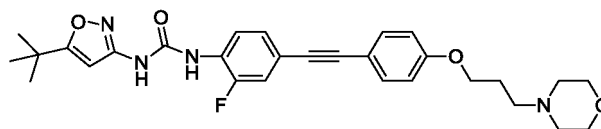


35

Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (90 mg, 70 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 79, usando 2-amino-5-yodo-benzonitrilo (59,2 mg, 0,24 mmol), CuI (9 mg, 0,047 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (17 mg, 0,024 mmol), 4-(3-(4-etinilfenoxi)propil)morfolina (0,12 g, 0,49 mmol), THF (20 ml), trietilamina (0,2 ml), (5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (0,13 g, 0,5 mmol) y DMAP (14 mg, 0,11 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 528,3 [M+1]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,48 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,06 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,64 - 3,49 (m, 4H), 2,41 (dd, *J* = 17,8, 10,7 Hz, 6H), 1,94 - 1,79 (m, 2H), 1,34 (s, 9H).

45 Ejemplo 81

1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(2-fluoro-4-((4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etinil)fenil)urea



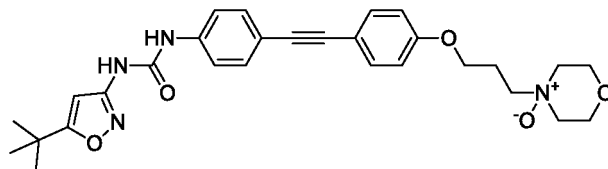
50

Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (130 mg, 59 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 79, usando 2-fluoro-4-yodoanilina (100 mg, 0,42 mmol), 4-(3-(4-etinilfenoxi)propil)morfolina (210 mg, 0,86 mmol), CuI (0,02 g, 0,1 mmol, 100 % en masa), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (38 mg, 0,054 mmol), THF (20 ml), trietilamina (0,4 ml), (5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (220 mg, 0,85 mmol) y DMAP (25 mg, 0,20 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 521,3 [M+1]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,90 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,20 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 17,1, 5,2 Hz, 3H), 7,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,06 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,61 (s, 4H), 2,50 (m, 6H), 2,00 - 1,82 (m, 2H), 1,30 (s, 9H).

55

Ejemplo 82**4-óxido de 4-(3-(4-((4-(3-(5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)ureido)fenil)etnil)fenoxi)propil)morfolina**

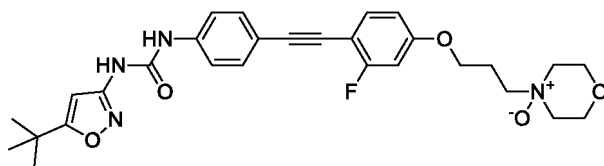
5



A una mezcla de 1-(5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)fenil)urea (560 mg, 1,11 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió MCPBA (0,25 g, 1,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y se diluyó con diclorometano (300 ml). La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) dos veces, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,3 g, 50 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 519,3 [M+1]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,46 (dd, *J* = 21,2, 9,4 Hz, 3H), 7,18 (ddd, *J* = 14,2, 10,8, 6,4 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,88 - 5,74 (m, 1H), 4,96 (dd, *J* = 24,5, 13,7 Hz, 2H), 4,20 (dt, *J* = 11,7, 8,5 Hz, 2H), 3,92 - 3,75 (m, 1H), 3,64 - 3,39 (m, 2H), 3,17 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 2,47 - 2,35 (m, 1H), 2,11 - 1,88 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

Ejemplo 83

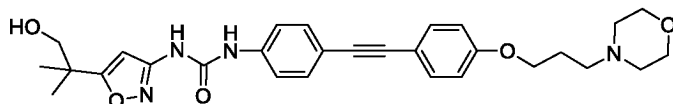
20

4-óxido 4-(3-(4-((4-(3-(5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)ureido)fenil)etnil)-3-fluorofenoxi)propil)morfolina

Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,13 g, 70 %) mediante el procedimiento descrito en ejemplo 82, usando 1-(5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((2-fluoro-4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)fenil)urea (181 mg, 0,35 mmol), diclorometano (40 ml) y MCPBA (75 mg, 0,43 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 537,3 [M+1]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,82 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 7,49 (dd, *J* = 28,2, 8,5 Hz, 4H), 7,09 - 6,86 (m, 2H), 6,85 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,29 - 3,92 (m, 6H), 3,79 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,33 (s, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,30 (s, 9H).

Ejemplo 84

35

1-(5-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)-3-(4-((4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)fenil)urea

Etapa 1) (5-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo

A una mezcla de 2-(3-aminisoxazol-5-il)-2-metilpropan-1-ol (200 mg, 1,28 mmol) en THF (40 ml) se le añadió carbonato potásico (2,0 g, 14 mmol) y después se añadió cloroforniato de fenilo (1 ml, 7,97 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 horas y se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,2 g, 60 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 277,2 [M+1]⁺.

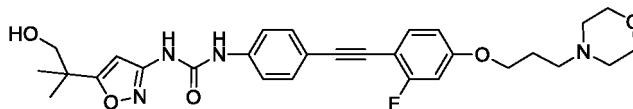
Etapa 2) 1-(5-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)-3-(4-((4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)fenil)urea

Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,1 g, 33 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 21, usando (5-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (160 mg, 0,58 mmol), diclorometano (20 ml), 4-((4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)anilina (0,15 g, 0,45 mmol), Et₃N (0,5 ml, 4 mmol) y DMAP (35 mg, 0,29 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-

ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 519,3 [M+1]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,56 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 19,6, 8,4 Hz, 6H), 6,97 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,96 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,05 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,58 (s, 4H), 3,44 (t, J = 9,1 Hz, 3H), 2,47 - 2,29 (m, 6H), 1,95 - 1,77 (m, 2H), 1,23 (s, 6H).

5 Ejemplo 85

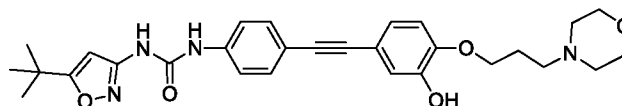
1-(4-((2-fluoro-4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)fenil)-3-(5-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea



10 Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,17 g, 45 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 21, usando 4-((2-fluoro-4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)anilina (252 mg, 0,71 mmol), (5-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)carbarnato de fenilo (0,26 g, 0,94 mmol), diclorometano (30 ml), DMAP (45 mg, 0,39 mmol) y Et₃N (1 ml, 7,19 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 537,3 [M+1]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,57 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,49 (dt, J = 17,9, 6,2 Hz, 5H), 6,96 (dd, J = 11,7, 2,3 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,96 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,07 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,65 - 3,50 (m, 4H), 3,45 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,40 (dd, J = 16,3, 9,2 Hz, 6H), 1,89 (dd, J = 13,4, 6,5 Hz, 2H), 1,23 (s, 6H).

20 Ejemplo 86

1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((3-hidroxi-4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)fenil)urea



25 Etapa 1) 4-metilbencenosulfonato de 4-yodo-2-metoxifenilo

A una mezcla de 4-yodo-2-metoxifenilo (513 mg, 2,05 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió Et₃N (1,5 ml, 11 mmol) y cloruro de tosilo (0,40 g, 2,1 mmol) secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche y se inactivó con ácido clorhídrico diluido (20 ml, 1 M). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (200 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se secó completamente para dar el compuesto del título en forma de un aceite (0,78 g, 94 %).

35 Etapa 2) 4-metilbencenosulfonato de 2-hidroxi-4-yodofenilo

A una solución a -70 °C de 4-metilbencenosulfonato de 4-yodo-2-metoxifenilo (300 mg, 0,74 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió BBr₃ (2 ml, 20,8 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 3 horas y se inactivó con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (300 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite (0,24 g, 83 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,38 (dd, J = 5,1, 3,0 Hz, 3H), 7,10 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H).

45 Etapa 3) 4-metilbencenosulfonato de 4-yodo-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenilo

A una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de 2-hidroxi-4-yodofenilo (158 mg, 0,40 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió Et₃N (0,3 ml, 2 mmol) y SEMCl (0,15 ml, 0,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 horas. La mezcla resultante se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml), después la mezcla se extrajo con diclorometano (300 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite (0,19 g, 90 %).

50 Etapa 4) 4-yodo-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenol

A una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de 4-yodo-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenilo (226 mg, 0,43 mmol) en un disolvente mezclado (etanol/agua (v/v) = 1/1, 20 ml) se le añadió hidróxido potásico (0,26 g, 4,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas, después se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (500 ml), después la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE (v/v) = 1/10) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,1 g, 60 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,38 (s, 1H), 7,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,77 - 3,66 (m, 2H), 0,92

- 0,86 (m, 2H), -0,01 (s, 9H).

Etapa 5) 4-(3-(4-yodo-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenoxi)propil)morfolina

- 5 Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (47 mg, 82 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 1, usando 4-yodo-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenol (42,8 mg, 0,117 mmol), *N*-(3-cloropropil) morfolina (21 mg, 0,13 mmol), DMF (10 ml) y carbonato potásico (0,1 g, 0,7 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 494,2 [M+1]⁺.

10 Etapa 6) 4-(3-(4-((4-nitrofenil)etinil)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenoxi)propil)morfolina

- Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (800 mg, 77 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 23, usando 4-(3-(4-yodo-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenoxi)propil)morfolina (1,0 g, 2,03 mmol), 4-nitrofenilacetileno (1,0 g, 6,8 mmol), CuI (80 mg, 0,42 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,15 g, 0,21 mmol), THF (200 ml) y Et₃N (1,5 ml, 11 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 513,3 [M+1]⁺.

Etapa 7) 4-((4-(3-morfolinopropoxi)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)etinil)anilina

- 20 Se preparó el compuesto del título en forma de un aceite (392 mg, 80 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 23, usando 4-(3-(4-((4-nitrofenil)etinil)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenoxi)propil)morfolina (520 mg, 1,014 mmol), un disolvente mezclado de MeOH y H₂O (v/v = 3/1, 80 ml), cloruro de amonio (0,6 g, 10,0 mmol) y hierro en polvo (0,3 g, 5,0 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 483,3 [M+1]⁺.

25 Etapa 8) 5-((4-aminofenil)etinil)-2-(3-morfolinopropoxi)fenol

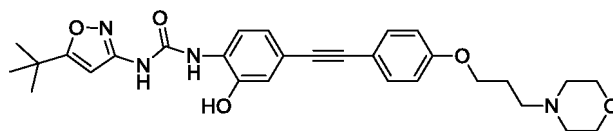
- 4-((4-(3-morfolinopropoxi)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)etinil)anilina (40 mg, 0,083 mmol) se disolvió en un disolvente mezclado de TFA/DCM/MeOH (v/v/v = 1/1/1, 15 ml) en un baño de hielo-agua. La mezcla se agitó durante 30 minutos en el baño de hielo y agua, después se calentó lentamente a ta y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se secó completamente para dar el compuesto del título en forma de un aceite (16,4 mg, 90 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 353,2 [M+1]⁺.

35 Etapa 9) 1-(5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((3-hidroxi-4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etinil)fenil)urea

- Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (28 mg, 66 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 21, usando 5-((4-aminofenil)etinil)-2-(3-morfolinopropoxi)fenol (29 mg, 0,082 mmol), THF (20 ml), (5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (50 mg, 0,192 mmol), DMAP (10 mg, 0,08 mmol) y Et₃N (0,5 ml, 4 mmol). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 519,3 [M+1]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,57 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,47 (dd, *J* = 21,7, 7,6 Hz, 3H), 6,92 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,58 (m, 4H), 2,46 (m, 2H), 2,38 (m, 4H), 1,89 (m, 2H), 1,30 (s, 8H).

Ejemplo 87

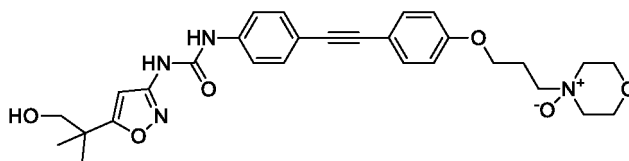
45 **1-(5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)-3-(2-hidroxi-4-((4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etinil)fenil)urea**



- 50 Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (135 mg, 50 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 79, usando 2-amino-5-yodofenol (122 mg, 0,52 mmol), CuI (0,02 g, 0,1 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,04 g, 0,054 mmol), 4-(3-(4-etinilfenoxi)propil)morfolina (0,20 g, 0,77 mmol), THF (20 ml), trietilamina (0,4 ml), (5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (0,14 g, 0,54 mmol) y DMAP (20 mg). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 519,3 [M+1]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,32 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 4H), 6,47 (s, 1H), 4,05 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,63 - 3,49 (m, 4H), 2,41 (dd, *J* = 17,8, 10,6 Hz, 6H), 1,94 - 1,79 (m, 2H), 1,30 (s, 9H).

Ejemplo 88

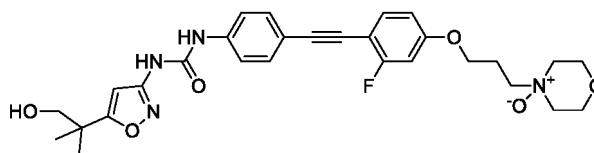
60 **4-óxido de 4-(3-(4-((4-(3-(5-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)ureido)fenil)etinil)fenoxi)propil)morfolina**



Se preparó el compuesto del título mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 82, usando 1-(5-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)-3-(4-((4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)fenil)urea (200 mg, 0,39 mmol), diclorometano (30 ml) y MCPBA (86 mg, 0,5 mmol) y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 50/7) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (125 mg, 60 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 535,3 [M+1]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,82 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 7,47 (dt, *J* = 11,7, 8,7 Hz, 6H), 6,97 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,97 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,13 (t, *J* = 9,6 Hz, 4H), 3,70 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,97 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 2,30 (dd, *J* = 14,8, 7,1 Hz, 2H), 2,00 (dd, *J* = 14,5, 6,9 Hz, 2H), 1,23 (d, *J* = 4,9 Hz, 6H).

Ejemplo 89

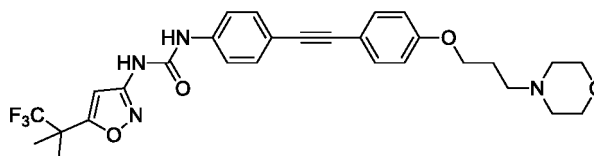
15 **4-óxido de 4-(3-(3-fluoro-4-((4-(3-(5-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)ureido)fenil)etnil)fenoxi)propil)morfolina**



20 Se preparó el compuesto del título mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 82, usando 1-(4-((2-fluoro-4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)fenil)-3-(5-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (300 mg, 0,56 mmol), diclorometano (30 ml) y MCPBA (138 mg, 0,8 mmol) y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 50/7) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (192 mg, 62 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 553,3 [M+1]⁺; y RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9,87 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 7,52 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,98 (dd, *J* = 11,6, 2,2 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,05 - 4,93 (m, 1H), 4,23 - 4,03 (m, 3H), 3,71 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 3,55 - 3,37 (m, 6H), 3,00 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 2,34 - 2,22 (m, 2H), 2,07 - 1,94 (m, 2H), 1,23 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

Ejemplo 90

30 **1-(4-((4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etnil)fenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea**



35 **Etapla 1) 5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo**

A una solución a -78 °C de diisopropilamina (15 ml, 107 mmol) en THF (150 ml) se le añadió n-BuLi (2,4 mol/l, 8 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se añadió una solución de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoato de metilo (3 g, 17,63 mmol) en acetonitrilo (10 ml, 239 mmol) gota a gota lentamente. Una hora más tarde, la mezcla se calentó lentamente a ta y se agitó durante 2 horas. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (300 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE (v/v) = 1/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,53 g, 48 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) *m/z*: 180,1 [M+1]⁺; y RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 3,77 (s, 2H), 1,43 (s, 6H).

Etapla 2) 5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-amina

50 A una mezcla de MeOH en H₂O (10 %, 20 ml) se le añadió 5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (0,2 g, 1,12 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0,11 g, 1,6 mmol) y bicarbonato sódico (0,30 g, 3,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 12 horas y se añadió ácido clorhídrico concentrado (3 ml) gota a gota. La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se ajustó con hidróxido

sódico acuoso a pH 10. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (300 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE (v/v) = 1/2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (80 mg, 37 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 195,1 [M+1]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,81 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 1,55 (s, 6H).

Etapa 3) 5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo

Se preparó el compuesto del título mediante el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 84, usando 5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-amina (0,3 g, 1,55 mmol) en THF (50 ml), carbonato potásico (2,2 g, 16 mmol) y cloroforniato de fenilo (1 ml, 7,97 mmol) en atmósfera de N₂. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE (v/v) = 1/10) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,45 g, 93 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 315,1 [M+1]⁺.

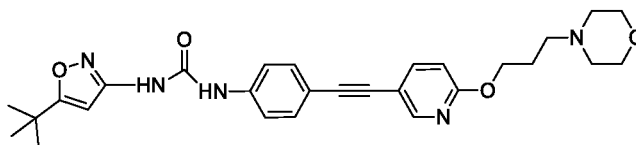
Etapa 4) 1-(4-((4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etil)fenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea

Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco mediante el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 21, usando 5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (0,45 g, 1,43 mmol), 4-((4-(3-morfolinopropoxi)fenil)etil)anilina (0,36 g, 1,1 mmol), DMAP (30 mg, 0,25 mmol), diclorometano (20 ml) y DIPEA (2,5 ml, 15 mmol). El compuesto se caracterizó por los datos espectroscópicos siguientes: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 557,3 [M+1]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,74 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 21,3, 9,1 Hz, 6H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,05 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,66 - 3,50 (m, 4H), 2,47 - 2,26 (m, 6H), 1,97 - 1,79 (m, 2H), 1,56 (s, 6H).

Los siguientes son ejemplos de compuestos no cubiertos por las reivindicaciones:

Ejemplo 17

1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((6-(3-morfolinopropoxi)piridin-3-il)etil)fenil)urea



Etapa 1) 4-(3-((5-yodopiridin-2-il)oxi)propil)morfolina

Se preparó el compuesto del título mediante el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 1, usando 2-hidroxi-5-yodopiridina (5,0 g, 22,62 mmol), DMF (40 ml), carbonato de cesio (11,06 g, 33,93 mmol) y 4-(3-cloropropil)morfolina (4,42 g, 27 mmol) y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 50/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color verde claro (6,5 g, 83 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 349,1 [M+1]⁺.

Etapa 2) 4-((6-(3-morfolinopropoxi)piridin-3-il)etil)anilina

Se preparó el compuesto del título en forma de un sólido viscoso de color pardo (0,35 g, 38 %) mediante el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 1, usando 4-(3-((5-yodopiridin-2-il)oxi)propil)morfolina (1,0 g, 2,87 mmol), 4-etilanilina (0,4 g, 3,44 mmol), CuI (0,05 g), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,2 g) y trietilamina (0,35 g). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 338,2 [M+1]⁺.

Etapa 3) 1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-((6-(3-morfolinopropoxi)piridin-3-il)etil)fenil)urea

A una mezcla de 4-((6-(3-morfolinopropoxi)piridin-3-il)etil)anilina (0,20 g, 0,60 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió 5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (0,19 g, 0,71 mmol) y trietilamina (0,12 g, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 minutos y después se calentó a reflujo durante una noche. Después de completar la reacción controlada por TLC, la mezcla resultante se concentró al vacío para dar un producto en bruto (350 mg) que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (180 mg, 60 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: MS-ESI: (ESI, ion pos.) m/z : 504,3 [M+1]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,58 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,13 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,40 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,94 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,70 - 3,49 (m, 4H), 2,45 - 2,19 (m, 6H), 1,90 - 1,70 (m, 2H), 1,30 (s, 9H).

Ejemplo 37-44

Los siguientes compuestos de los ejemplos 37-44 pueden prepararse usando materiales de partida apropiados de acuerdo con el esquema 2:

5

Ejemplo	Estructura	MS [M+1] ⁺
37		504,25
38		490,24
39		538,20
40	-	-
41		490,24
42		502,24
43		532,25
44		510,22

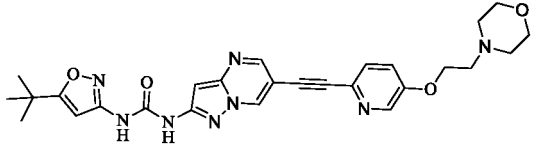
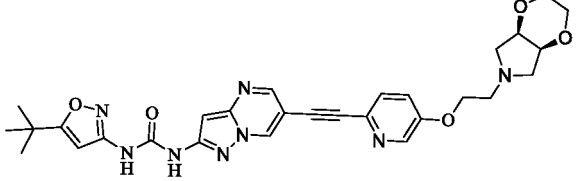
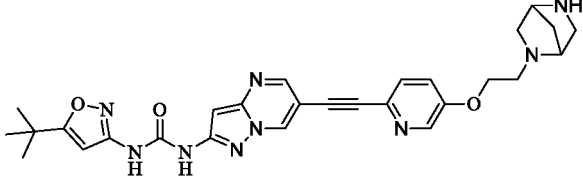
Ejemplos 49-52

Los siguientes compuestos de los ejemplos 49-52 pueden prepararse usando materiales de partida apropiados de acuerdo con el esquema 11:

10

Ejemplo	Estructura	MS [M+1] ⁺
49		545,25

(continuación)

Ejemplo	Estructura	MS [M+1] ⁺
50		531,24
51		573,25
52		542,25

Ensayo de actividad antitumoral *in vitro***5 Ejemplo A: Evaluación de actividad inhibitoria enzimática *in vitro***

Procedimiento de prueba

Los materiales utilizados en el presente documento incluyen HEPES (ácido 2-(4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil)etanosulfónico), Brij-35 (dodecil poliglicol éter), DTT (ditiotretitol), EDTA (ácido etilendiamina tetraacético), EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico humano), HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano), EGFR T790M (mutación T790M del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano), Péptido FAM-P22 (péptido 22 marcado con fluoresceína), ATP (adenosin trifosfato), DMSO (dimetilsulfóxido), Placa de 96 pocillos, Placa de 384 pocillos, estaurosporina, reactivo de recubrimiento n.º 3, etc., todos los cuales están disponibles en el mercado.

1. Preparación de tampón de base de cinasa a 1 × y tampón de parada

(1) el tampón de cinasa a 1 × sin MnCl₂ consistió en HEPES 50 mM, a pH 7,5, Brij-35 al 0,0015 %, MgCl₂ 10 mM y DTT 2 mM. (2) El tampón de parada consistió en HEPES 100 mM, a pH 7,5, Brij-35 al 0,015 %, Reactivo de recubrimiento n.º 3 al 0,2 % y EDTA 50 mM. 2. Preparación de los compuestos para analizar cinasas: los compuestos se diluyeron por dilución en serie.

(1) El compuesto a analizar se diluyó a una concentración con DMSO al 100%, que es 50 veces la concentración final más alta, y 100 µl de la solución del compuesto diluido se transfirieron a un pocillo en una placa de 96 pocillos. (2) El compuesto se diluyó en serie transfiriendo 20 µl de solución original a 60 µl de DMSO al 100 % en el siguiente pocillo y así sucesivamente para obtener 10 concentraciones diferentes. (3) Se añadió DMSO (100 µl, al 100 %) a dos pocillos vacíos como control sin compuesto y un control sin enzima en la misma placa de 96 pocillos. (4) La placa intermedia se preparó transfiriendo 10 µl de cada solución de compuesto de la placa original a una nueva placa de 96 pocillos, y se añadió a cada pocillo de la placa intermedia 90 µl de tampón base de cinasa a 1x, luego la mezcla en la placa intermedia se mezcló durante 10 minutos en un agitador. (5) La placa de ensayo se preparó transfiriendo 5 µl de solución de compuesto desde el pocillo de la placa intermedia de 96 pocillos a una placa de 384 pocillos por duplicado.

3. Reacción de la cinasa

La reacción de la cinasa se realizó de acuerdo con los siguientes procedimientos: (1) se preparó una solución de cinasa a 2,5x añadiendo cinasa a un tampón de base de cinasa a 1x; (2) se preparó una solución de péptido a 2,5x añadiendo péptido marcado con FAM y ATP a un tampón de base de cinasa a 1 ×; (3) se añadió solución de cinasa 2,5 × (10 µl) a cada pocillo de la placa de ensayo de 384 pocillos que contenía 5 µl de compuesto en DMSO al 10 % y luego la placa de ensayo se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos; (4) se añadió solución de péptido a 2,5 × (10 µl) a cada pocillo de la placa de ensayo de 384 pocillos. (5) se añadió tampón de parada (25 µl) para detener la reacción de la cinasa después de la incubación a 28 °C durante un periodo de tiempo específico.

4. Medición de datos: los datos se leyeron y se recolectaron.

5. Ajuste de curva

- (1) Los datos de conversión se recolectaron y se convirtieron a valores de inhibición con la siguiente fórmula: porcentaje de inhibición = (máx-conversión) / (máx-mín) * 100, en donde "máx" significa el valor de control sin compuesto, "conversión" representa el valor de la muestra, y "mín" significa el valor del control sin enzima. (2) Los datos se ajustaron en XLfit para obtener valores de CI₅₀.

Los valores de CI₅₀ de los compuestos desvelados en el presente documento en la inhibición de la cinasa FLT3 se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Actividad inhibidora enzimática *in vitro* de los compuestos de la invención

Ejemplo n.º	FLT3 (CI ₅₀ , nM)	Ejemplo n.º	FLT3 (CI ₅₀ , nM)
1	115	12	28
2	75	13	23
3	62	14	72
4	39	15	102
5	189	20	110
6	94	21	41
8	61	24	160
11	169	25	84

Conclusión: De la Tabla 2 se demostró que, los compuestos de la invención presentaban buenas actividades inhibidoras enzimáticas *in vitro*.

Ejemplo B: Evaluación de la actividad inhibitoria de la citología *in vitro*

Procedimiento de prueba

La condición del ensayo celular se mostró a continuación:

Nombre de la célula	Células/pocillo	Tiempo de incubación (h)	Medio completo
MV-4-11	15000	72	IMDM + FBS al 10 %

1. Sembrado de células:

- a. Se preparó un medio completo y se mezcló bien. b. Se recuperó la célula y se seleccionaron líneas celulares de aproximadamente dos generaciones en buenas condiciones de crecimiento. c. Los matraces de cultivo celular se retiraron de la incubadora, y se comprobó el nombre de la célula marcado en las botellas, el tipo de medio de cultivo y el álgebra celular. d. La suspensión celular se pipeteó en un tubo de centrifuga y se centrifugó a 800-1000 rpm durante 3-5 minutos. e. Se aspiró el sobrenadante celular del tubo de centrifuga. f. Se añadió un volumen apropiado de medio de cultivo al tubo de centrifuga, y las células se resuspendieron mediante un pipeteo uniforme. g. Se usó el citómetro Vi-Cell XR para el recuento. h. La suspensión celular se ajustó a la concentración apropiada. i. La suspensión celular se añadió a la pared inferior de la placa blanca de 96 pocillos, a 100 microlitros / pocillo. Se marcó detalladamente el nombre de las células, el tipo de densidad y la fecha de la placa y la placa de cultivo se colocó en una incubadora con CO₂ durante toda la noche.

2. Preparación y adición de los compuestos de prueba

- i) Preparación de compuesto de prueba diluyendo a 10 concentraciones con DMSO: en primer lugar, la solución madre del compuesto de prueba se preparó disolviendo un compuesto pesado en DMSO a una concentración de 10 mM, y después se diluyó a la concentración de 4 mM, que luego se diluyó a la concentración de 0,4 mM utilizada como la concentración más alta para la prueba con DMSO. La concentración más alta fue seguida secuencialmente por dilución 3 veces para un total de 10 concentraciones. La estaurosporina fue el fármaco de control positivo. ii) Adición de compuestos de prueba: a. Se añadieron 0,5 µl del compuesto de prueba preparado anteriormente en la placa del compuesto a la placa de cultivo celular que se había incubado durante la noche. Después, la placa de cultivo se incubó en una incubadora a 37 °C durante 72 horas.

3. Detección y Análisis

- a. 72 horas después del tratamiento del compuesto, se observaron células bajo una morfología de microscopio invertido, y el estado de crecimiento celular en el pocillo de control DMSO fue normal, no hubo contaminación. b. La placa de cultivo celular se puso en equilibrio a temperatura ambiente durante 30 minutos. c. El reactivo de detección

de viabilidad celular a 100 µl/pocillo se puso en una placa de cultivo. d. La mezcla en la placa de cultivo se mezcló dos minutos en la máquina de placa de vibración para inducir la lisis celular. e. La placa de 96 pocillos se colocó durante 10 minutos a temperatura ambiente, haciendo que tenga señal luminiscente estable. f. Se pegó una película base blanca en el fondo de la placa de cultivo, y la placa se probó usando Flexstation3 (relacionado con: luz, tiempo de integración 500 ms). g. Los resultados experimentales se registraron y se analizaron.

Tabla 3. Actividad inhibitoria de citología de los compuestos de la invención *in vitro*

Ejemplo n.º	MV4-11 (CI50, nM)	Ejemplo n.º	MV4-11 (CI50, nM)
4	5,2	81	4,7
6	3,1	82	3,0
7	3,2	83	2,3
8	3,4	84	2,1
12	1,6	85	1,6
13	2,4	86	0,9
14	11,43	87	25,5
17	11,65	88	1,8
19	13,8	89	4,8
21	2,8		

10 Conclusión: De la tabla 3 se demostró que, los compuestos de la invención presentaron buenas actividades inhibitorias en la proliferación celular de **MV-4-11**.

Ejemplo B: Evaluación de la actividad farmacocinética

Procedimiento de prueba

15

1. Preparación de las soluciones de compuestos de prueba

Las soluciones del compuesto de prueba se prepararon usando cantidades apropiadas de DMSO al 5 %, KolliphorHS15 al 5 % y solución salina al 90 % para disolver cada compuesto por completo.

20

2. Experimento con animales

Se dividieron aleatoriamente ratas macho SD de 140-190 g en dos grupos. A un grupo se le administró por vía intravenosa una dosis de 1,0 o 2,0 mg/kg, y al otro grupo se le administró por vía oral una dosis de 5,0 mg/kg. Para la administración intravenosa, se recogieron muestras de sangre de la vena caudal en los puntos temporales de 0,0833, 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0 y 24 h después de la administración del fármaco (el punto temporal de la administración del fármaco se estableció como 0 h); y para administración oral, se recogieron muestras de sangre de la vena caudal en los puntos temporales de 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0 y 24 h después de la administración del fármaco (el punto temporal de la administración del fármaco se estableció como 0 h). El intervalo apropiado de la curva estándar se estableció de acuerdo con la concentración de la muestra, y las concentraciones del compuesto de prueba en la muestra de plasma se midieron por análisis de LC-MS/MS. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por un método no compartimental utilizando el programa informático WinNonLin 6.3 basado en curvas de concentración de fármaco-tiempo.

35

3. Resultados

Tabla 4 Parámetros farmacocinéticos de los compuestos de la invención

Ejemplo n.º	Vía	Dosis (mg/kg)	T _{1/2} (h)	T _{máx} (h)	V _{ss} (l/kg)	C _{máx} (ng/ml)	ABC _{último} (h*ng/ml)	^{abc} inf (h*ng/ml)	F(%)
4	iv	2	6,23	0,08	1,83	2693,33	6566,69	6936,01	69,29
	po	5	5,86	2,67	/	1366,67	11345,94	12015,34	
9	iv	1	1,7	0,083	1,62	793	1330	1390	115,78
	po	5	2,85	2,67	/	1090	8010	8030	
24	iv	1	4,51	0,083	1,69	1340	2130	2160	63,61
	po	5	3,9	4	/	862	6770	6870	

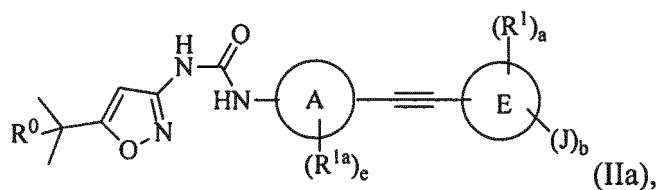
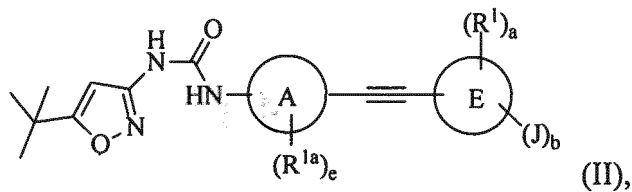
Nota: "/" hace referencia al valor no determinado.

40 Conclusión: De la tabla 4 se demostró que, los compuestos de la invención tenían buenas actividades farmacocinéticas, tales como tener buenas absorciones, altos niveles de exposición y altas biodisponibilidades.

REIVINDICACIONES

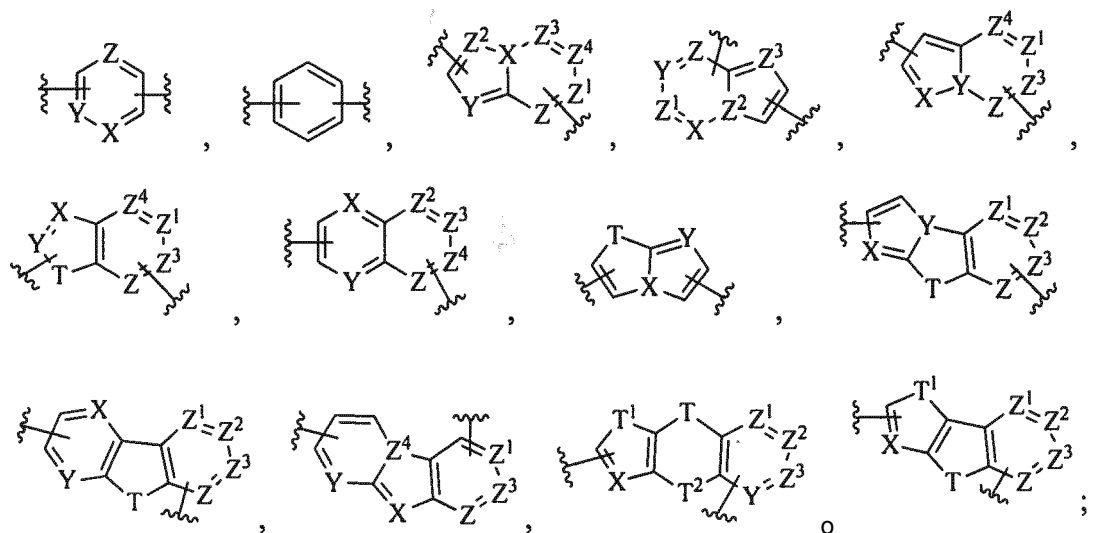
1. Un compuesto que tiene la fórmula (II) o la fórmula (IIa) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

5



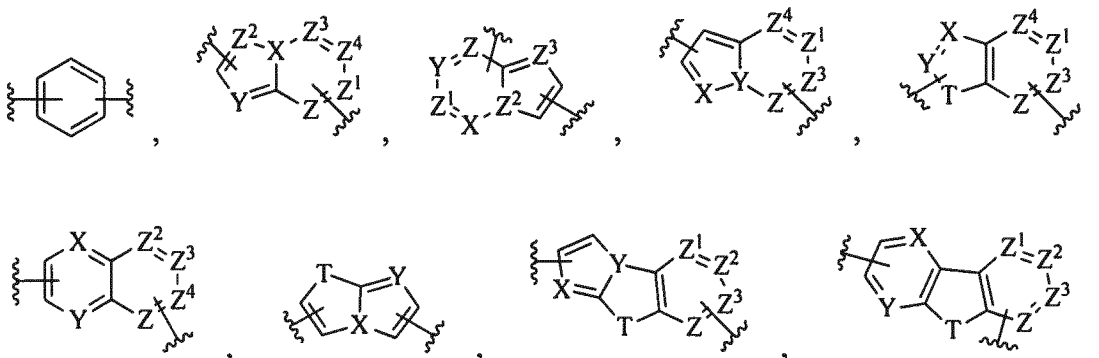
en donde R° es alquilo C₂₋₃, trifluorometilo, fluorometilo, difluorometilo o hidroximetilo; y el anillo A es una de las subfórmulas siguientes:

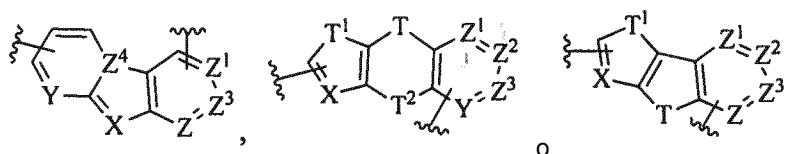
10



y el anillo E es una de las subfórmulas siguientes:

20



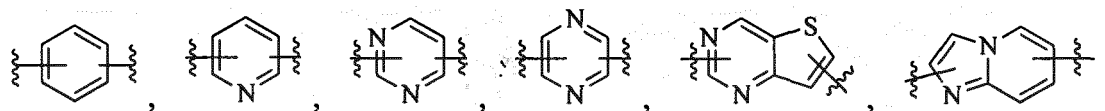


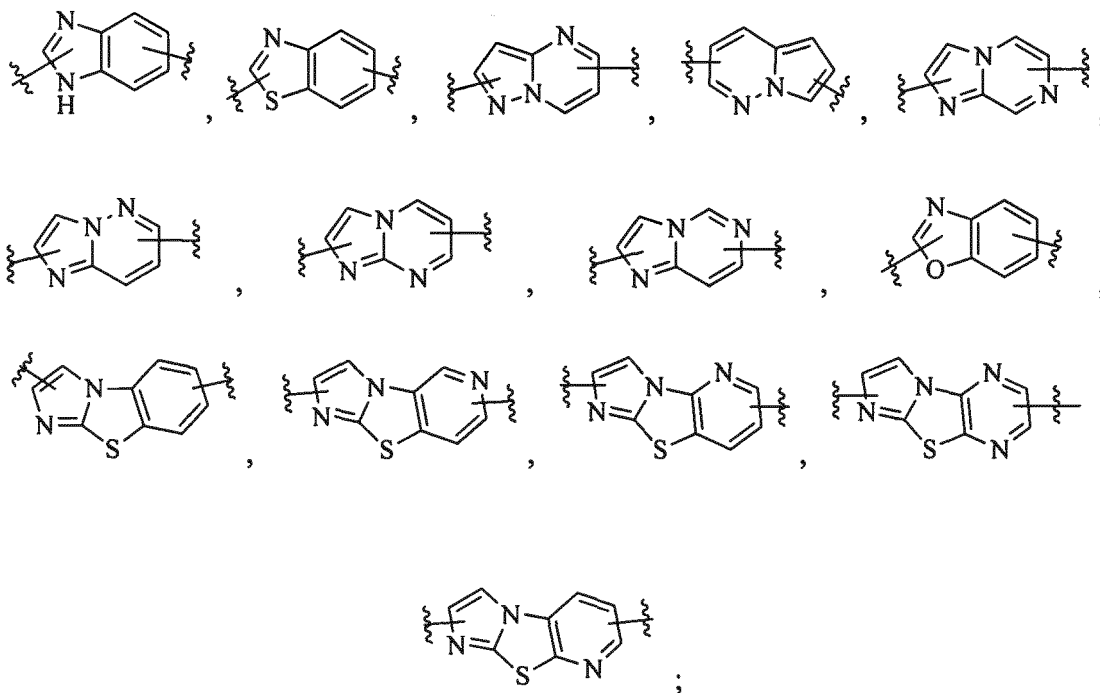
en donde

- 5 cada X, Y, Z, Z¹, Z², Z³ y Z⁴ es independientemente N o CH;
 cada T, T¹ y T² es independientemente -O-, -S-, -N(R⁴)- o -CH₂-; y
 cada R¹ y R^{1a} es independientemente H, F, Cl, Br, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, alquilo C₁₋₄,
 haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilamino C₁₋₄, heterociclilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o
 hidroxialquilo C₁₋₄;
 10 cada J es -G-(CH₂)_n-R²;
 cada G es independientemente -O-, -S(=O)_t-, -S-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=S)-, -C(=S)-N(R⁴)- o -(CH₂)_n-C(=O)-;
 cada R² es independientemente -NR³R^{3a}, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilalquilo, heterociclilo, alquil-
 S(=O)_t-, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, aminoalcoxi, haloalcoxi, alcóxialquilo, alquilo, alcoxi, alquilaminohaloalcoxi,
 alquilaminoalcoxi, arilalcoxi, arilalquilamino, heteroarilalcoxi, heteroarilalquilamino, heterociclilalquilamino,
 15 heterociclilalquilarilo, heterociclilalquilheteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilamino, heterociclilalcoxi, carbociclilalcoxi,
 carbociclilalquilamino, ariloxialcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroariloxialcoxi, heterocicliloxialcoxi,
 carbocicliloxialcoxi, heterocicliloxi, bicicliloxi condensado, biciclilalquilo condensado, heterobiciclilalquilo
 condensado, heterobicicliloxi condensado, heterobiciclilamino condensado, heterobiciclilalcoxi condensado,
 20 heterobiciclilalquilamino condensado, heterobicicliloxialcoxi condensado, heterobicicliloxialquilamino condensado,
 espiro heterobiciclilalquilo, espiro heterobiciclilalcoxi, heterobiciclilalquilo puenteado, heterobicicliloxi puenteado,
 heterobiciclilalcoxi puenteado, heterobiciclilalquilamino puenteado, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo,
 heterobiciclilo puenteado, espiro heterobiciclilo o heterobiciclilo puenteado;
 cada R³ y R^{3a} es independientemente alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o
 hidroxialquilo C₁₋₄;
 25 cada R⁴ es independientemente H, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o
 hidroxialquilo C₁₋₄;
 cada a y e es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;
 cada n y b es independientemente 1, 2, 3 o 4; y
 cada t es independientemente 0, 1 o 2;
 30 en donde opcionalmente cada arilo, -(CH₂)_n-C(=O)-, alquil-S(=O)_t-, hidroxialquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo,
 heteroarilo, heterociclilo, heterobiciclilo puenteado, espiro heterobiciclilo, heterobiciclilo condensado, alquilo, alcoxi,
 alcóxialquilo, haloalquilo, alquilamino, hidroxialcoxi, aminoalcoxi, haloalcoxi, cicloalquilalquilo, heterociclilalquilo,
 alquilaminohaloalcoxi, alquilaminoalcoxi, arilalcoxi, arilalquilamino, heteroarilalcoxi, heteroarilalquilamino,
 35 heterociclilalquilamino, heterociclilalquilarilo, heterociclilalquilheteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilamino,
 heterociclilalcoxi, carbociclilalcoxi, carbociclilalquilamino, ariloxialcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroariloxialcoxi,
 heterocicliloxialcoxi, carbocicliloxialcoxi, heterocicliloxi, bicicliloxi condensado, biciclilalquilo condensado,
 heterobiciclilalquilo condensado, heterobicicliloxi condensado, heterobiciclilamino condensado, heterobiciclilalcoxi
 condensado, heterobiciclilalquilamino condensado, heterobicicliloxialcoxi condensado, heterobicicliloxialquilamino
 condensado, espiro heterobiciclilalquilo, espiro heterobiciclilalcoxi, heterobiciclilalquilo puenteado, heterobicicliloxi
 40 puenteado, heterobiciclilalcoxi puenteado, heterobiciclilalquilamino puenteado y cicloalquilo descrito en R¹, R^{1a}, R²,
 R³, R^{3a}, A, E, J y/o G está independientemente sustituidos con uno o más R^{2a} que son iguales o diferentes, y donde
 cada R^{2a} es independientemente H, F, Cl, Br, I, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄,
 di(alquil C₁₋₄)amino, hidroxilo, ciano, nitro, -C(=O)-NH₂, carboxi, -S(=O)_tO-H, -OS(=O)_t-H, -S(=O)_tNH₂, triazolilo,
 45 tetrazolilo, -(CR^{3b}R^{3c})_n-NH₂, amino, oxo (=O), alquil C₁₋₄-C(=O)-, bencilo, fenilo, alquil C₁₋₆-S(=O)_t-, alcoxi C₁₋₆-
 alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₄-C(=O)-NH-, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ o alquiltio C₁₋₄; y cada R^{3b} y R^{3c} es
 independientemente H, F, Cl, Br, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi
 C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₄.

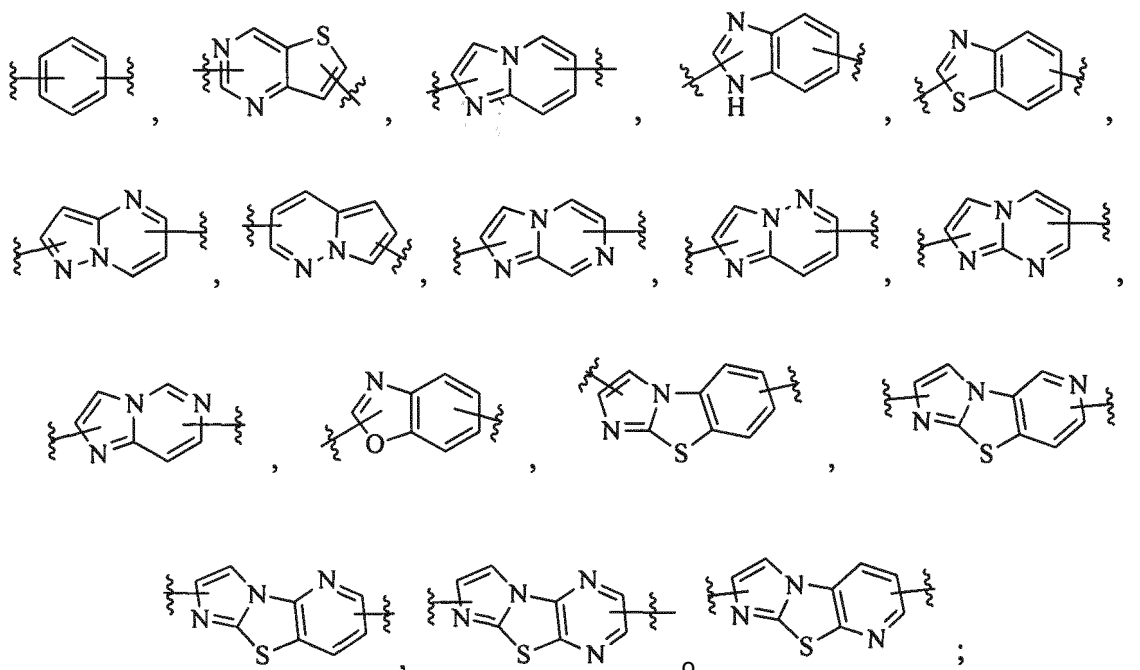
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo A es una de las subfórmulas siguientes:

50





y el anillo E es una de las subfórmulas siguientes:



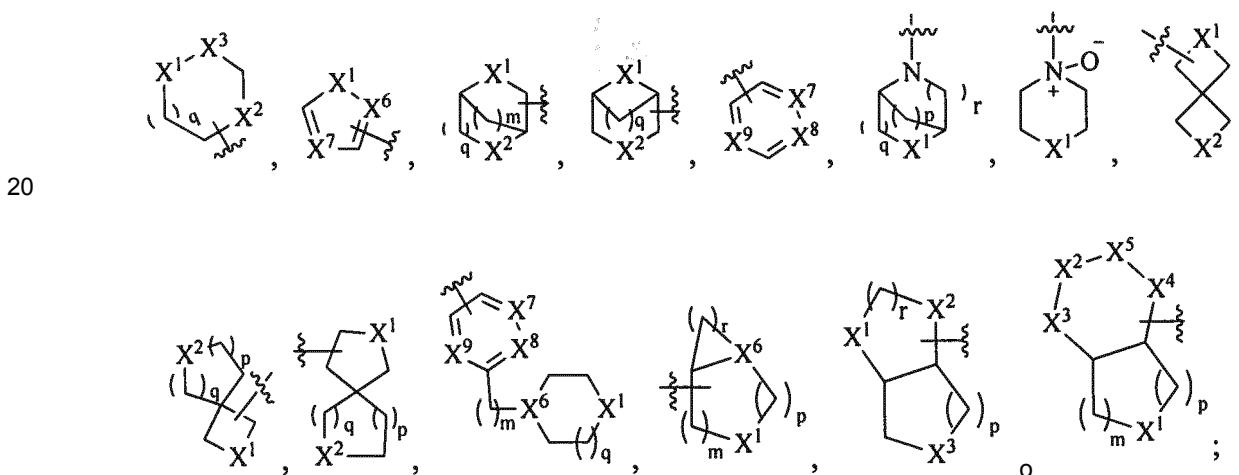
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30

y
cada R¹ y R^{1a} es independientemente H, F, Cl, Br, trifluorometilo, cloroetilo, trifluoroetilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, dimetilamino, metilamino, dietilamino, etilamino, hidoxi, ciano, nitro, metoxi, etoxi, propoxi, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, heterociclilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₄.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde,
cada R² es independientemente -NR³R^{3a}, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterociclil C₂₋₁₀-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₆-S(=O)₁, hidroxialquilo C₁₋₄, hidroxialcoxi C₁₋₄, aminoalcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄-haloalcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₄, aril C₆₋₁₀-alquilamino C₁₋₄, heteroaril C₁₋₉-alcoxi C₁₋₄, heteroaril C₁₋₉-alquilamino C₁₋₄, heterociclil C₂₋₁₀-alquilamino C₁₋₄, heterociclil C₂₋₁₀-alquil C₁₋₄-arilo C₆₋₁₀, heterociclil C₂₋₁₀-alquil C₁₋₄-heteroarilo C₁₋₉, cicloalquiloxi C₃₋₁₀, cicloalquilamino

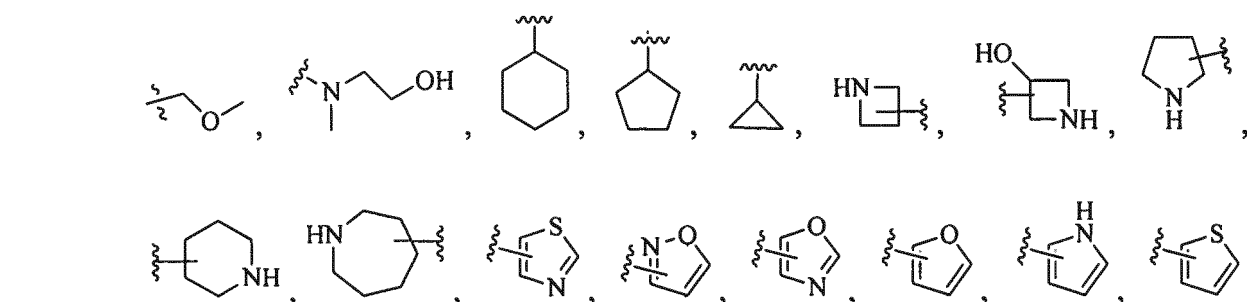
C₃₋₁₀, heterociclil C₂₋₁₀-alcoxi C₁₋₄, carbociclil C₃₋₁₀-alcoxi C₁₋₄, carbociclil C₃₋₁₀-alquilamino C₁₋₄, ariloxi C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₄, ariloxi C₆₋₁₀, heteroariloxi C₁₋₉, heteroariloxi C₁₋₉-alcoxi C₁₋₄, heterociclioxi C₂₋₁₀-alcoxi C₁₋₄, carbociclioxi C₃₋₁₀-alcoxi C₁₋₄, heterociclioxi C₂₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroaril C₁₋₉-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₁₋₉, heterocicli C₂₋₁₀, biciclioxi C₆₋₁₂ condensado, bicicli C₆₋₁₂ condensado-alquilo C₁₋₆, heterobicicli C₅₋₁₂ condensado-alquilo C₁₋₆, heterobiciclioxi C₅₋₁₂ condensado, heterobicicliamino C₅₋₁₂ condensado, heterobicicli C₅₋₁₂ condensado-alcoxi C₁₋₆, heterobicicli C₅₋₁₂ condensado-alquilamino C₁₋₆, heterobiciclioxi C₅₋₁₂ condensado-alcoxi C₁₋₆, heterobiciclioxi C₅₋₁₂ condensado-alquilamino C₁₋₆, espiro heterobicicli C₅₋₁₂-alquilo C₁₋₆, espiro heterobicicli C₅₋₁₂-alcoxi C₁₋₆, heterobicicli C₅₋₁₂ puenteado-alquilo C₁₋₆, heterobiciclioxi C₅₋₁₂ puenteado, heterobicicli C₅₋₁₂ puenteado-alcoxi C₁₋₆, heterobicicli C₅₋₁₂ puenteado-alquilamino C₁₋₆, heterobicicli C₅₋₁₂ puenteado, espiro heterobicicli C₅₋₁₂ o heterobicicli C₅₋₁₂ condensado y en donde cada R² está independientemente sustituido con uno o más R^{2a} que son iguales o diferentes; y cada R³ y R^{3a} es independientemente alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₄.

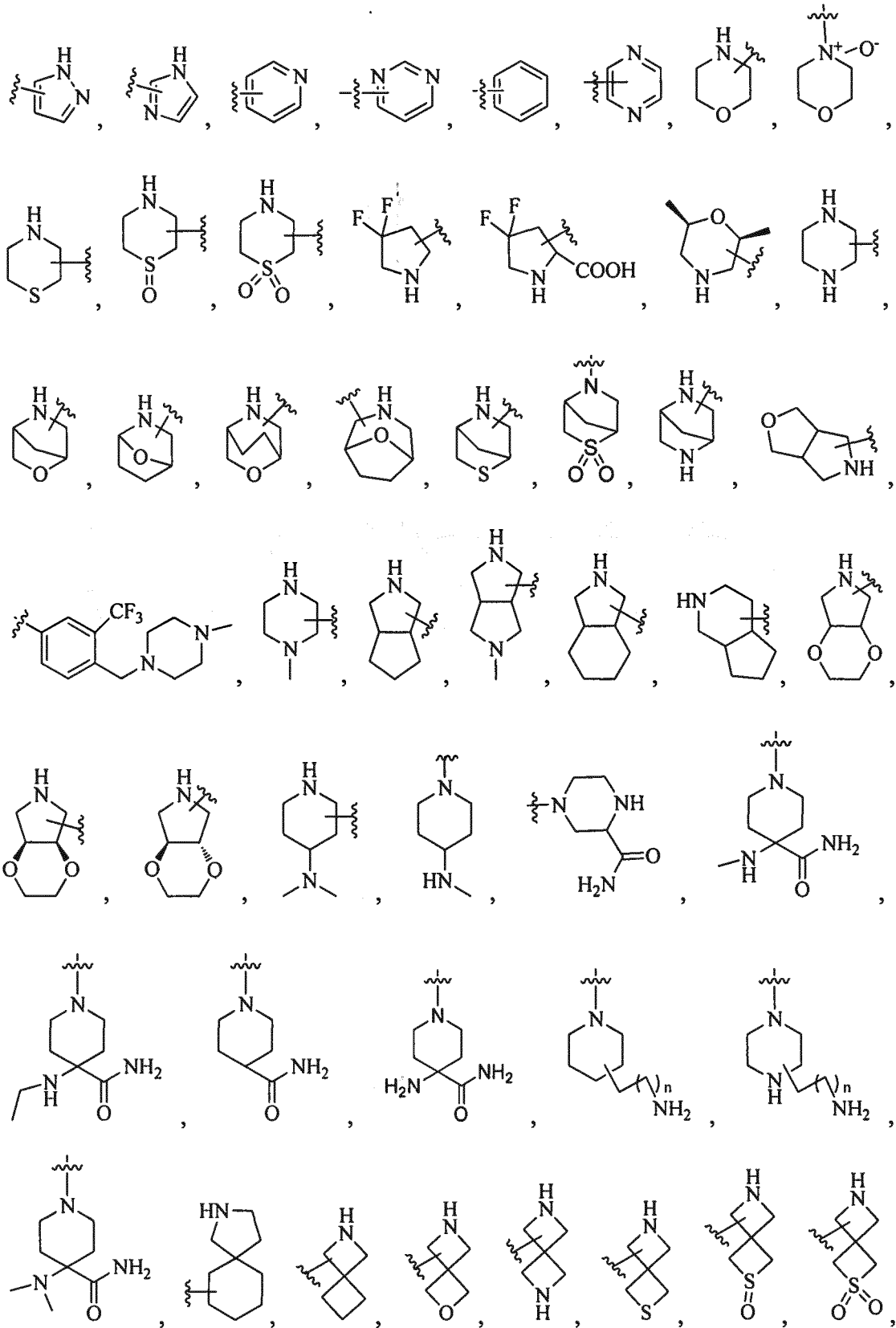
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, cada R² es independientemente -NR³R^{3a}, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ o hidroxialquilo C₁₋₄ o cada R² es independientemente una de las subfórmulas siguientes:

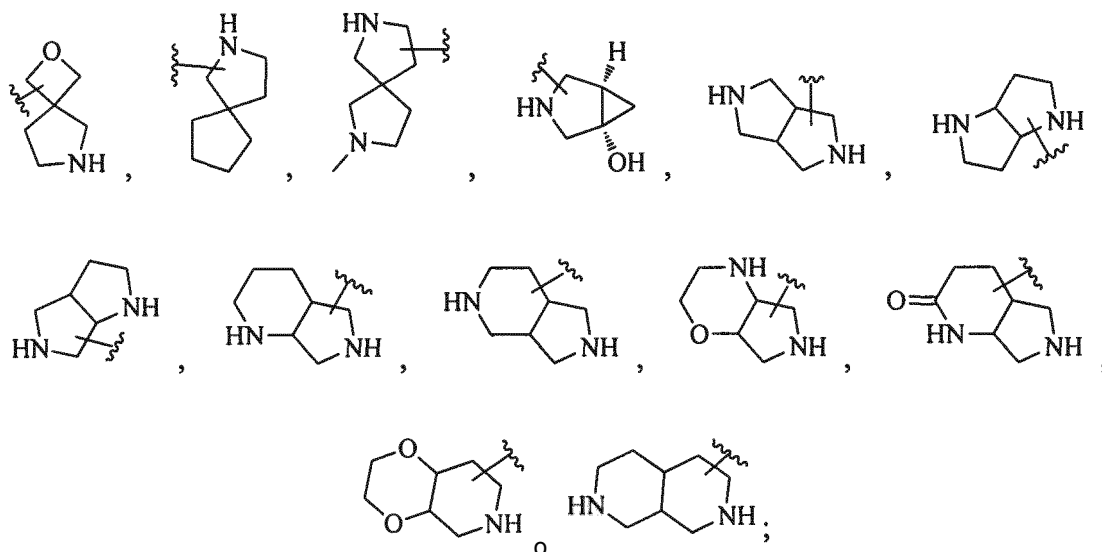


en donde cada X⁶, X⁷, X⁸ y X⁹ es independientemente N o CH; cada X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es independientemente -(C(R^{4b})₂)_m-, -C(=O)-, -O-, -N(R^{4a})- o -S(=O)_r; cada q, m, p y r es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; cada t es independientemente 0, 1 o 2; en donde cada R² está independientemente sustituido con uno o más R^{2a} que son iguales o diferentes; cada R^{4a} es independientemente H, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₄; y cada R^{4b} es independientemente H, F, Cl, Br, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, -(CR^{3b}R^{3c})_n-NH₂, -C(=O)-NH₂, heterocicloalquilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₄.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde, cada R² es independientemente una de las subfórmulas siguientes:





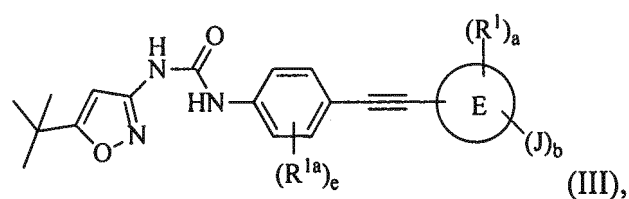


5

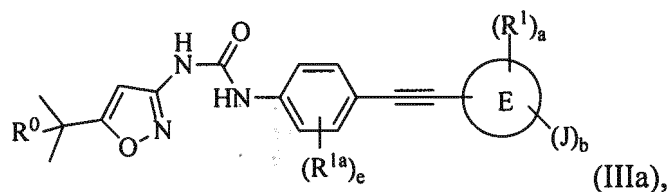
cada R^3 y R^{3a} es independientemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, heterocicloalquilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} o hidroxialquilo C_{1-4} ;
 cada R^4 y R^{4a} es independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, heterocicloalquilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} o hidroxialquilo C_{1-4} ;
 cada R^{4b} es independientemente H, F, Cl, Br, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, trifluorometilo, metoxi, alquilamino C_{1-4} , $-(CR^{3b}R^{3c})_n-NH_2$, $-C(=O)-NH_2$, heterocicloalquilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} o hidroxialquilo C_{1-4} ;
 en donde cada subfórmula representada por R^2 está independientemente sustituida con uno o más R^{2a} que son iguales o diferentes; y
 cada R^{2a} es independientemente H, F, Cl, Br, I, trifluorometilo, cloroetilo, trifluoroetilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, dimetilamino, metilamino, dietilamino, etilamino, hidroxilo, ciano, nitro, $-C(=O)-NH_2$, carboxi, $-S(=O)_t-O-H$, $-OS(=O)_t-H$, $-S(=O)_tNH_2$, triazolilo, tetrazolilo, $-(CH_2)_n-NH_2$, $-(CH_2)_3-NH_2$, $-(CH(CF_3))_n-NH_2$, $-(CH_2)_2-NH_2$, oxo ($=O$), metil- $C(=O)-$, etil- $C(=O)-$, propil- $C(=O)-$, bencilo o fenilo.

20

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene las fórmulas (III) o (IIIa) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



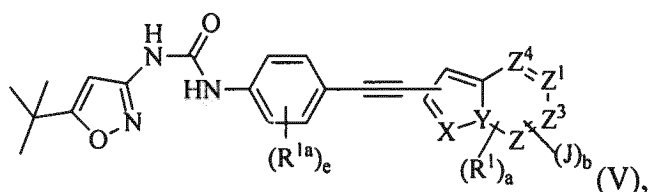
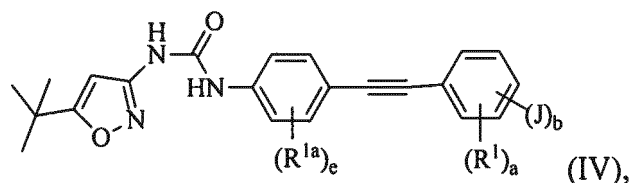
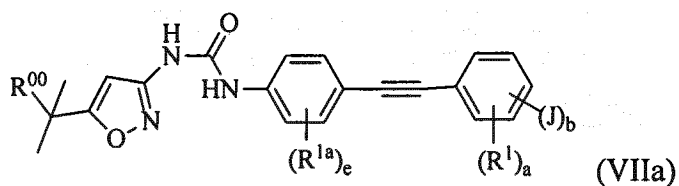
25



30

en donde R^0 es alquilo C_{2-3} , trifluorometilo, fluorometilo, difluorometilo o hidroximetilo.

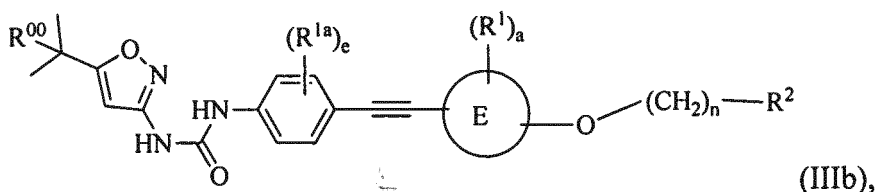
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula (VIIa), (IV) o (V) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



5

en donde R⁰⁰ es alquilo C₁₋₃, trifluorometilo, fluorometilo, difluorometilo o hidroximetilo; cada uno de X, Y, Z, Z¹, Z³ y Z⁴ es independientemente N o CH.

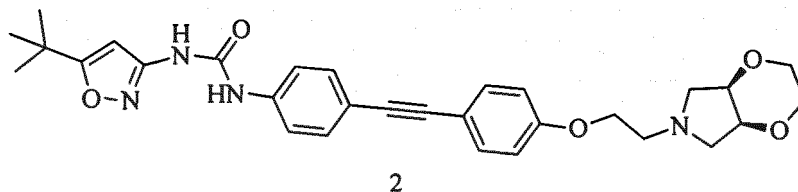
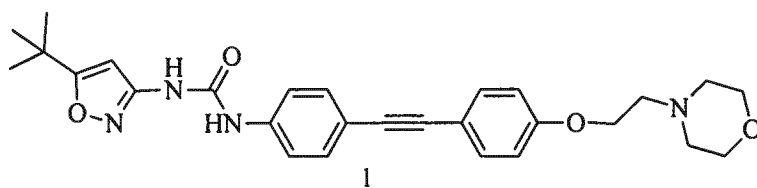
- 10 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula (IIIb) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



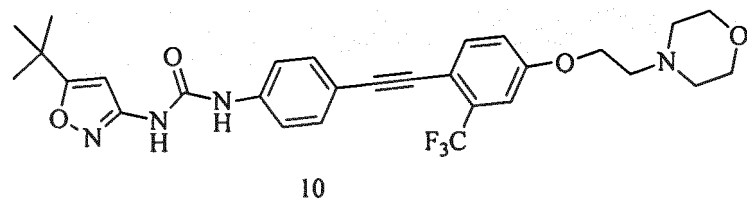
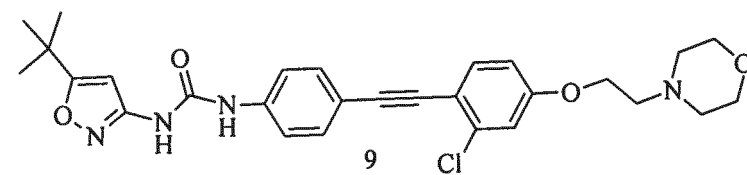
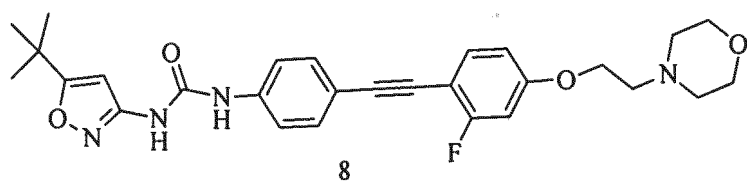
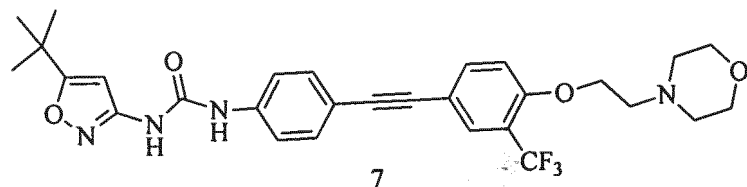
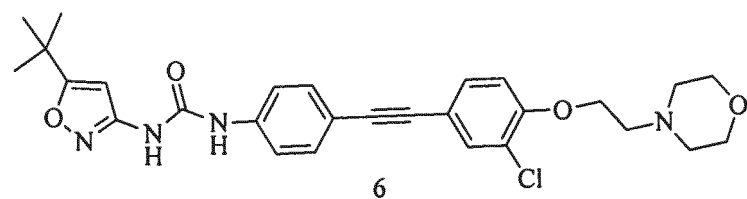
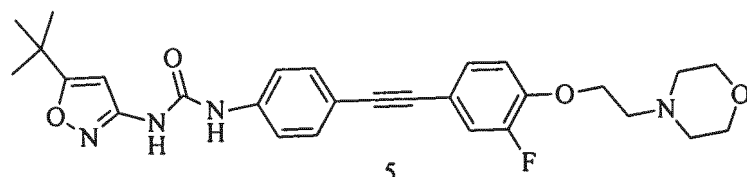
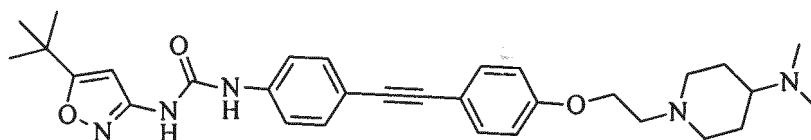
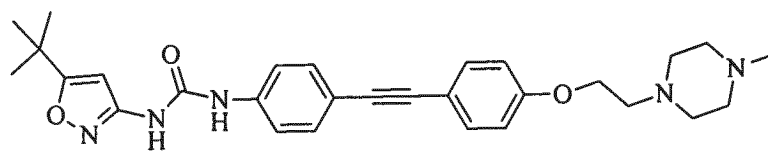
15

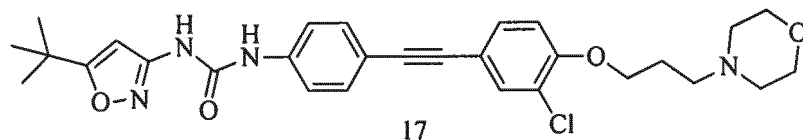
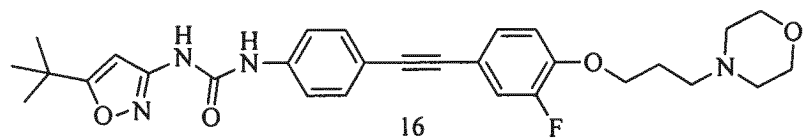
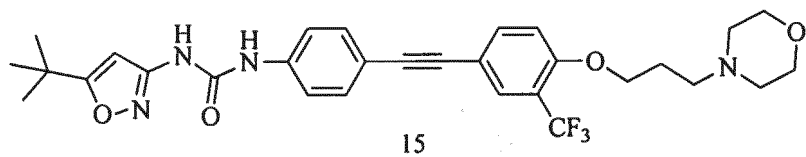
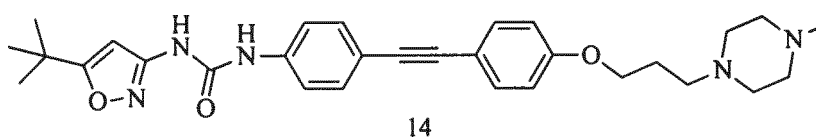
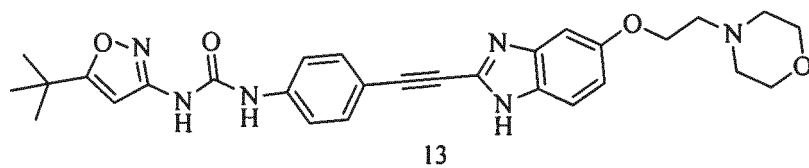
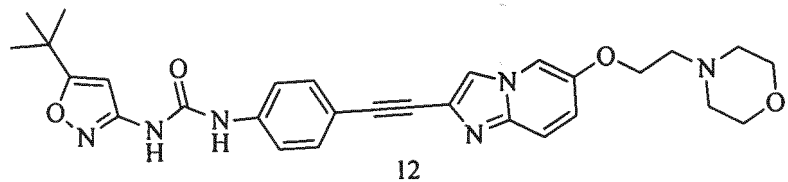
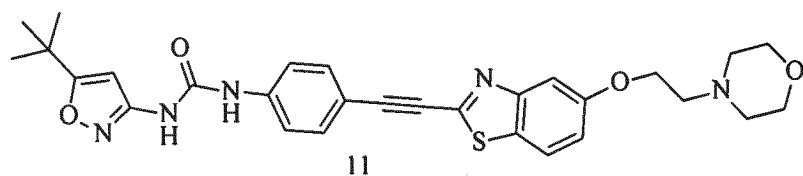
en donde R⁰⁰ es alquilo C₁₋₃, trifluorometilo, fluorometilo, difluorometilo o hidroximetilo.

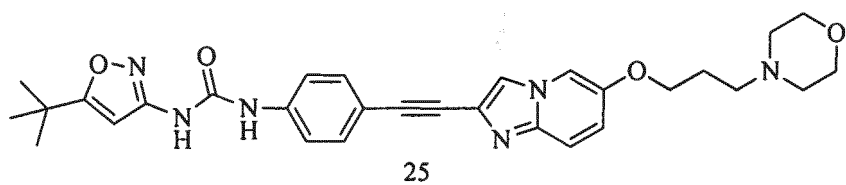
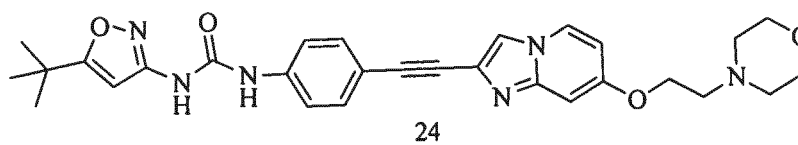
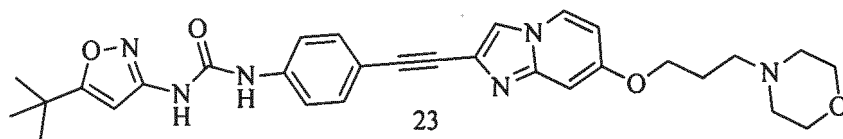
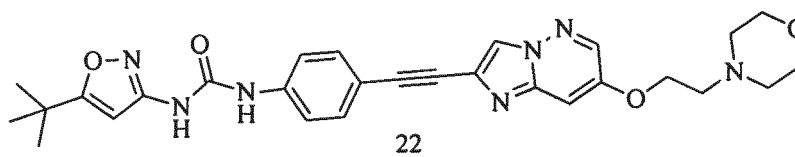
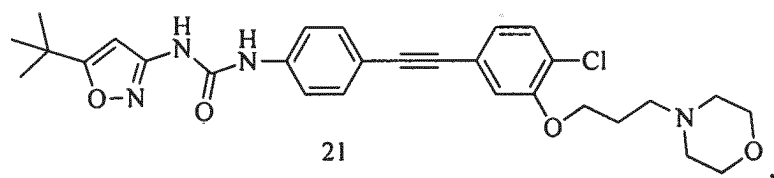
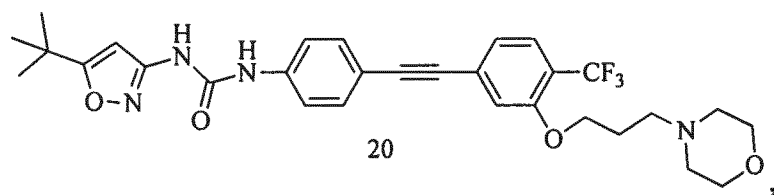
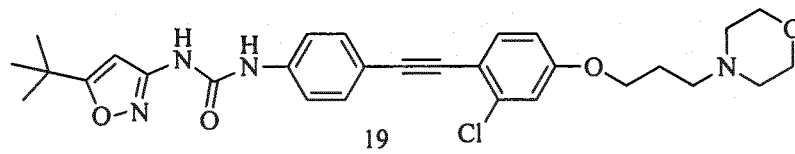
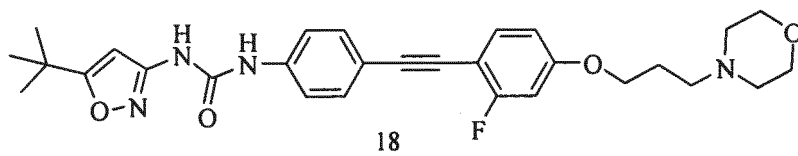
- 20 9. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene una de las estructuras siguientes o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

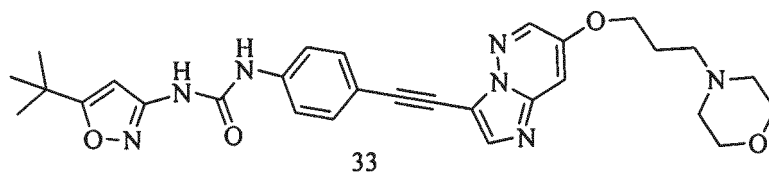
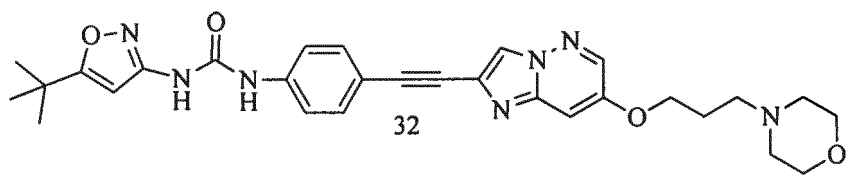
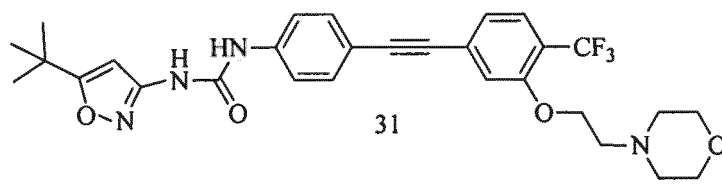
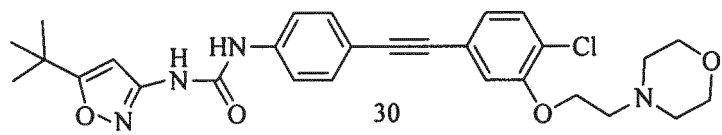
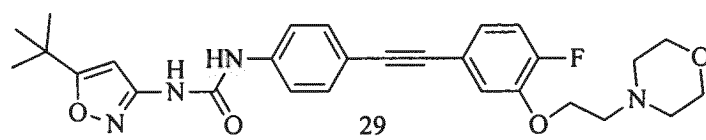
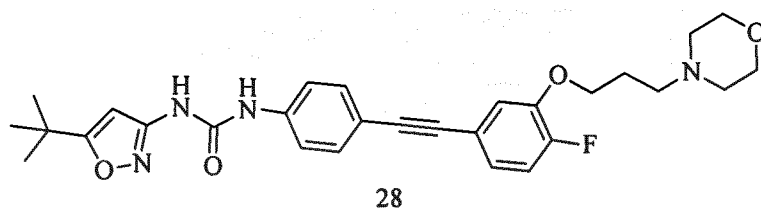
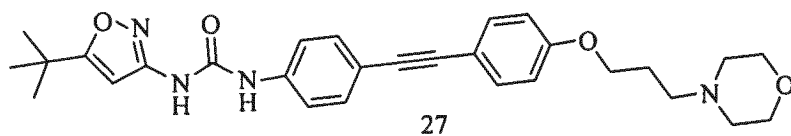
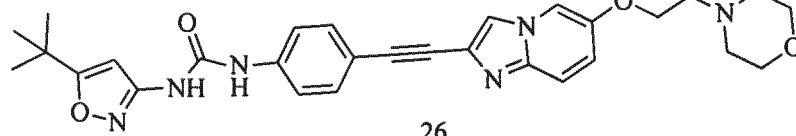


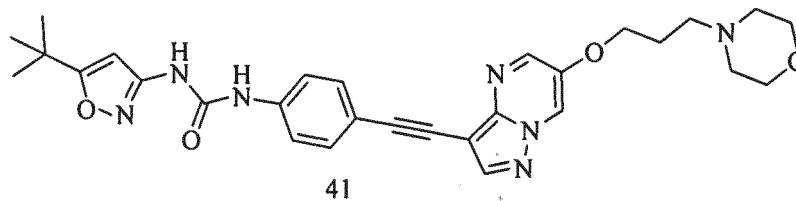
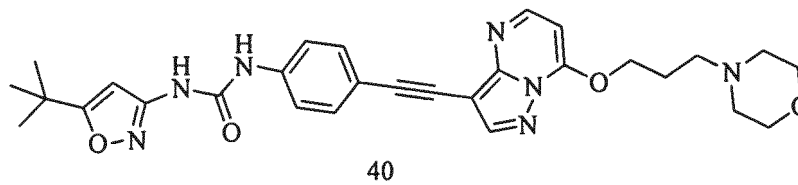
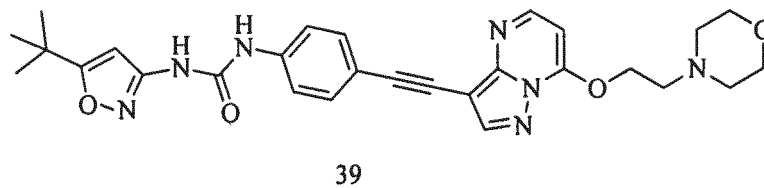
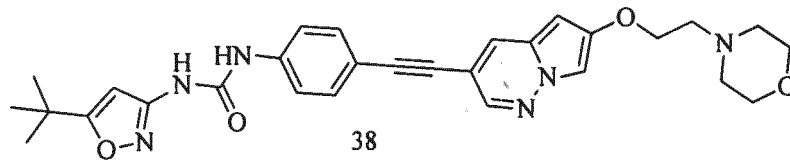
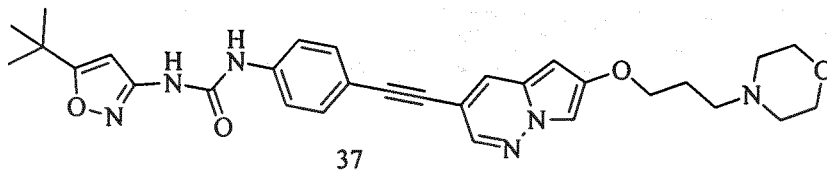
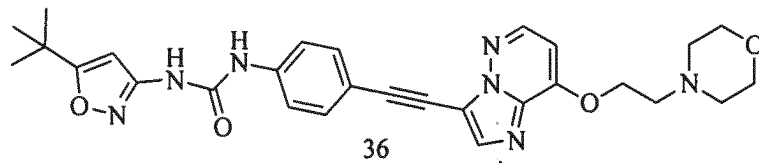
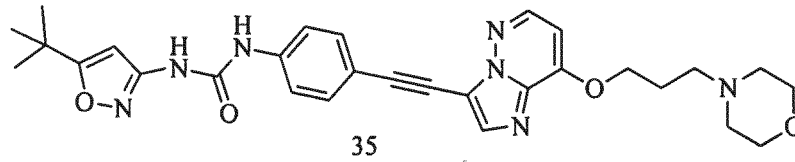
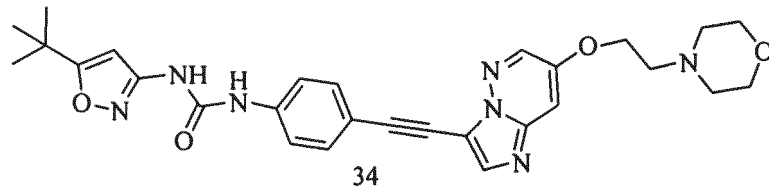
25

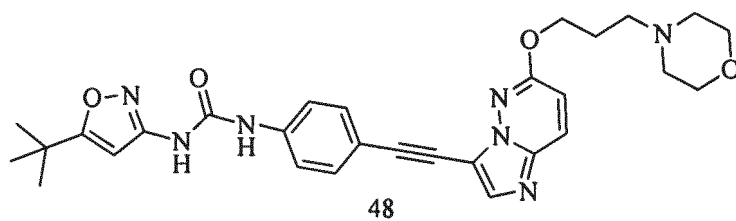
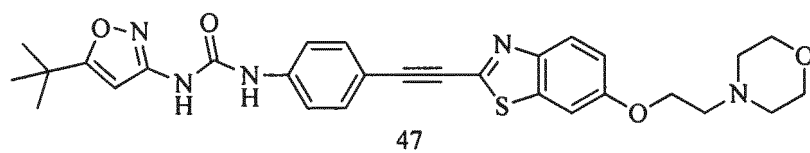
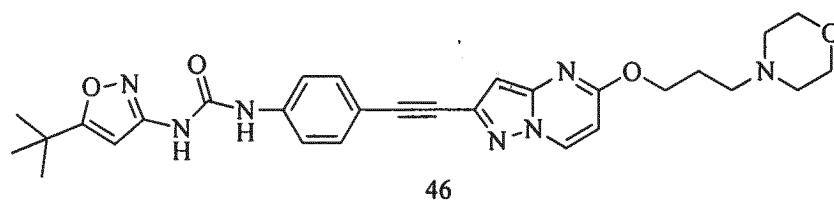
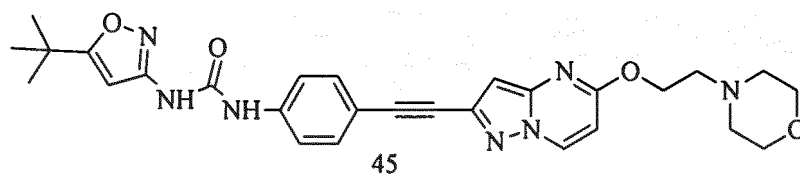
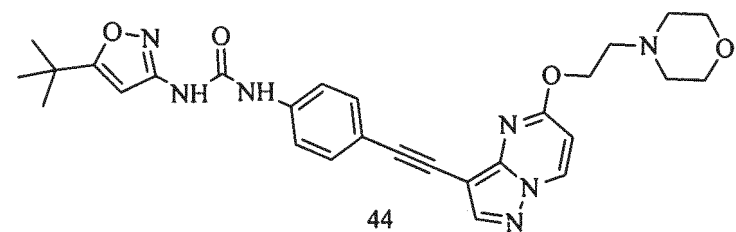
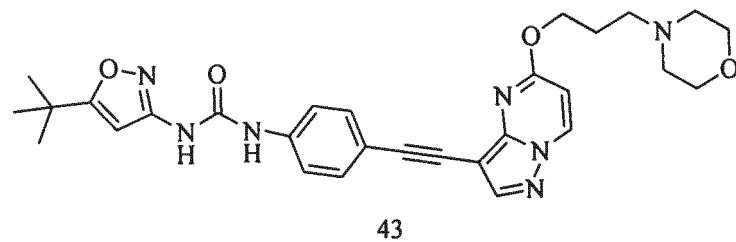
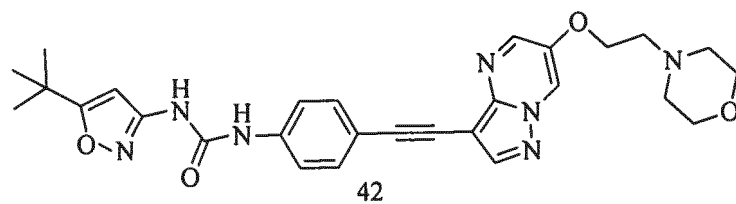


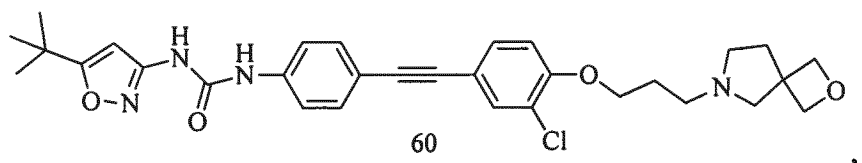
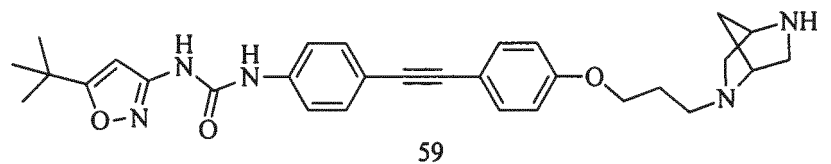
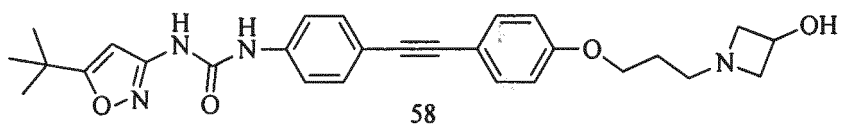
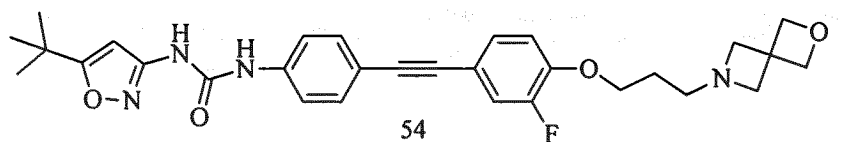
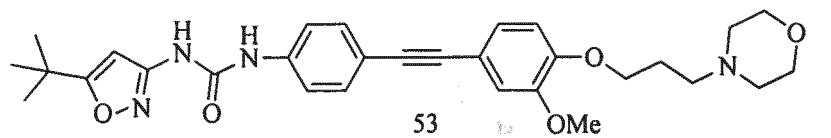
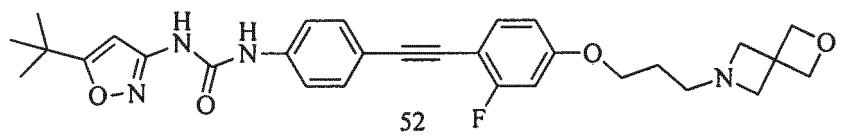
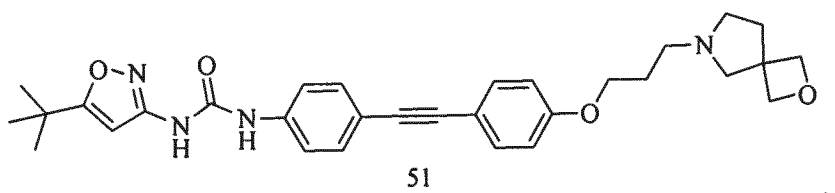
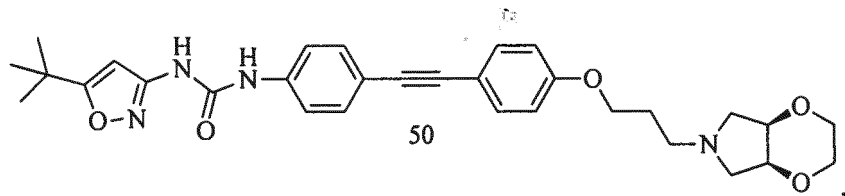
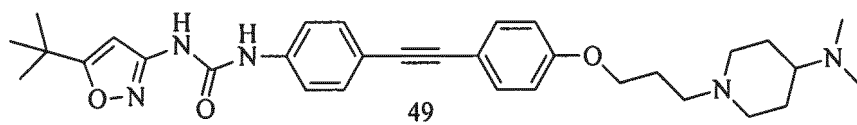


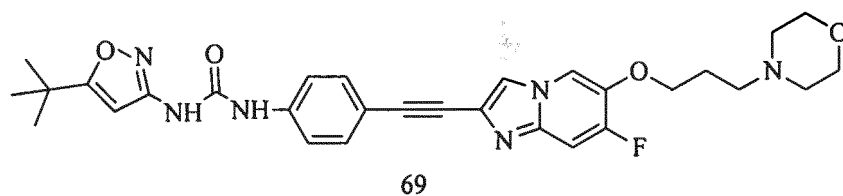
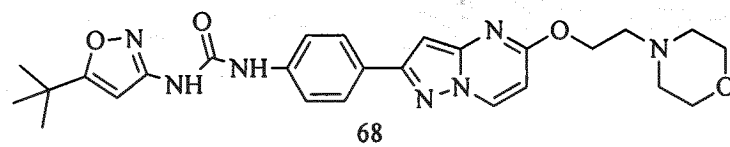
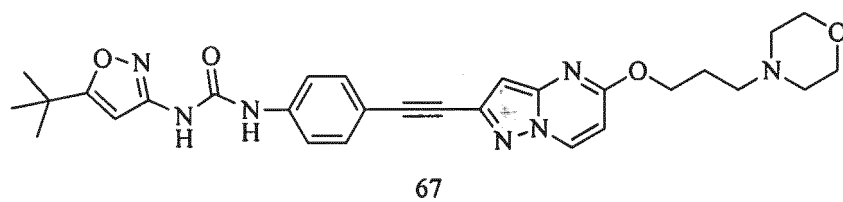
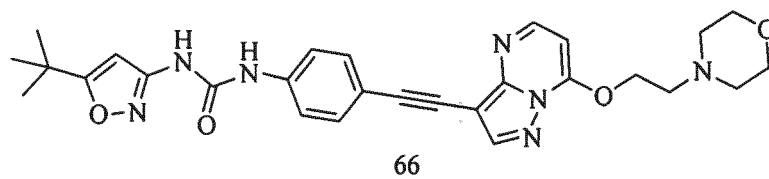
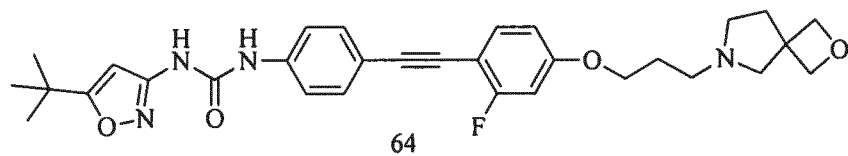
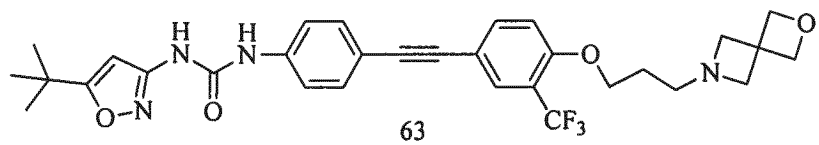
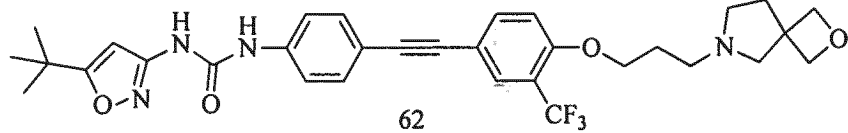
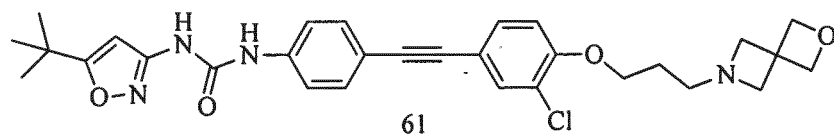


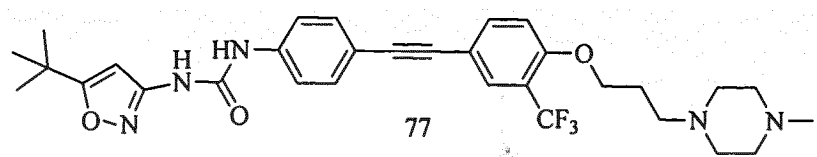
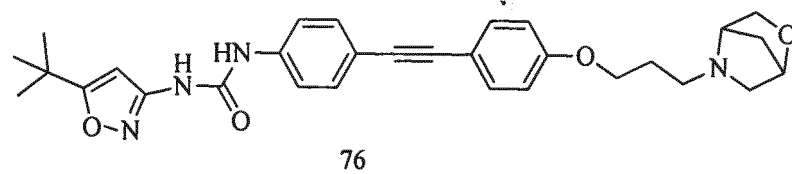
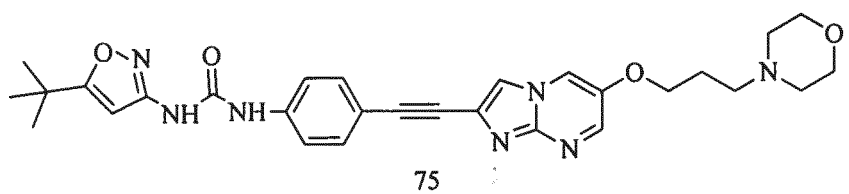
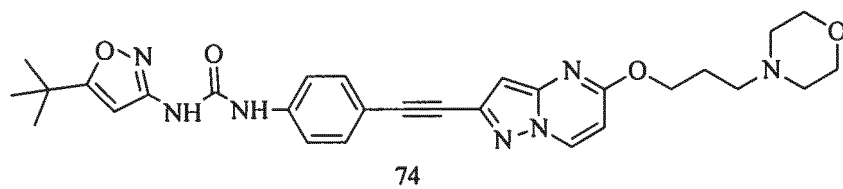
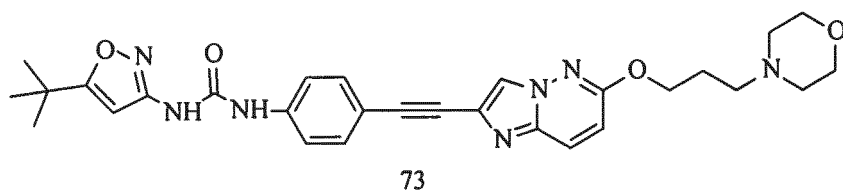
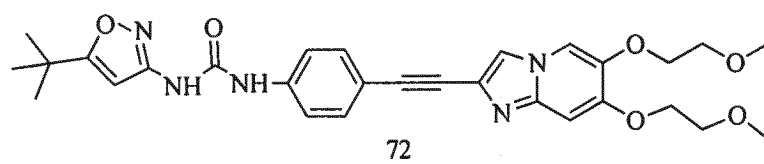
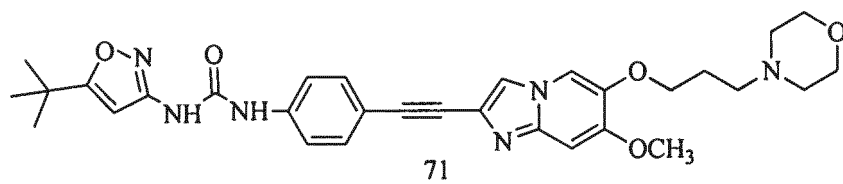
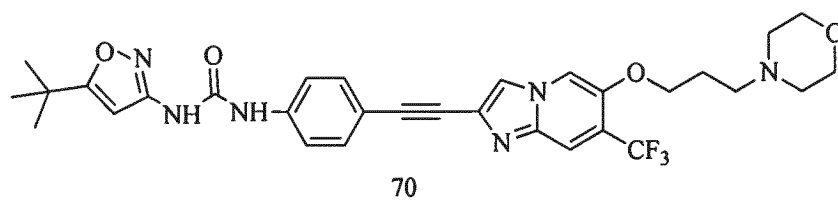


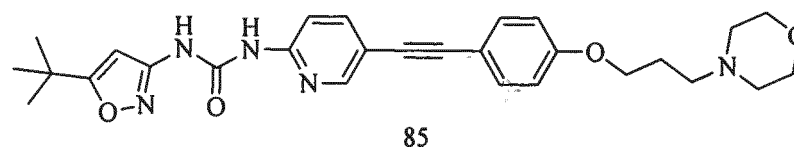
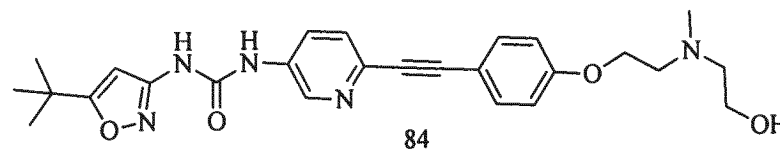
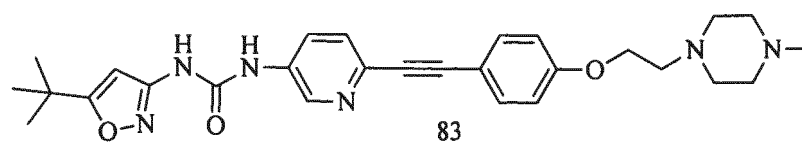
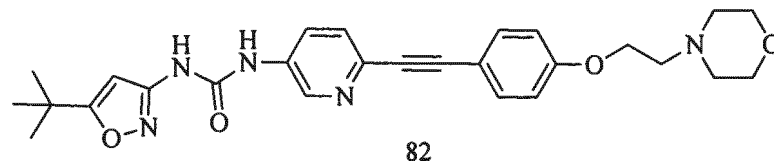
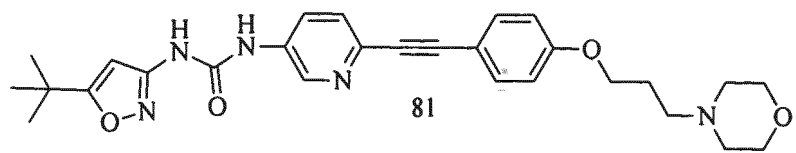
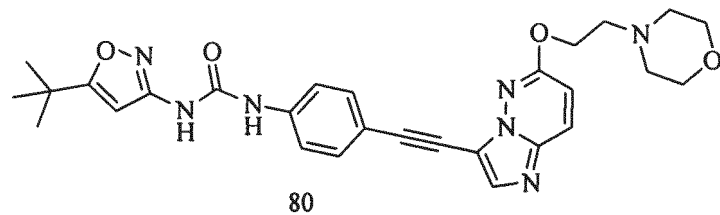
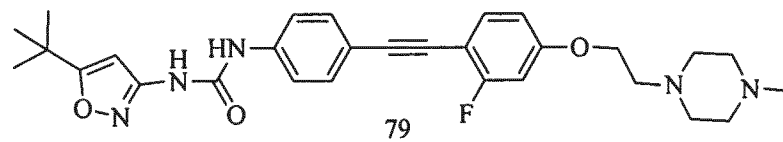
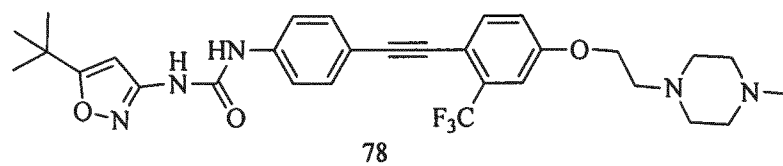


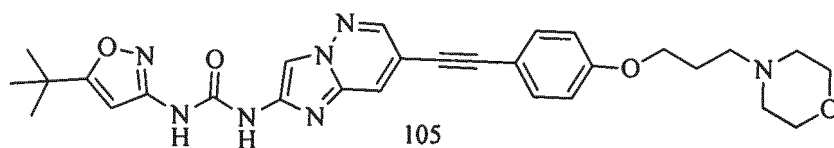
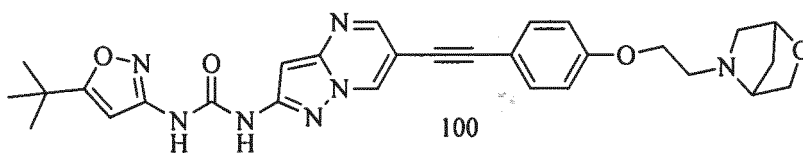
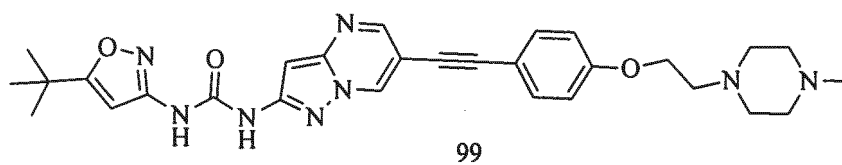
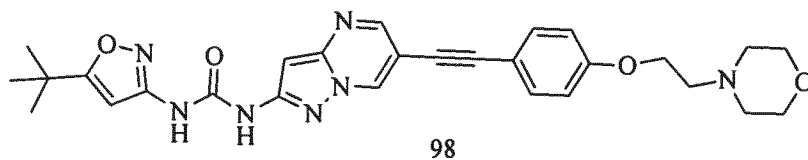
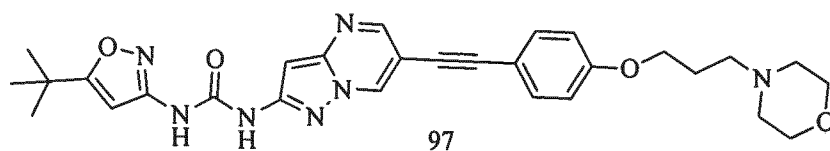
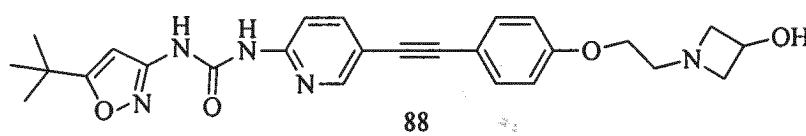
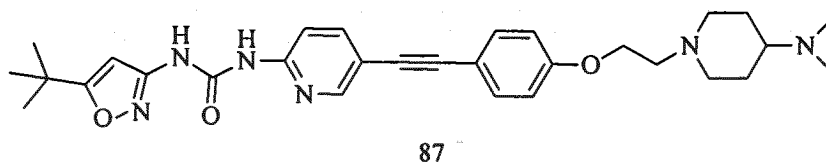
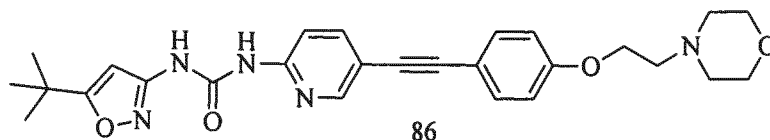


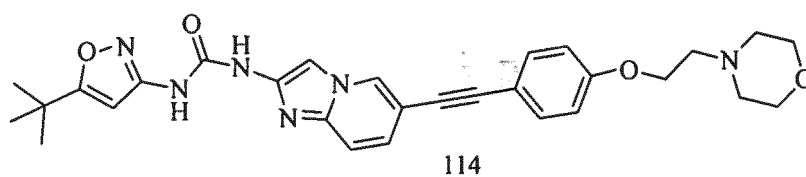
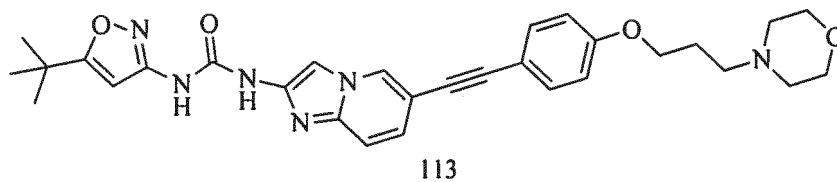
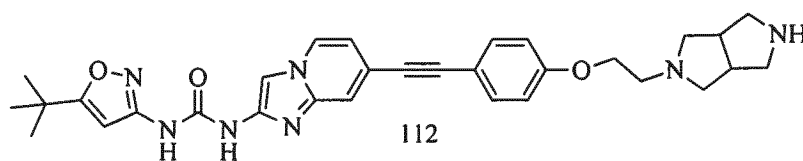
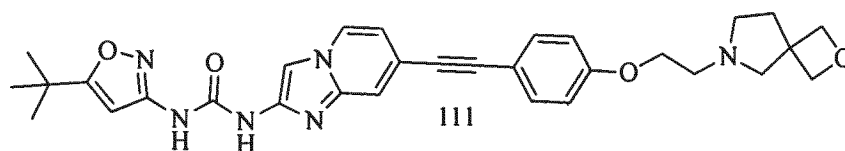
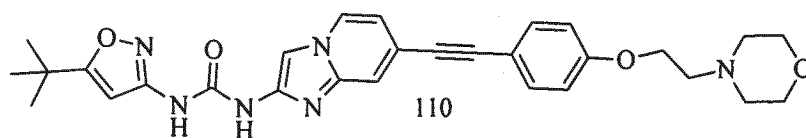
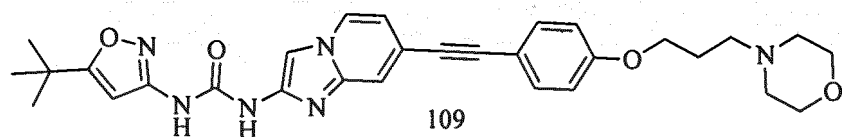
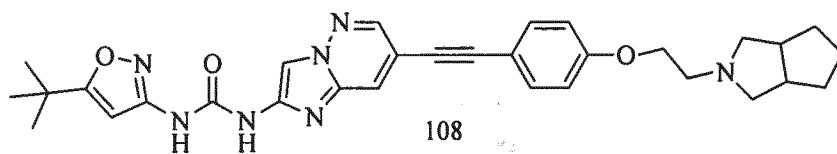
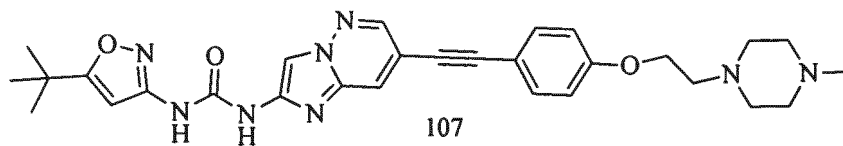
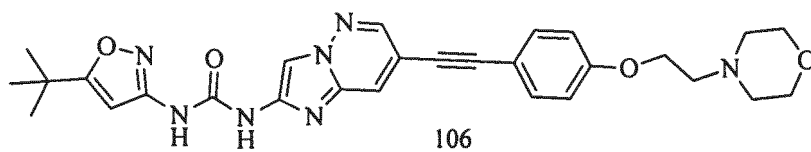


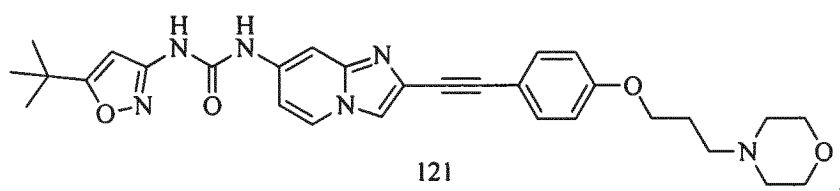
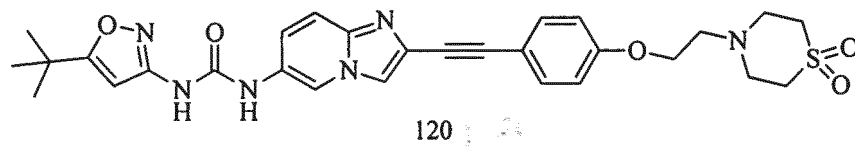
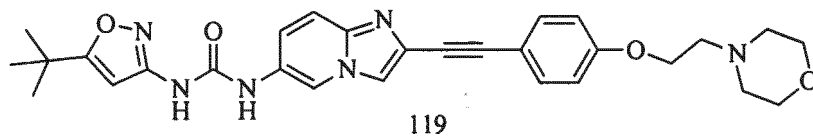
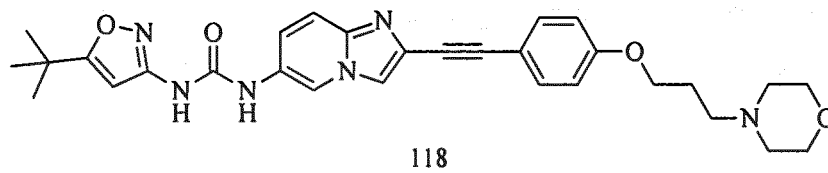
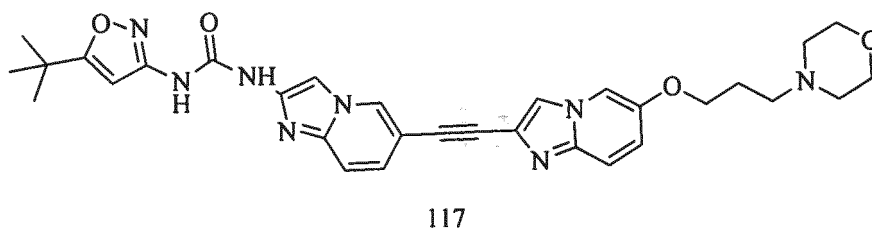
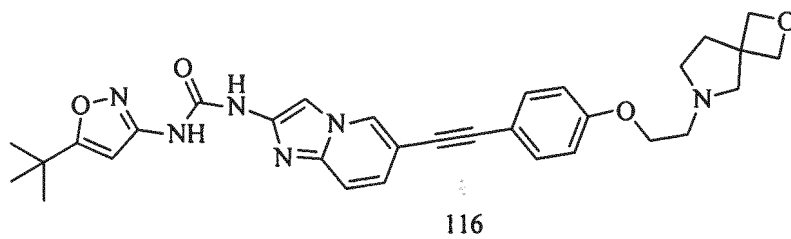
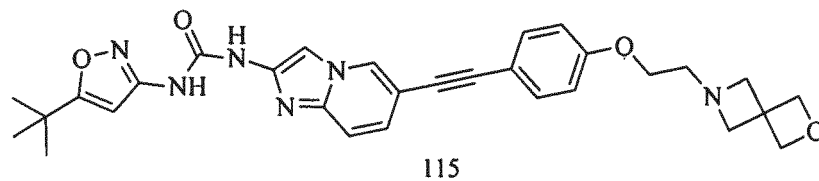


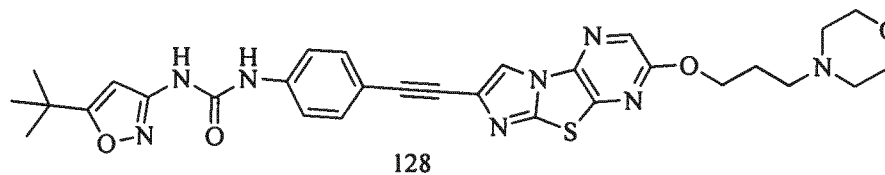
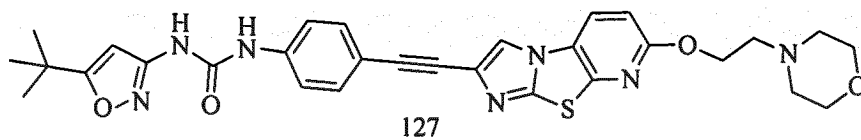
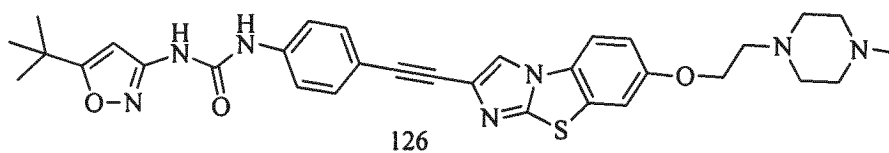
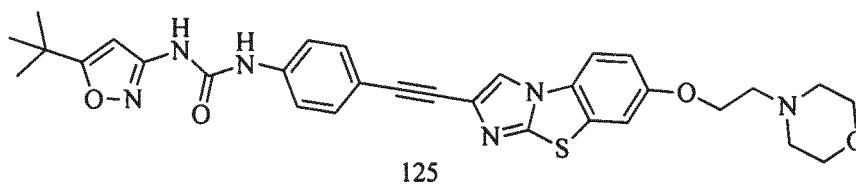
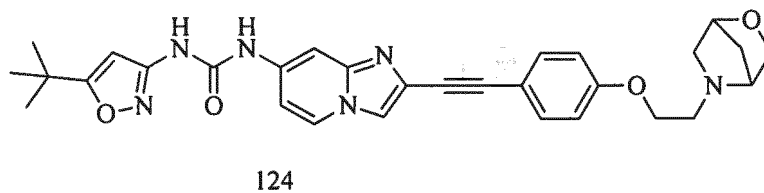
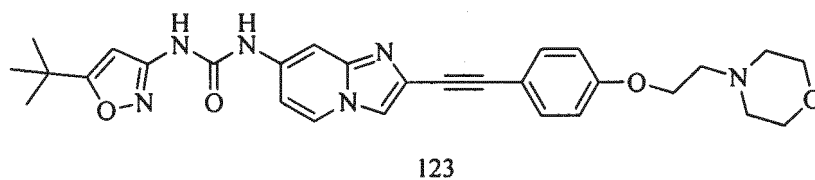
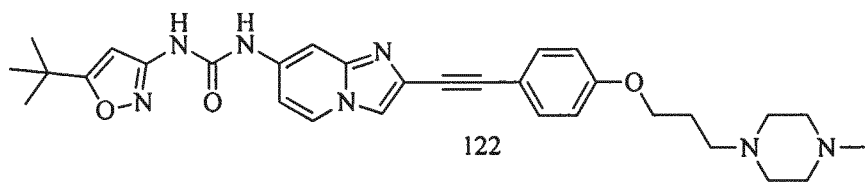


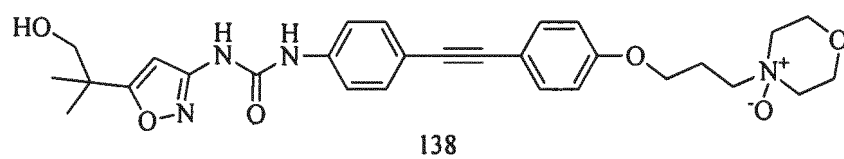
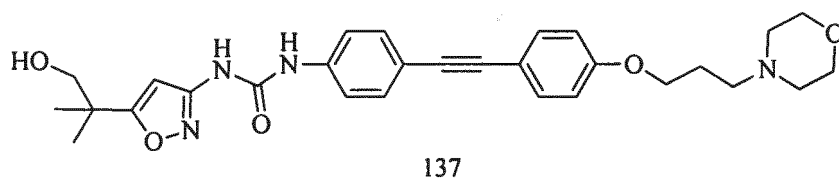
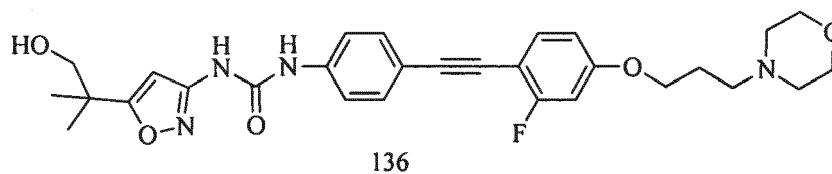
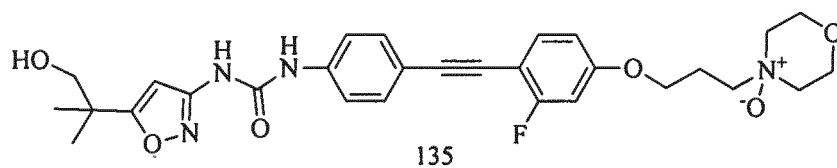
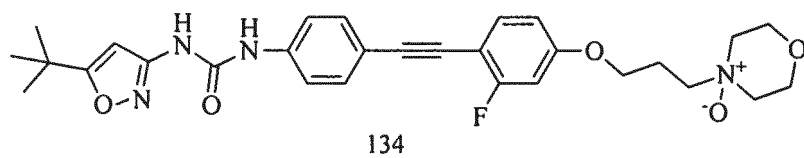
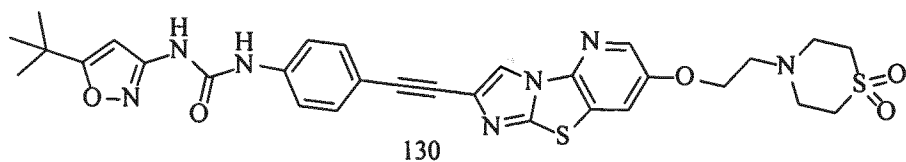
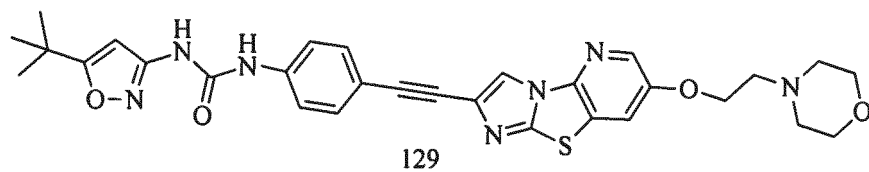


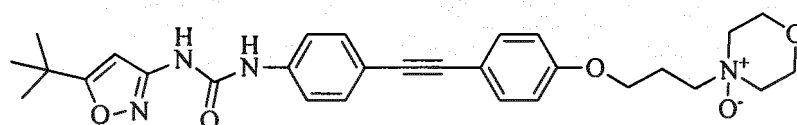




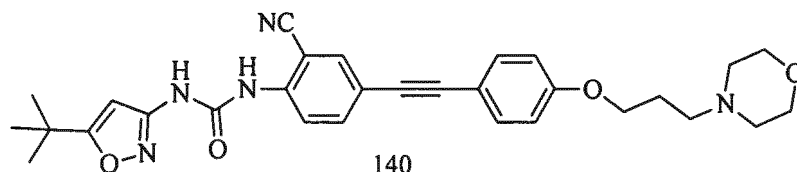




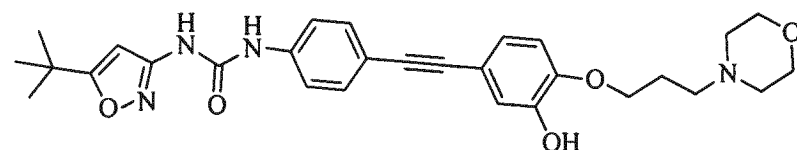




139

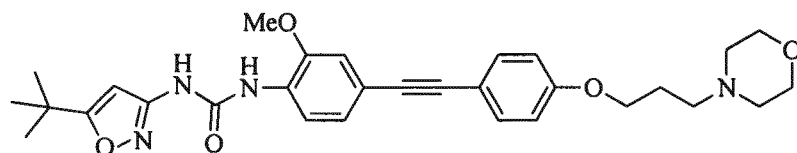


140

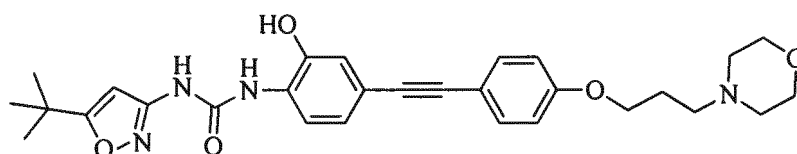


141

5

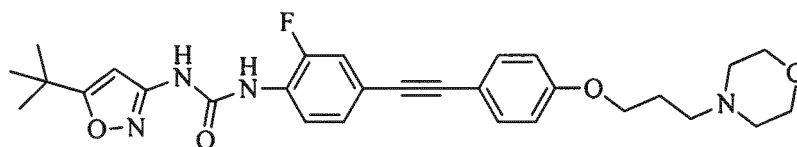


142

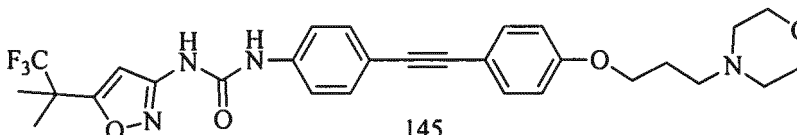


143

10



144



145

15 10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y comprende además al menos uno de los portadores, excipientes, diluyentes, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptable.

20 11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 que comprende además otro ingrediente activo usado para tratar una enfermedad proliferativa, una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad inflamatoria, en donde el otro principio activo es un agente quimioterapéutico, agente antiproliferativo, agente inmunosupresor, agente inmunoestimulador, agente antiinflamatorio, un agente para tratar la aterosclerosis, un agente para tratar la fibrosis pulmonar, inhibidor de la cinasa CDK4/6, inhibidor de ABL, inhibidor de ABL/Scr, inhibidor de la cinasa aurora, inhibidor no competitivo de ATP de BCR-ABL, inhibidor de mutación c-KIT, inhibidor de RET, inhibidor de PDGFR, inhibidor de VEGFR, inhibidor de FLT3, inhibidor de FLT3-ITD o una combinación de los mismos; o
 25 en donde el otro principio activo es clorambucilo, melfalán, ciclofosfamida, ifosfamida, busulfán, carmustina, lomustina, estreptoizotocina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, dacarbazina, temozolomida, procarbazona, metotrexato,

- fluorouracilo, citarabina, gemcitabina, mercaptopurina, fludarabina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, topotecán, irinotecán, etopósido, trabectedina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, daunorubicina, mitoxantrona, bleomicina, mitomicina C, ixabepilona, tamoxifeno, flutamida, análogo de gonadotropina, megestrol, prednisona, dexametasona, metilprednisolona, talidomida, interferón- α , leucovorina cálcica, sirolimus, temsirolimus, everolimus, afatinib, alisertib, amuvatinib, apatinib, axitinib, bortezumib, bosutinib, brivanib, cabozantinib, cediranib, crenolanib, crizotinib, dabrafenib, dacomitinib, danusertib, dasatinib, dovitinib, erlotinib, foretinib, ganetespib, gefitinib, ibrutinib, icotinib, imatinib, iniparib, lapatinib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, momelotinib, motesanib, neratinib, nilotinib, niraparib, oprozomib, olaparib, pazopanib, pictilisib, ponatinib, quizartinib, regorafenib, rigosertib, rucaparib, ruxolitinib, saracatinib, saridegib, sorafenib, sunitinib, tasocitinib, telatinib, tivantinib, tivozanib, tofacitinib, trametinib, vandetanib, veliparib, vemurafenib, vismodegib, volasertib, alemtuzumab, bevacizumab, brentuximab vedotina, catumaxomab, cetuximab, denosumab, gemtuzumab, ipilimumab, nimotuzumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, cabozantinib, ponatinib, midostaurina, pacritinib, quizartinib, gilteritinib, AKN-028, AT-9283, crenolanib, ENMD-2076, famitinib, dovitinib, PLX-3397, palbociclib, abemaciclib, ribociclib, rigosertib sódico, selinexor, roniciclib, AT-7519, seliciclib, alvocidib o una combinación de los mismos.
12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o la composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11 para su uso en la prevención, el control, el tratamiento o la disminución de una enfermedad proliferativa, una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad inflamatoria en un paciente.
13. El compuesto o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la enfermedad proliferativa es leucemia mielógena crónica, tumor estromal gastrointestinal, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica mutante (CML), leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia, leucemia linfocítica crónica, macroglobulinemia primaria, leucemia monocítica, reacción leucemoide, anemia aplásica, púrpura, gammapatía monoclonal benigna secundaria, enfermedad semi-molecular, cáncer colorrectal, cáncer de estómago, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de tiroides, cáncer de riñón, tumor cerebral, cáncer de cuello, cáncer del sistema nervioso central (CNS), glioma maligno, hiperplasia de la médula ósea, mononucleosis infecciosa, histiocitosis maligna, linfoma, tumor del sistema no linforreticular, mieloma múltiple, sarcoma granulocítico, plasmacitoma solitario, linfoma maligno, lesiones osteolíticas, linfoblastoma, linfoma no de Hodgkin, síndrome de mononucleosis infecciosa, histiocitosis aguda, linfoma de Hodgkin, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón microcítico, neuroblastoma, tumor de células neuroendocrinas, tumor de células de los islotes, carcinoma medular de tiroides, melanoma, retinoblastoma, cáncer de útero, cáncer de ovario, carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, tumor digestivo maligno, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de cuello de útero, tumor testicular, cáncer de vejiga, mieloma o complicación relacionada con AML;
- la enfermedad autoinmune es leucemia, leucemia mielógena crónica, tumor estromal gastrointestinal, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica mutante (CML), leucemia linfocítica aguda (ALL), artritis reumatoide, dolor óseo y articular, compromiso del sistema nervioso central, lupus, esclerosis múltiple, tiroiditis, diabetes de tipo I, sarcoidosis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, lupus sistémico o complicación relacionada con AML; y
- la enfermedad inflamatoria es diverticulitis, colitis, pancreatitis, hepatitis, hepatitis crónica, cirrosis, coleocistitis o inflamación crónica; o
- cada una de las enfermedades proliferativas, las enfermedades autoinmunes y las enfermedades inflamatorias son una enfermedad mediada por mutación de c-KIT, RET, PDGFR, VEGFR, Bcr-ABL, FLT3 o inducida por FLT3-ITD.
14. Una combinación de fármacos que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o la composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11 y uno o más de otros principios activos usados para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, una enfermedad autoinmune o una enfermedad inflamatoria; en donde el otro principio activo es un agente quimioterapéutico, agente antiproliferativo, agente inmunosupresor, agente inmunoestimulador, agente antiinflamatorio, inhibidor de la cinasa CDK4/6, inhibidor de ABL, inhibidor de ABL/Scr, inhibidor de la cinasa aurora, inhibidor no competitivo de ATP de BCR-ABL, inhibidor de mutación c-KIT, inhibidor de RET, inhibidor de PDGFR, inhibidor de VEGFR, inhibidor de FLT3, inhibidor de FLT3-ITD o una combinación de los mismos.