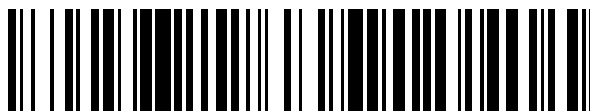


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 764 731**

51 Int. Cl.:

C07C 275/34	(2006.01) A61K 31/5377	(2006.01)
A61K 31/17	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/4406	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/4409	(2006.01) C07D 213/30	(2006.01)
A61K 31/4427	(2006.01) C07D 213/65	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01) C07D 213/74	(2006.01)
A61K 31/4545	(2006.01) C07D 237/14	(2006.01)
A61K 31/50	(2006.01) C07D 239/34	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01) C07D 239/47	(2006.01)
A61K 31/513	(2006.01) C07D 401/04	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.08.2016** **PCT/JP2016/075500**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.03.2017** **WO17038873**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2016** **E 16841903 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019** **EP 3345893**

54 Título: **Derivado de urea y utilización del mismo**

30 Prioridad:

31.08.2015 JP 2015170015

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

04.06.2020

73 Titular/es:

TORAY INDUSTRIES, INC. (100.0%)
1-1, Nihonbashi-Muromachi 2-chome, Chuo-ku
Tokyo 103-8666, JP

72 Inventor/es:

NISHIO, YUKIHIRO;
KUBOTA, YUKO;
YAMAMOTO, MASASHI;
NISHIMURA, YUTAKA;
MASUDA, TOMOHIDE;
TSUTSUI, HIDEYUKI;
OKIMURA, KEIICHI;
UDAGAWA, SYUJI;
KAINO, MIE;
MEGURO, HIROYUKI y
SEKIYA, YUMIKO

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

ES 2 764 731 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

Derivado de urea y utilización del mismo

5 SECTOR TÉCNICO

La presente invención se refiere a un derivado de urea y a la utilización del mismo.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

10

El receptor del dominio de discoidina 1 (en lo sucesivo, DDR1 ("Discoidin Domain Receptor 1", Receptor del Dominio de Discoidina 1) es una tirosina quinasa de tipo receptor que se activa mediante su ligando, colágeno insoluble, y porta un dominio de discoidina que es capaz de unirse a colágeno en su región extracelular, y un dominio de tirosina quinasa de tipo receptor en su región intracelular, respectivamente (documentos no de patente 1 y 2).

15

Se ha informado de que la activación de DDR1 provoca la promoción de la infiltración celular, la migración celular y la supervivencia celular (documentos no patente 3 a 5). En el entorno clínico, se ha informado de que la expresión de DDR1 aumenta en el cáncer de pulmón de células no pequeñas, el glioma y el cáncer de mama y que la expresión aumentada de DDR1 se correlaciona con un pronóstico desfavorable y con la infiltración celular en cáncer de pulmón de células no pequeñas (documentos no de patente 6 a 9).

20

Se ha informado de que el *knock-down* o reducción de la expresión de DDR1 mediante la interferencia de ARN da como resultado la supresión de la metástasis ósea de las células de cáncer de pulmón (documento no de patente 6) y la disminución de la tumorigenicidad del cáncer colorrectal (documento no de patente 10).

25

Entre los ejemplos de compuestos de los que se informa que tienen actividad inhibitoria sobre DDR1 se incluyen derivados de 3-(2-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etil)benzamida (documento de Patente 1 y documento no de patente 11), derivados de 4-(((4-etilpiperazinil)metil)-3-trifluorometilbenzamida (documento no de patente 12) y derivados de 4-piperazinilmetil-3-trifluorometilbenzamida (documentos de Patente 2 y 3).

30

Por otra parte, se informa de que entre los compuestos que tienen un esqueleto de urea, por ejemplo, derivados de 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilurea, (documento de Patente 4) están compuestos con actividad inhibitoria sobre la p38MAPK.

35 DOCUMENTOS DE LA TÉCNICA ANTERIOR

Documentos de Patente

Documento de Patente 1: WO2012/000304 (EP2594567).

40

Documento de Patente 2: WO2013/161851 (EP2842939).

Documento de Patente 3: WO2013/161853 (EP2842946).

Documento de Patente 4: WO2011/040509 (EP2484661).

Documentos no de patente

45

Documento no de patente 1: Vogel et al., British journal of Cancer. (2007) 96: 808-814.

Documento no de patente 2: Vogel et al., Cellular Signaling. (2006) 18: 1108-1116.

Documento no de patente 3: Vogel et al., FASEB Journal. (1999) 13: S77-S82.

Documento no de patente 4: Valiathan et al., Cancer Metastasis Review. (2012) 31: 295-321.

50

Documento no de patente 5: Vogel et al., Molecular Cell. (1997) 1: 13-23.

Documento no de patente 6: Valencia et al., Clinical Cancer Research. (2012) 18: 969-980.

Documento no de patente 7: Barker et al., Oncogene. (1995) 10: 569-575.

Documento no de patente 8: Yamanaka et al., Oncogene. (2006) 25: 5994-6002.

Documento no de patente 9: Miao et al., Medical Oncology. (2013) 30: 626.

55

Documento no de patente 10: Hung-Gu et al., Journal of Biological Chemistry. (2011) 286: 17672-17681.

Documento no de patente 11: Ding et al., Journal of Medicinal Chemistry. (2013) 56: 3281-3295.

Documento no de patente 12: Gray et al., ACS Chemical Biology. (2013) 8: 2145-2150.

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

60

PROBLEMA A RESOLVER POR LA INVENCION

Sin embargo, entre los compuestos que tienen un esqueleto de urea, no se ha informado de ningún compuesto con actividad inhibitoria sobre la DDR1.

65

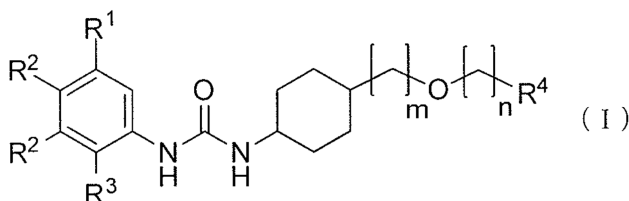
De este modo, el propósito de la presente invención es dar a conocer un compuesto con actividad inhibitoria sobre la

DDR1.

MEDIOS PARA RESOLVER EL PROBLEMA

5 Los presentes inventores estudiaron intensamente para resolver el problema descrito anteriormente y, en consecuencia, han descubierto que un nuevo derivado de urea o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene actividad inhibidora sobre la DDR1 (en lo sucesivo, actividad de inhibición de DDR1) y, de este modo, completaron la presente invención.

10 Es decir, la presente invención da a conocer un derivado de urea representado por la siguiente fórmula (I):



en la que,

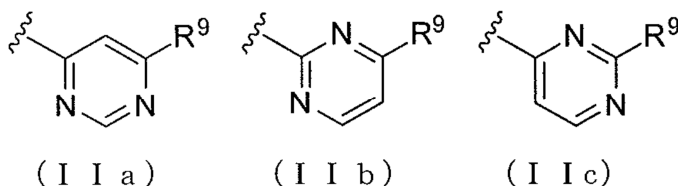
15 R¹ es trifluorometilo, trifluorometoxi o pentafluorosulfanilo;
 cada R² es independientemente un átomo de hidrógeno o metilo que está, opcionalmente, sustituido con un hidroxilo o un heterociclilo saturado que tiene de cuatro a seis átomos formadores de anillo;
 R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C₁-C₃, un heterociclilo saturado que tiene de cuatro
 20 a seis átomos formadores de anillo y que, opcionalmente, tiene un grupo oxo, o R⁵O-;
 R⁴ es fenilo, piridilo, piridazinilo o pirimidinilo, estando dichos fenilo, piridilo, piridazinilo o pirimidinilo, opcionalmente, sustituidos con un R⁶;
 m y n son independientemente 0 o 1;
 R⁵ es alquilo C₁-C₃ o heterociclilo saturado que tiene de cuatro a seis átomos formadores de anillo (siempre que si
 25 uno de los átomos formadores de anillo de R⁵ es un átomo de nitrógeno, es decir, se incluye un átomo de nitrógeno en los átomos formadores de anillo de R⁵, el átomo de nitrógeno descrito anteriormente está, opcionalmente, sustituido con acetilo);
 R⁶ es carbamoilo, fenilo, heteroarilo que tiene cinco o seis átomos formadores de anillo, heterociclilo saturado que tiene de cuatro a seis átomos formadores de anillo, o (R⁷)R⁸N-; y
 30 cada uno de R⁷ y R⁸ es independientemente un átomo de hidrógeno, o alquilo C₁-C₃ que está, opcionalmente, sustituido por hidroxilo (excluyendo los casos en que m y n son 0 y R⁴ es fenilo o piridilo, y estando dichos fenilo o piridilo sustituidos por carbamoilo)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En el derivado de urea representado por la fórmula (I) anterior, preferentemente, cada R² es independientemente un átomo de hidrógeno o hidroximetilo;
 R³ es un átomo de hidrógeno, morfolinilo, 2-oxopiperazinilo o R⁵O-;
 R⁴ es piridilo o pirimidinilo, estando dichos piridilo o pirimidinilo, opcionalmente, sustituidos con un R⁶;
 40 R⁵ es alquilo C₁-C₃, 3-oxetanilo, o 3-azetidínilo, 3-pirrolidinilo, o 4-piperidinilo, teniendo dichos 3-azetidínilo, 3-pirrolidinilo, o 4-piperidinilo, opcionalmente, un átomo de nitrógeno sustituido por acetilo; y
 R⁶ es carbamoilo, piridilo, morfolinilo o (R⁷)R⁸N-.

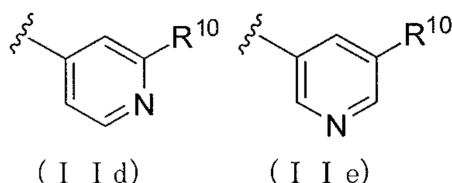
En este caso, se puede esperar una mayor actividad de inhibición de DDR1.

45 Además, en el derivado de urea representado por la fórmula (I) anterior, más preferentemente, R⁴ es un grupo representado por una fórmula seleccionada entre las fórmulas (IIa) a (IIc), y m y n son 0.



50 (en las que R⁹ es carbamoilo, piridilo, morfolinilo, o (R⁷)R⁸N-; y la línea ondulada representa el punto al que se une la fórmula (I))

Además, más preferentemente, R^4 es un grupo representado por la Fórmula (IId) o (IIe), y uno de m y n es 0 y el otro es 1.



(en las que R^{10} es un átomo de hidrógeno o carbamoilo; y la línea ondulada representa el punto al que se une la fórmula (I))

En estos casos, se puede esperar una actividad de inhibición de DDR1 aún más elevada.

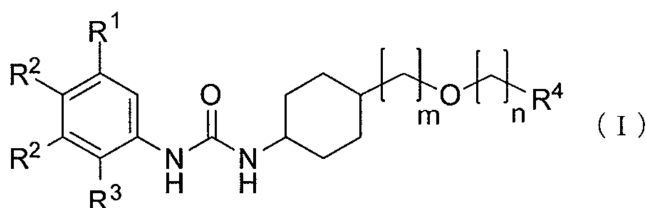
Además, la presente invención da a conocer un inhibidor de la DDR1 que comprende, como ingrediente activo, el derivado de urea representado por la fórmula (I) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

EFFECTO DE LA INVENCION

Los derivados de urea, según la presente invención, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen una elevada actividad de inhibición de DDR1 y, por lo tanto, se pueden utilizar como inhibidores de la DDR1.

MODO PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

El derivado de urea A, según la presente invención, se representa de manera característica mediante la siguiente fórmula (I):



en la que R^1 es trifluorometilo, trifluorometoxi o pentafluorosulfanilo;
 cada R^2 es independientemente un átomo de hidrógeno o metilo que está, opcionalmente, sustituido con un hidroxilo o un heterociclilo saturado que tiene de cuatro a seis átomos formadores de anillo;
 R^3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C_1-C_3 , un heterociclilo saturado que tiene de cuatro a seis átomos formadores de anillo y que, opcionalmente, tiene un grupo oxo, o R^5O- ;
 R^4 es fenilo, piridilo, piridazinilo o pirimidinilo, estando dichos fenilo, piridilo, piridazinilo o pirimidinilo, opcionalmente, sustituidos con un R^6 ;
 m y n son independientemente 0 o 1;
 R^5 es alquilo C_1-C_3 o heterociclilo saturado que tiene de cuatro a seis átomos formadores de anillo (siempre que si uno de los átomos formadores de anillo de R^5 es un átomo de nitrógeno, es decir, se incluye un átomo de nitrógeno en los átomos formadores de anillo de R^5 , el átomo de nitrógeno descrito anteriormente está, opcionalmente, sustituido con acetilo);
 R^6 es carbamoilo, fenilo, heteroarilo que tiene cinco o seis átomos formadores de anillo, heterociclilo saturado que tiene cuatro a seis átomos formadores de anillo, o $(R^7)R^8N-$; y
 cada uno de R^7 y R^8 es independientemente un átomo de hidrógeno, o alquilo C_1-C_3 que está, opcionalmente, sustituido por hidroxilo (excluyendo los casos en que m y n son 0; y R^4 es fenilo o piridilo, estando dichos fenilo o piridilo sustituidos con carbamoilo).

A menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos y expresiones utilizados en la presente memoria descriptiva son tal como se definen a continuación.

La expresión "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo.

La expresión "alquilo C_1-C_3 " significa metilo, etilo, propilo, o isopropilo.

La expresión "heterociclilo saturado que tiene de cuatro a seis átomos formadores de anillo" significa un grupo heterociclilo monocíclico saturado que tiene un anillo de cuatro a seis miembros que comprende uno o más átomos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno, y de uno a cinco átomos de carbono, y el término incluye, por ejemplo, grupo azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, oxetanilo,

tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniilo, piperazinilo o morfolinilo. Además, entre los ejemplos de un heterociclilo saturado que tiene de cuatro a seis átomos formadores de anillo en los que se incluye un átomo de nitrógeno en los átomos formadores de anillo se incluyen azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino.

- 5 La expresión “heterociclilo saturado que tiene de cuatro a seis átomos formadores de anillo y que tiene, opcionalmente, un grupo oxo” significa el heterociclilo saturado descrito anteriormente que tiene de cuatro a seis átomos formadores de anillo en el que los dos átomos de hidrógeno de un grupo metileno están, opcionalmente, sustituidos por un grupo oxo, y el término incluye, por ejemplo, azetidino, pirrolidino, piperidino, oxetano, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniilo, piperazinilo, morfolinilo, 2-oxoazetidino, 2-oxopirrolidino, 2-oxopiperidino, 2-oxooxetano, 2-oxotetrahidrofuranilo, 2-oxotetrahidropiraniilo, 2-oxopiperazinilo o 3-oxomorfolino.

La expresión “heteroarilo que tiene cinco o seis átomos formadores de anillo” significa un grupo heterociclilo aromático monocíclico que tiene un anillo de 5 o 6 miembros que comprende uno o más átomos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno, y de uno a cinco átomos de carbono, y el término incluye, por ejemplo, pirrolo, imidazolo, pirazolo, triazolo, tetrazolo, oxazolo, isooxazolo, oxadiazolo, tiazolo, tiadiazolo, piridilo, pirimidino, pirazino, piridazino o triazolo.

Los ejemplos específicos de derivados de urea preferentes representados por la fórmula (I) anterior se indican en la tabla 1, pero la presente invención no está limitada a ellos.

[Tabla 1-1]

Fórmula estructural	Fórmula estructural	Fórmula estructural

(continuación)

Fórmula estructural	Fórmula estructural	Fórmula estructural

[Tabla 1-2]

Fórmula estructural	Fórmula estructural	Fórmula estructural

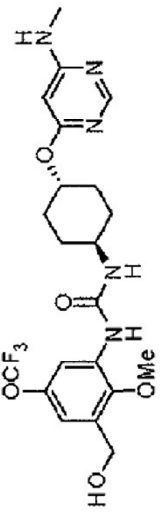
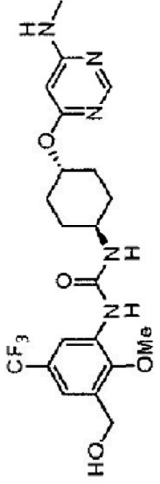
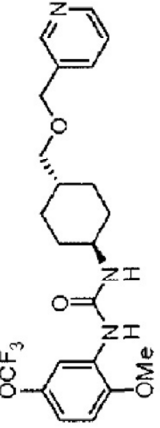
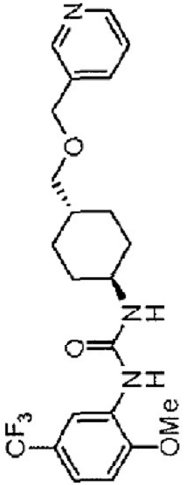
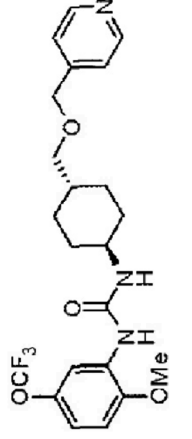
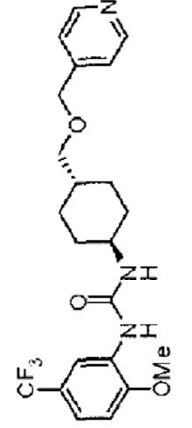
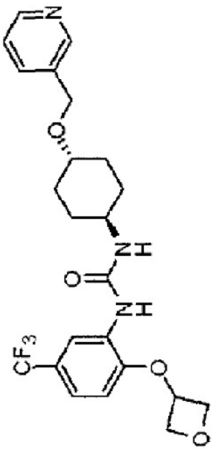
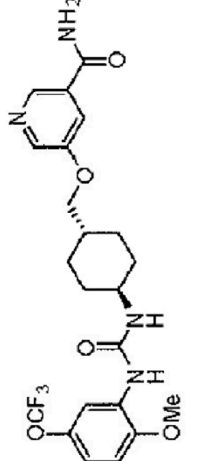
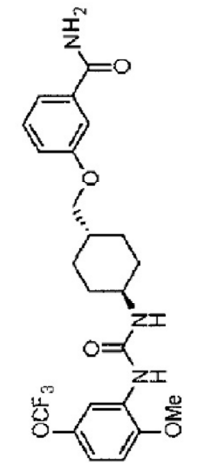
(continuación)

Fórmula estructural	Fórmula estructural	Fórmula estructural

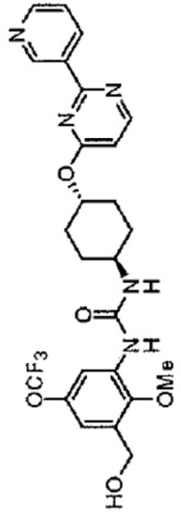
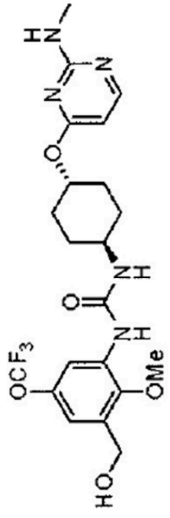
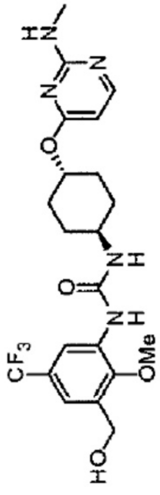
[Tabla 1-3]

Fórmula estructural	Fórmula estructural	Fórmula estructural

(continuación)

Fórmula estructural	Fórmula estructural	Fórmula estructural
		
		
		

[Table 1-4]

Fórmula estructural	Fórmula estructural	Fórmula estructural
		

Pueden existir isómeros y diastereómeros ópticos para un derivado de urea representado por la fórmula (I) anterior (en lo sucesivo, derivado de urea (I)), y el derivado de urea incluye mezclas racémicas y diastereoméricas, así como cada isómero individual.

5 La presente invención también incluye un profármaco del derivado de urea (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El profármaco del derivado de urea (I) se refiere a un compuesto que se convierte enzimática o químicamente in vivo en el derivado de urea (I). La actividad de un profármaco del derivado de urea (I) es atribuible al derivado de urea (I) pero el profármaco del derivado de urea (I) en sí mismo puede tener alguna actividad.

10 Entre los ejemplos de un profármaco del derivado de urea (I) se incluyen compuestos en los que un grupo hidroxilo del derivado de urea (I) está sustituido por alquilo, fosfato o borato. Estos compuestos pueden sintetizarse a partir del derivado de urea (I), según procedimientos conocidos.

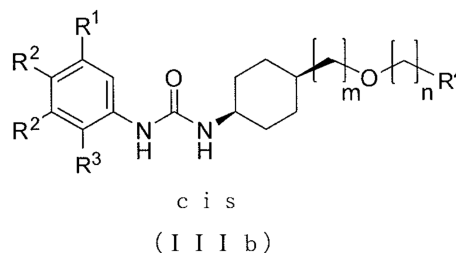
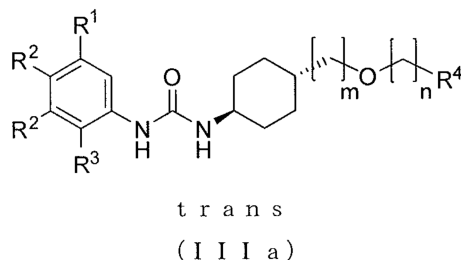
Además, el profármaco del derivado de urea (I) puede ser un profármaco que se convierte en el derivado de urea (I) en las condiciones descritas en un documento conocido ("Development of Pharmaceutical Product", Hirokawa Shoten Co., 1990, Vol. 7, págs. 163-198; y Progress in Medicine, 1985, Vol. 5, págs. 2157-2161).

El derivado de urea (I) puede estar marcado con un isótopo, y entre los ejemplos del isótopo utilizado para el marcado se incluyen ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{15}O , ^{18}O y/o ^{125}I .

Entre los ejemplos de "sales farmacéuticamente aceptables" del derivado de urea (I) se incluyen sales de ácido inorgánico, tales como clorhidrato, sulfato, nitrato, bromhidrato, yodhidrato o fosfato; o sales de ácidos orgánicos, tales como oxalato, malonato, citrato, fumarato, lactato, malato, succinato, tartrato, acetato, trifluoroacetato, maleato, gluconato, benzoato, ascorbato, glutarato, mandelato, ftalato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, alcanforsulfonato, aspartato, glutamato o cinamato y, preferentemente, se incluyen un clorhidrato, sulfato, bromhidrato, maleato, benzoato o metanosulfonato.

El derivado de urea (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser un anhidrato o puede haber formado un solvato, tal como un hidrato. El solvato de la presente invención es, preferentemente, un solvato farmacéuticamente aceptable. El solvato farmacéuticamente aceptable puede ser un hidrato o no, pero, preferentemente, es un hidrato. Entre los ejemplos del constituyente disolvente en el solvato se incluyen disolventes basados en alcohol, tales como metanol, etanol o n-propanol; N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido o agua.

Entre los derivados de urea (I) y los compuestos descritos en los ejemplos de referencia, dichos compuestos con configuración conocida se indican tal como se muestra mediante las siguientes fórmulas (IIIa) o (IIIb).



La configuración tal como se muestra por la fórmula (IIIa) es preferente para aquellos de los derivados de urea (I) y los compuestos descritos en los ejemplos de referencia.

El derivado de urea (I) se puede producir mediante un procedimiento apropiado en función de su esqueleto básico y características derivadas de los tipos de sustituyentes. Además, los materiales de partida y los reactivos utilizados para la producción de estos compuestos están generalmente disponibles en el mercado o se pueden producir mediante procedimientos conocidos.

El derivado de urea (I), así como los intermedios y materiales de partida para su utilización en la producción del derivado se pueden aislar y purificar mediante procedimientos conocidos. Entre los ejemplos de los procedimientos conocidos para el aislamiento y la purificación se incluyen la extracción con disolvente, la recristalización o la cromatografía.

Si el derivado de urea (I) incluye isómeros ópticos o estereoisómeros, cada isómero se puede obtener como un único compuesto mediante procedimientos conocidos. Entre los ejemplos de los procedimientos conocidos se incluyen la cristalización, la resolución enzimática o la cromatografía quiral.

En el procedimiento de producción tal como se describe a continuación, si cualquier compuesto materia prima tiene grupo hidroxilo, grupo amino, o grupo carboxilo, se puede introducir un grupo protector en cada uno de estos grupos en cada reacción y se puede ser obtener un compuesto de interés posteriormente a la reacción eliminando el grupo

protector, según sea necesario.

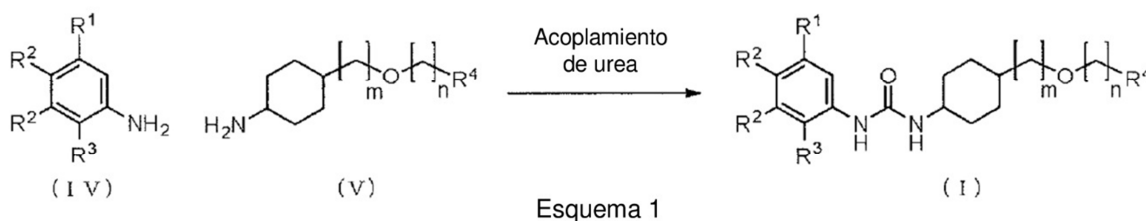
Entre los ejemplos del grupo protector para el grupo hidroxilo se incluyen grupo tritilo, grupo aralquilo que tiene de 7 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, el grupo bencilo) o grupo sililo sustituido (por ejemplo, el grupo trimetilsililo, el grupo trietilsililo o el grupo *terc*-butildimetilsililo).

Entre los ejemplos del grupo protector para el grupo amino se incluyen grupo alquilcarbonilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, un grupo acetilo), grupo benzoilo, grupo alquiloicarbonilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, grupo *terc*-butoxicarbonilo o grupo benciloxicarbonilo), grupo aralquilo que tiene de 7 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, grupo bencilo) o grupo ftaloilo.

Entre los ejemplos del grupo protector para el grupo carboxilo se incluyen grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo o grupo *terc*-butilo), o un grupo aralquilo que tiene de 7 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, grupo bencilo).

Los grupos protectores se eliminan de diferentes maneras, dependiendo del tipo de los grupos protectores, pero la desprotección se puede llevar a cabo, según un procedimiento conocido (por ejemplo, Greene, TW, "Protective Groups of Greene in Organic Synthesis", Wiley-Interscience) o un procedimiento equivalente.

Un derivado de urea (I) se puede obtener, por ejemplo, a partir de un derivado de anilina (IV) y un derivado de ciclohexanamina (V) a través de acoplamiento de urea en presencia de un agente de acoplamiento de urea y una base, tal como se muestra en el esquema 1.



(en el que cada símbolo es tal como se ha definido anteriormente).

El derivado de anilina (IV) para su utilización en la reacción de acoplamiento de urea se puede producir mediante un procedimiento conocido o un procedimiento equivalente.

El derivado de ciclohexanamina (V) para su utilización en la reacción de acoplamiento de urea está disponible en el mercado como un solo isómero o una mezcla de isómeros, según sea necesario. Además, también se puede producir mediante un procedimiento conocido o un procedimiento equivalente.

La cantidad del derivado de ciclohexanamina (V) para su utilización en la reacción de acoplamiento de urea es, preferentemente, de 0,5 a 10 equivalentes, más preferentemente, de 1 a 3 equivalentes, respecto al derivado de anilina (IV).

Entre los ejemplos del agente de acoplamiento de urea para su utilización en la reacción de acoplamiento de urea se incluyen derivados de cloroformiato, tales como cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo, cloroformiato de fenilo o cloroformiato de *p*-nitrofenilo; trifosgeno, fosgeno, *N,N'*-carbonildiimidazol o carbonato de *N,N'*-disuccinimidilo y, preferentemente, se incluyen derivados de cloroformiato, tales como cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo, cloroformiato de fenilo o cloroformiato de *p*-nitrofenilo; o trifosgeno.

La cantidad del agente de acoplamiento de urea para su utilización en la reacción de acoplamiento de urea es, preferentemente, de 0,1 a 100 equivalentes, más preferentemente, de 0,3 a 30 equivalentes, respecto al derivado de anilina (IV).

Entre los ejemplos de la base para su utilización en la reacción de acoplamiento de urea se incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina o diisopropiletilamina; bases inorgánicas, tales como hidrogenocarbonato de sodio o carbonato de potasio; compuestos de hidruro metálico, tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio o hidruro de calcio; alquil litio, tal como metil litio o butil litio; amida de litio, tal como hexametildisilazida de litio o diisopropilamida de litio; o una mezcla de los mismos y, preferentemente, se incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina o diisopropiletilamina.

La cantidad de base para su utilización en la reacción de acoplamiento de urea es, preferentemente, de 1 a 100 equivalentes, más preferentemente, de 2 a 30 equivalentes, respecto al derivado de anilina (IV).

Un disolvente de reacción para su utilización en la reacción de acoplamiento de urea se selecciona apropiadamente

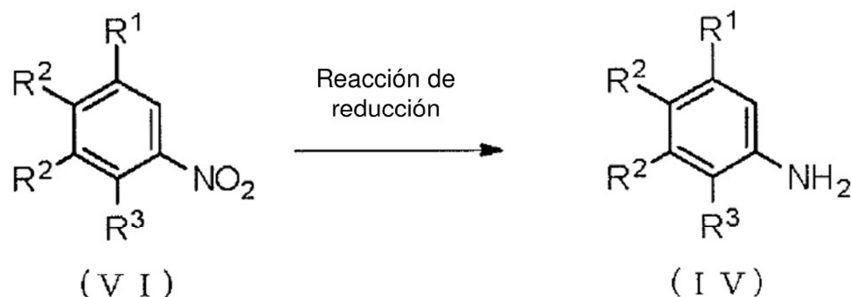
dependiendo del tipo de reactivos a utilizar, pero no queda particularmente limitado siempre que la reacción no se inhiba. Entre los ejemplos del disolvente de reacción se incluyen disolventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o dimetilsulfóxido; disolventes basados en éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano o 1,4-dioxano; disolventes basados en éster, tales como acetato de etilo o acetato de propilo; disolventes basados en cloro, tales como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; disolventes basados en nitrilo, tales como acetonitrilo o propionitrilo; o disolventes mezclas de los mismos y, preferentemente, se incluyen disolventes basados en cloro, tales como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; o disolventes basados en nitrilo, tales como acetonitrilo o propionitrilo.

La temperatura de reacción de la reacción de acoplamiento de urea es, preferentemente, de -40 °C a 200 °C, más preferentemente, de -20 °C a 150 °C.

El tiempo de reacción de la reacción de acoplamiento de urea se selecciona apropiadamente dependiendo de las condiciones, tales como la temperatura de reacción y, preferentemente, es de 30 minutos a 30 horas.

La concentración del derivado de anilina (IV) para su utilización en la reacción de acoplamiento de urea es, preferentemente, de 1 mmol/l a 1 mol/l al inicio de la reacción.

El derivado de anilina (IV) se puede obtener, por ejemplo, por reacción de reducción de un derivado de nitrobenzono (VI), tal como se muestra en el esquema 2.



Esquema 2

(en el que cada símbolo es tal como se ha definido anteriormente).

Entre los ejemplos de la reacción de reducción se incluyen la reacción de hidrogenación catalítica en atmósfera de hidrógeno, en presencia de un catalizador metálico, tal como paladio, níquel o platino; reacción de reducción de hidruro con un reactivo de hidruro metálico, tal como hidruro de litio y aluminio, complejo de borano-sulfuro de dimetilo o complejo de borano-tetrahidrofurano; o reacción de reducción de un electrón con un catalizador metálico, tal como zinc, hierro o estaño, en presencia de un ácido y, preferentemente, se incluye la reacción de hidrogenación catalítica en atmósfera de hidrógeno, en presencia de un catalizador metálico, tal como paladio, níquel, o platino; o la reacción de reducción de un electrón con un catalizador metálico, tal como zinc, hierro o estaño, en presencia de un ácido.

Entre los ejemplos del catalizador metálico para su utilización en la reacción de hidrogenación catalítica se incluyen paladio, níquel, platino o cualquiera de ellos sobre soporte de carbono.

La cantidad del catalizador metálico para su utilización en la reacción de hidrogenación catalítica es, preferentemente, de 0,001 a 5 equivalentes, más preferentemente, de 0,01 a 1 equivalentes, respecto al derivado de nitrobenzono (VI).

Un disolvente de reacción para su utilización en la reacción de hidrogenación catalítica se selecciona apropiadamente dependiendo del tipo de reactivos a utilizar, pero no queda limitado particularmente, siempre que la reacción no se inhiba. Entre los ejemplos del disolvente de reacción se incluyen disolventes basados en alcohol, tales como metanol o etanol; disolventes basados en nitrilo, tales como acetonitrilo o propionitrilo; disolventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida; disolventes basados en éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano o 1,4-dioxano; disolventes basados en éster, tales como acetato de etilo o acetato de propilo; disolventes basados en cloro, tales como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; o disolventes mezclas de los mismos y, preferentemente, se incluyen disolventes basados en alcohol, tales como metanol o etanol.

La presión del gas hidrógeno para su utilización en la reacción de hidrogenación catalítica es, preferentemente, desde 1 hasta 10 atmósferas, más preferentemente, desde 1 hasta 3 atmósferas.

La temperatura de reacción de la reacción de hidrogenación catalítica es, preferentemente, de 0-200 °C, más

preferentemente, de 0-100 °C.

El tiempo de reacción de la reacción de hidrogenación catalítica se selecciona apropiadamente dependiendo de las condiciones, tales como la temperatura de reacción y, preferentemente, es desde 1 hasta 72 horas.

5 Entre los ejemplos del reactivo de hidruro metálico para su utilización en la reacción de reducción de hidruro se incluyen hidruro de litio y aluminio, complejo de borano-sulfuro de dimetilo o complejo de borano-tetrahidrofurano.

10 La cantidad del reactivo de hidruro metálico para su utilización en la reacción de reducción de hidruro es, preferentemente, de 0,1 a 20 equivalentes, más preferentemente, de 0,1 a 10 equivalentes, respecto al derivado de nitrobenzono (VI).

15 Un disolvente de reacción para su utilización en la reacción de reducción de hidruro se selecciona apropiadamente dependiendo del tipo de reactivos a utilizar, pero no queda limitado particularmente, siempre que la reacción no se inhiba. Entre los ejemplos del disolvente de reacción se incluyen disolventes basados en hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno; disolventes basados en éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano o 1,4-dioxano; o disolventes mezclas de los mismos y, preferentemente, se incluyen disolventes basados en éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano o 1,4-dioxano.

20 La temperatura de reacción de la reacción de reducción de hidruro es, preferentemente, de -78 °C a 150 °C, más preferentemente, de -20 °C a 100 °C.

25 El tiempo de reacción de la reacción de reducción de hidruro se selecciona apropiadamente dependiendo de las condiciones, tales como la temperatura de reacción y es, preferentemente, desde 1 hasta 72 horas.

La concentración del derivado de nitrobenzono (VI) para su utilización en la reacción de reducción de hidruro es al inicio de la reacción, preferentemente, desde 1 mmol/l hasta 1 mol/l.

30 Entre los ejemplos del ácido para su utilización en la reacción de reducción de un electrón se incluyen ácido acético, ácido clorhídrico o cloruro de amonio.

La cantidad de ácido para su utilización en la reacción de reducción de un electrón es, preferentemente, de 0,1 a 20 equivalentes, más preferentemente, de 0,1 a 10 equivalentes, respecto al derivado de nitrobenzono (VI).

35 Entre los ejemplos del catalizador metálico para su utilización en la reacción de reducción de un electrón se incluyen zinc, hierro, estaño o un haluro del mismo.

40 La cantidad del catalizador metálico para su utilización en la reacción de reducción de un electrón es, preferentemente, de 0,1 a 100 equivalentes, más preferentemente, de 1 a 50 equivalentes, respecto al derivado de nitrobenzono (VI).

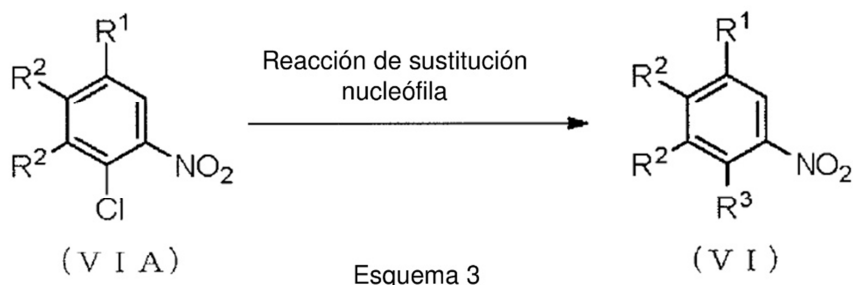
45 Un disolvente de reacción para su utilización en la reacción de reducción de un electrón se selecciona apropiadamente dependiendo del tipo de reactivos a utilizar, pero no queda limitado particularmente, siempre que la reacción no se inhiba. Entre los ejemplos del disolvente de reacción se incluyen disolventes ácidos, tales como ácido clorhídrico o ácido acético; disolventes basados en alcohol, tales como metanol o etanol; disolventes basados en nitrilo, tales como acetonitrilo o propionitrilo; disolventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida; disolventes basados en éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano o 1,4-dioxano; disolventes basados en éster, tales como acetato de etilo o acetato de propilo; disolventes basados en cloro, tales como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; o disolventes mezclas de los mismos y, preferentemente, se incluyen disolventes ácidos, tales como ácido clorhídrico o ácido acético; o disolventes basados en alcohol, tales como metanol o etanol.

50 La temperatura de reacción de la reacción de reducción de un electrón es, preferentemente, de 0 °C a 200 °C, más preferentemente, de 0 °C a 100 °C.

55 El tiempo de reacción de la reacción de reducción de un electrón se selecciona apropiadamente dependiendo de las condiciones, tales como la temperatura de reacción y, preferentemente, es desde 1 hasta 72 horas.

60 La concentración del derivado de nitrobenzono (VI) para su utilización en la reacción de reducción es, preferentemente, de 1 mmol/l a 1 mol/l al inicio de la reacción.

El derivado de nitrobenzono (VI) se puede obtener, por ejemplo, mediante reacción de sustitución nucleófila de un derivado de nitrobenzono (VIA) con un nucleófilo en presencia o ausencia de una base, tal como se muestra en el esquema 3.



(en el que cada símbolo es tal como se ha definido anteriormente).

- 5 El nucleófilo para su utilización en la reacción de sustitución nucleófila está disponible en el mercado. Además, también se puede producir mediante un procedimiento conocido.

La cantidad del nucleófilo para su utilización en la reacción de sustitución nucleófila es, preferentemente, 0,2 a 10 equivalentes, más preferentemente 0,5 a 3 equivalentes, respecto al derivado de nitrobenzeno (VIA).

- 10 Opcionalmente, la reacción de sustitución nucleófila se puede llevar a cabo con una base. Entre los ejemplos de la base a utilizar se incluyen bases inorgánicas, tales como hidruro de sodio, hidrogenocarbonato de sodio o carbonato de potasio; bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina o piridina; o una mezcla de las mismas.

- 15 La cantidad de base para su utilización en la reacción de sustitución nucleófila es, preferentemente, de 0,5 a 20 equivalentes, más preferentemente, 1 a 3 equivalentes, respecto al derivado de nitrobenzeno (VIA).

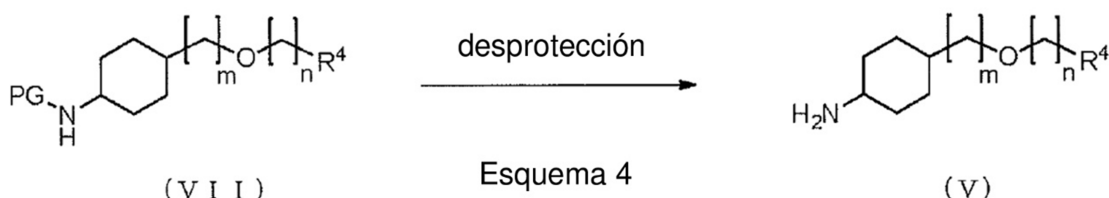
- Un disolvente de reacción para su utilización en la reacción de sustitución nucleófila se selecciona apropiadamente dependiendo del tipo de reactivos a utilizar, pero no queda limitado particularmente, siempre que la reacción no se inhiba. Entre los ejemplos del disolvente de reacción se incluyen disolventes basados en alcohol, tales como metanol o etanol; disolventes basados en nitrilo, tales como acetonitrilo o propionitrilo; disolventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o dimetilsulfóxido; disolventes basados en éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano o 1,4-dioxano; disolventes basados en éster, tales como acetato de etilo o acetato de propilo; disolventes basados en cloro, tales como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; o disolventes mezclas de los mismos y, preferentemente, se incluyen disolventes basados en alcohol, tales como metanol o etanol; disolventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o dimetilsulfóxido; o disolventes basados en éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano o 1,4-dioxano.

- 30 La temperatura de reacción de la reacción de sustitución nucleófila es, preferentemente, de -20 °C a 200 °C, más preferentemente, 0-150 °C.

- El tiempo de reacción de la reacción de sustitución nucleófila se selecciona apropiadamente dependiendo de las condiciones, tales como la temperatura de reacción y, preferentemente, es desde 1 hasta 60 horas.

- 35 La concentración del derivado de nitrobenzeno (VIA) para su utilización en la reacción de sustitución nucleófila al inicio de la reacción es, preferentemente, desde 1 mmol/l hasta 1 mol/l.

- 40 El derivado de ciclohexanamina (V) se puede obtener, por ejemplo, mediante desprotección de un derivado de ciclohexano (VII), tal como se muestra en el esquema 4.

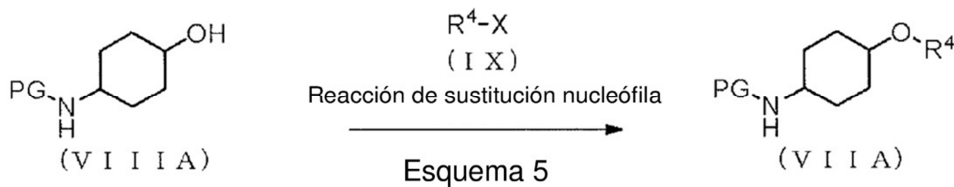


(en el que PG es un grupo protector, y cada uno de los otros símbolos es tal como se ha definido anteriormente).

- 45 Los grupos protectores se eliminan de diferentes maneras, dependiendo del tipo de los grupos protectores, pero la desprotección puede llevarse a cabo, según un procedimiento conocido (por ejemplo, Greene, T. W., "Protective Groups of Greene in Organic Synthesis", Wiley-Interscience) o un procedimiento equivalente.

- 50 Entre los derivados de ciclohexano (VII), se puede obtener un derivado de ciclohexano (VIIA) en el que m y n son 0,

por ejemplo, mediante reacción de sustitución nucleófila de un derivado de alcohol (VIII A) con un derivado de heteroarilo halogenado (IX) en la presencia o ausencia de una base, tal como se muestra en el esquema 5.



(en el que X representa un átomo de halógeno, y cada uno de los otros símbolos es tal como se ha definido anteriormente).

El derivado de alcohol (VIII A) para su utilización en la reacción de sustitución nucleófila está disponible en el mercado como un solo isómero o una mezcla de isómeros, según sea necesario. Además, también se puede producir mediante un procedimiento conocido o un procedimiento equivalente.

El derivado de heteroarilo halogenado (IX) para su utilización en la sustitución nucleófila está disponible en el mercado. Además, también se puede producir mediante un procedimiento conocido.

La cantidad del derivado heteroarilo halogenado (IX) para su utilización en la reacción de sustitución nucleófila es, preferentemente, de 0,2 a 10 equivalentes, más preferentemente, de 0,5 a 3 equivalentes, respecto al derivado de alcohol (VIII A).

Opcionalmente, la reacción de sustitución nucleófila se puede llevar a cabo con una base. Entre los ejemplos de la base a utilizar se incluyen bases inorgánicas, tales como hidruro de sodio, hidrogenocarbonato de sodio o carbonato de potasio; bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina o piridina; o una mezcla de las mismas.

La cantidad de base para su utilización en la reacción de sustitución nucleófila es, preferentemente, de 0,5 a 20 equivalentes, más preferentemente, de 1 a 3 equivalentes, respecto al derivado de alcohol (VIII A).

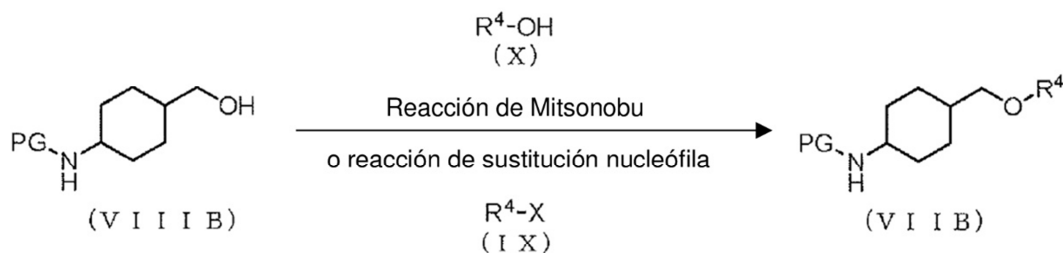
Un disolvente de reacción para su utilización en la sustitución nucleófila se selecciona apropiadamente dependiendo del tipo de reactivos a utilizar, pero no queda limitado particularmente, siempre que la reacción no se inhiba. Entre los ejemplos del disolvente de reacción se incluyen disolventes basados en alcohol, tales como metanol o etanol; disolventes basados en nitrilo, tales como acetonitrilo o propionitrilo; disolventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o dimetilsulfóxido; disolventes basados en éter, tales como éter dietílico, tetrahydrofurano, dimetoxietano o 1,4-dioxano; disolventes basados en éster, tales como acetato de etilo o acetato de propilo; disolventes basados en cloro, tales como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; o disolventes mezclas de los mismos y, preferentemente, se incluyen disolventes basados en alcohol, tales como metanol o etanol; disolventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o dimetilsulfóxido; o disolventes basados en éter, tales como éter dietílico, tetrahydrofurano, dimetoxietano o 1,4-dioxano.

La temperatura de reacción de la sustitución nucleófila es, preferentemente, de -20 °C a 200 °C, más preferentemente, de 0-150 °C.

El tiempo de reacción de la sustitución nucleófila se selecciona apropiadamente dependiendo de las condiciones, tales como la temperatura de reacción y, preferentemente, es desde 1 hasta 30 horas.

La concentración del derivado de alcohol (VIII A) para su utilización en la sustitución nucleófila es, preferentemente, desde 1 mmol/l hasta 1 mol/l al inicio de la reacción.

Entre los derivados de ciclohexano (VII), se puede obtener un derivado de ciclohexano (VIIB) en el que m es 1 y n es 0, por ejemplo, mediante reacción de Mitsunobu de un derivado de alcohol (VIIB) con un derivado de alcohol (X) en la presencia de un compuesto azoico y un compuesto de fósforo orgánico, o por reacción de sustitución nucleófila del derivado de alcohol (VIIB) con un derivado de heteroarilo halogenado (IX) en presencia o ausencia de una base, tal como se muestra en el esquema 6.



Esquema 6

(en el que cada símbolo es tal como se ha definido anteriormente).

- 5 El derivado de alcohol (VIII B) para su utilización en la reacción de Mitsunobu o la reacción de sustitución nucleófila se encuentra disponible en el mercado como un solo isómero o una mezcla de isómeros, según sea necesario. Además, también se puede producir mediante un procedimiento conocido o un procedimiento equivalente.

- 10 Entre los ejemplos de la reacción de Mitsunobu se incluyen un procedimiento en el que se utiliza un compuesto azo, tal como azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo y un compuesto de fósforo orgánico, tal como trifenilfosfina o tributilfosfina (ver Chem. Rev. 2009, 109: 2551-2651).

- 15 El derivado de alcohol (X), el compuesto azo y el compuesto de fósforo orgánico para su utilización en la reacción de Mitsunobu están disponibles en el mercado. Además, se pueden producir también mediante procedimientos conocidos.

- La cantidad del derivado de alcohol (X) para su utilización en la reacción de Mitsunobu es, preferentemente, de 0,5 a 20 equivalentes, más preferentemente, de 1 a 5 equivalentes, respecto al derivado de alcohol (VIII B).

- 20 Entre los ejemplos del compuesto azo para su utilización en la reacción de Mitsunobu se incluyen azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, azodicarboxilato de bis(2,2,2-tricloroetilo), N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida, azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo) o azodicarboxilato de di(*tert*-butilo).

- 25 La cantidad del compuesto azo para su utilización en la reacción de Mitsunobu es, preferentemente, de 0,5 a 20 equivalentes, más preferentemente, de 1 a 5 equivalentes, respecto al derivado de alcohol (VIII B).

Entre los ejemplos del compuesto de fósforo orgánico para su utilización en la reacción de Mitsunobu se incluyen trifenilfosfina, tributilfosfina o triciclohexilfosfina.

- 30 La cantidad del compuesto de fósforo orgánico para su utilización en la reacción de Mitsunobu es, preferentemente, de 1 a 20 equivalentes, más preferentemente, de 0,5 a 5 equivalentes, respecto al derivado de alcohol (VIII B).

- Un disolvente de reacción para su utilización en la reacción de Mitsunobu se selecciona apropiadamente dependiendo del tipo de reactivos a utilizar, pero no queda limitado particularmente, siempre que la reacción no se inhiba. Entre los ejemplos del disolvente de reacción se incluyen disolventes basados en hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno; disolventes basados en nitrilo, tales como acetonitrilo o propionitrilo; disolventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o dimetilsulfóxido; disolventes basados en éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano o 1,4-dioxano; disolventes basados en éster, tales como acetato de etilo o acetato de propilo; disolventes basados en cloro, tales como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; o disolventes mezclas de los mismos y, preferentemente, se incluyen disolventes basados en hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno; o disolventes basados en éter, tales como éter dietílico o tetrahidrofurano.

- 45 La temperatura de reacción de la reacción de Mitsunobu es, preferentemente, de -20 °C a 200 °C, más preferentemente, de 0 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción de la reacción de Mitsunobu se selecciona apropiadamente dependiendo de las condiciones, tales como la temperatura de reacción y, preferentemente, es desde 1 hasta 30 horas.

- 50 La concentración del derivado de alcohol (VIII B) para su utilización en la reacción de Mitsunobu al inicio de la reacción es, preferentemente, desde 1 mmol/l hasta 1 mol/l.

- La cantidad del derivado heteroarilo halogenado (IX) para su utilización en la reacción de sustitución nucleófila es, preferentemente, de 0,2 a 10 equivalentes, más preferentemente, de 0,5 a 3 equivalentes, respecto al derivado de alcohol (VIII B).

55

Opcionalmente, la reacción de sustitución nucleófila se puede llevar a cabo con una base. Entre los ejemplos de la base a utilizar se incluyen bases inorgánicas, tales como hidruro de sodio, hidrogenocarbonato de sodio o carbonato de potasio; bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina o piridina; o una mezcla de las mismas.

La cantidad de base para su utilización en la reacción de sustitución nucleófila es, preferentemente, de 0,5 a 20 equivalentes, más preferentemente, de 1 a 3 equivalentes, respecto al derivado de alcohol (VIII B).

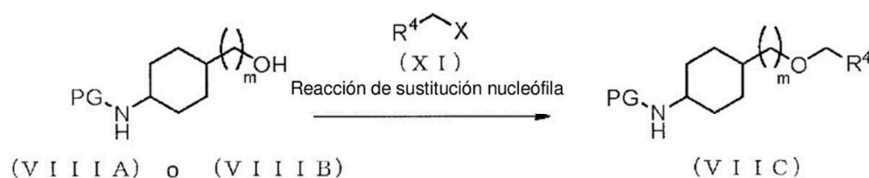
Un disolvente de reacción para su utilización en la reacción de sustitución nucleófila se selecciona apropiadamente dependiendo del tipo de reactivos a utilizar, pero no queda limitado particularmente, siempre que la reacción no se inhiba. Entre los ejemplos del disolvente de reacción se incluyen disolventes basados en alcohol, tales como metanol o etanol; disolventes basados en nitrilo, tales como acetonitrilo o propionitrilo; disolventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o dimetilsulfóxido; disolventes basados en éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano o 1,4-dioxano; disolventes basados en éster, tales como acetato de etilo o acetato de propilo; disolventes basados en cloro, tales como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; o disolventes mezclas de los mismos y, preferentemente, se incluyen disolventes basados en alcohol, tales como metanol o etanol; disolventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o dimetilsulfóxido; o disolventes basados en éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano o 1,4-dioxano.

La temperatura de reacción de la reacción de sustitución nucleófila es, preferentemente, de -20 °C a 200 °C, más preferentemente, 0-150 °C.

El tiempo de reacción de la reacción de sustitución nucleófila se selecciona apropiadamente dependiendo de las condiciones, tales como la temperatura de reacción y, preferentemente, es desde 1 hasta 30 horas.

La concentración del derivado de alcohol (VIII B) para su utilización en la reacción de sustitución nucleófila al inicio de la reacción es, preferentemente, desde 1 mmol/l hasta 1 mol/l.

Entre los derivados de ciclohexano (VII), se puede obtener un ciclohexano (VIIC) en el que n es 1, por ejemplo, mediante reacción de sustitución nucleófila del derivado de alcohol (VIII A) o (VIII B) con un derivado de alquilo halogenado (XI) en presencia o ausencia de una base, tal como se muestra en el esquema 7.



Esquema 7

(en el que cada símbolo es tal como se ha definido anteriormente).

Cada uno de los derivados de alcohol descritos anteriormente (VIII A) y (VIII B) está disponible en el mercado como un isómero único o una mezcla de isómeros, según sea necesario. Además, también se pueden producir mediante procedimientos conocidos o procedimientos equivalentes.

El derivado de alquilo halogenado (XI) para su utilización en la reacción de sustitución nucleófila está disponible en el mercado. Además, se puede producir también mediante un procedimiento conocido.

La cantidad del derivado de alquilo halogenado (XI) para su utilización en la reacción de sustitución nucleófila es, preferentemente, de 0,2 a 10 equivalentes, más preferentemente, de 0,5 a 3 equivalentes, respecto al derivado de alcohol (VIII A) o (VIII B).

Opcionalmente, la reacción de sustitución nucleófila se puede llevar a cabo con una base. Entre los ejemplos de la base a utilizar se incluyen bases inorgánicas, tales como hidruro de sodio, hidrogenocarbonato de sodio o carbonato de potasio; bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina o piridina; o una mezcla de las mismas.

La cantidad de base para su utilización en la reacción de sustitución nucleófila es, preferentemente, de 0,5 a 20 equivalentes, más preferentemente, de 1 a 3 equivalentes, respecto al derivado de alcohol (VIII A) o (VIII B).

Un disolvente de reacción para su utilización en la reacción de sustitución nucleófila se selecciona apropiadamente dependiendo del tipo de reactivos a utilizar, pero no queda limitado particularmente, siempre que la reacción no se inhiba. Entre los ejemplos del disolvente de reacción se incluyen disolventes basados en alcohol, tales como

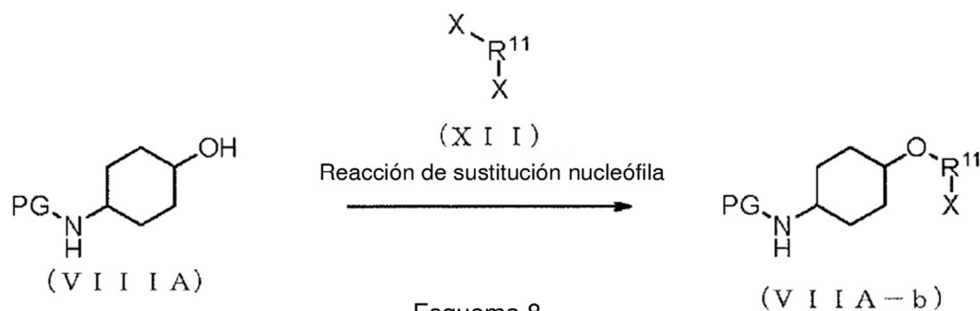
metanol o etanol; disolventes basados en nitrilo, tales como acetonitrilo o propionitrilo; disolventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o dimetilsulfóxido; disolventes basados en éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano o 1,4-dioxano; disolventes basados en éster, tales como acetato de etilo o acetato de propilo; disolventes basados en cloro, tales como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; o

La temperatura de reacción de la reacción de sustitución nucleófila es, preferentemente, de -20 °C a 200 °C, más preferentemente, 0-150 °C.

El tiempo de reacción de la reacción de sustitución nucleófila se selecciona apropiadamente dependiendo de las condiciones, tales como la temperatura de reacción y, preferentemente, es desde 1 hasta 30 horas.

La concentración del derivado de alcohol (VIII A) o el derivado de alcohol (VIII B) para su utilización en la reacción de sustitución nucleófila al inicio de la reacción es, preferentemente, desde 1 mmol/l hasta 1 mol/l.

Entre los derivados de ciclohexano (VII A), se puede obtener un derivado de ciclohexano (VII A-b) en el que R⁴ es un heteroarilo halogenado, por ejemplo, mediante reacción de sustitución nucleófila del derivado de alcohol (VIII A) con un derivado de heteroarilo dihalogenado (XII) en presencia o ausencia de una base, tal como se muestra en el esquema 8.



(en el que X representa un átomo de halógeno, R¹¹ es fenilo, piridilo, piridazinilo o pirimidinilo, y cada uno de los otros símbolos es como se ha definido anteriormente).

El derivado de alcohol (VIII A) para su utilización en la reacción de sustitución nucleófila está disponible en el mercado como un solo isómero o una mezcla de isómeros, según sea necesario. Además, también se puede producir mediante un procedimiento conocido o un procedimiento equivalente.

El derivado de heteroarilo dihalogenado (XII) para su utilización en la reacción de sustitución nucleófila está disponible en el mercado. Además, se puede producir también mediante un procedimiento conocido.

La cantidad de derivado de heteroarilo dihalogenado (XII) para su utilización en la reacción de sustitución nucleófila es, preferentemente, de 0,2 a 10 equivalentes, más preferentemente, de 0,5 a 3 equivalentes, respecto al derivado de alcohol (VIII A).

Opcionalmente, la reacción de sustitución nucleófila se puede llevar a cabo con una base. Entre los ejemplos de la base a utilizar se incluyen bases inorgánicas, tales como hidruro de sodio, hidrogenocarbonato de sodio o carbonato de potasio; bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropilamina o piridina; o una mezcla de las mismas.

La cantidad de base para su utilización en la reacción de sustitución nucleófila es, preferentemente, de 0,5 a 20 equivalentes, más preferentemente, de 1 a 3 equivalentes, respecto al derivado de alcohol (VIII A).

Un disolvente de reacción para su utilización en la sustitución nucleófila se selecciona apropiadamente dependiendo del tipo de reactivos a utilizar, pero no queda particularmente limitado, siempre que la reacción no se inhiba. Entre los ejemplos del disolvente de reacción se incluyen disolventes basados en alcohol, tales como metanol o etanol; disolventes basados en nitrilo, tales como acetonitrilo o propionitrilo; disolventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o dimetilsulfóxido; disolventes basados en éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano o 1,4-dioxano; disolventes basados en éster, tales como acetato de etilo o acetato de propilo; disolventes basados en cloro, tales como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; o disolventes mezclas de los mismos y, preferentemente, se incluyen disolventes basados en alcohol, tales como metanol o etanol; disolventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o

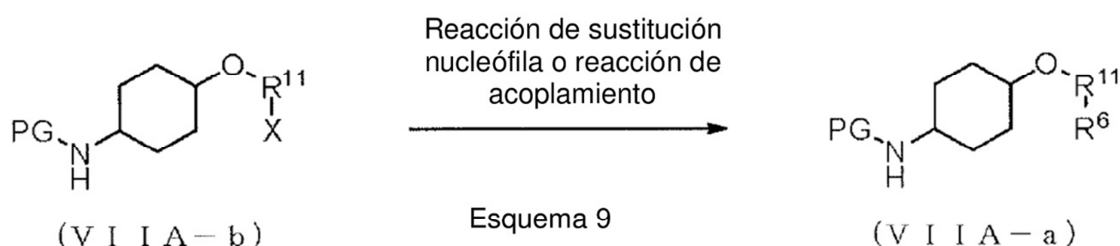
dimetilsulfóxido; o disolventes basados en éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano o 1,4-dioxano.

La temperatura de reacción de la reacción de sustitución nucleófila es, preferentemente, de -20 °C a 200 °C, más preferentemente, 0-150 °C.

El tiempo de reacción de la reacción de sustitución nucleófila se selecciona apropiadamente dependiendo de las condiciones, tales como la temperatura de reacción y, preferentemente, es desde 1 hasta 30 horas.

La concentración del derivado de alcohol (VIIIA) para su utilización en la reacción de sustitución nucleófila al inicio de la reacción es, preferentemente, desde 1 mmol/l hasta 1 mol/l.

Entre los derivados de ciclohexano (VII), se puede obtener un derivado representado por la fórmula (VIIA-a), por ejemplo, mediante reacción de sustitución nucleófila o reacción de acoplamiento utilizando el derivado de ciclohexano (VIIA-b) en presencia o ausencia de un base, tal como se muestra en el esquema 9.



(en el que cada símbolo es tal como se ha definido anteriormente).

El derivado de ciclohexano que se ha descrito anteriormente (VIIA-b) se puede obtener, por ejemplo, mediante reacción de sustitución nucleófila del derivado de alcohol (VIIIA) con el derivado de heteroarilo halogenado (IX) en presencia de una base, tal como se muestra en esquema 5 descrito anteriormente.

El nucleófilo para su utilización en la reacción de sustitución nucleófila está disponible en el mercado. Además, también se puede producir mediante un procedimiento conocido.

La cantidad del nucleófilo para su utilización en la sustitución nucleófila es, preferentemente, de 0,2 a 10 equivalentes, más preferentemente, de 0,5 a 3 equivalentes, respecto al derivado de ciclohexano (VIIA-b).

Opcionalmente, la reacción de sustitución nucleófila se puede llevar a cabo con una base. Entre los ejemplos de la base a utilizar se incluyen bases inorgánicas, tales como hidruro de sodio, hidrogenocarbonato de sodio o carbonato de potasio; bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropilamina o piridina; o una mezcla de las mismas.

La cantidad de base para su utilización en la reacción de sustitución nucleófila es, preferentemente, de 0,5 a 20 equivalentes, más preferentemente, de 1 a 3 equivalentes, respecto al derivado de ciclohexano (VIIA-b).

Un disolvente de reacción para su utilización en la reacción de sustitución nucleófila se selecciona apropiadamente dependiendo del tipo de reactivos a utilizar, pero no queda particularmente limitado, siempre que la reacción no se inhiba. Entre los ejemplos del disolvente de reacción se incluyen disolventes basados en alcohol, tales como metanol o etanol; disolventes basados en nitrilo, tales como acetonitrilo o propionitrilo; disolventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o dimetilsulfóxido; disolventes basados en éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano o 1,4-dioxano; disolventes basados en éster, tales como acetato de etilo o acetato de propilo; disolventes basados en cloro, tales como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; o disolventes mezclas de los mismos y, preferentemente, se incluyen disolventes basados en alcohol, tales como metanol o etanol; disolventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o dimetilsulfóxido; o disolventes basados en éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano o 1,4-dioxano.

La temperatura de reacción de la reacción de sustitución nucleófila es, preferentemente, de -20 °C a 200 °C, más preferentemente, 0-150 °C.

El tiempo de reacción de la reacción de sustitución nucleófila se selecciona apropiadamente dependiendo de las condiciones, tales como la temperatura de reacción y, preferentemente, es desde 1 hasta 60 horas.

La concentración del derivado de ciclohexano (VIIA-b) para su utilización en la reacción de sustitución nucleófila al

inicio de la reacción es, preferentemente, desde 1 mmol/l hasta 1 mol/l.

Entre los ejemplos de la reacción de acoplamiento se incluyen un procedimiento en el que se utiliza un compuesto organometálico, tal como un compuesto de organomagnesio, un compuesto de organozinc o un compuesto de organoboro y un haluro, tal como un arilo halogenado, un heteroarilo halogenado o un alquilo halogenado, en presencia de un catalizador metálico (ver Angewante. Chem. Int. Ed., 2005, 44: 4442-4489.).

El catalizador metálico y el compuesto organometálico para su utilización en la reacción de acoplamiento están disponibles en el mercado. Además, también se pueden producir mediante procedimientos conocidos o procedimientos equivalentes.

La cantidad del compuesto organometálico para su utilización en la reacción de acoplamiento es, preferentemente, de 0,5 a 20 equivalentes, más preferentemente, de 1 a 3 equivalentes, respecto al derivado de ciclohexano (VIIA-b).

Entre los ejemplos del catalizador metálico para su utilización en la reacción de acoplamiento se incluyen catalizadores de complejo de paladio de valencia cero, tales como tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) o bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) y, preferentemente, se incluyen tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0).

La cantidad del catalizador metálico para su utilización en la reacción de acoplamiento es, preferentemente, de 0,001 a 10 equivalentes, más preferentemente de 0,01 a 1 equivalentes, respecto al derivado de ciclohexano (VIIA-b).

La reacción de acoplamiento puede, opcionalmente, llevarse a cabo con una base. Entre los ejemplos de la base a utilizar se incluyen bases inorgánicas, tales como hidróxido de sodio o carbonato de sodio; alcóxidos metálicos, tales como *tert*-butóxido de sodio o *tert*-butóxido de potasio; sales de ácido carboxílico y similares, tales como acetato de sodio o acetato de potasio; o soluciones acuosas de los mismos y, preferentemente, se incluyen bases inorgánicas, tales como hidróxido de sodio o carbonato de sodio; o soluciones acuosas de las mismas.

La cantidad de base para su utilización en la reacción de acoplamiento es, preferentemente, de 0,5 a 100 equivalentes, más preferentemente, de 1 a 30 equivalentes, respecto al derivado de ciclohexano (VIIA-b).

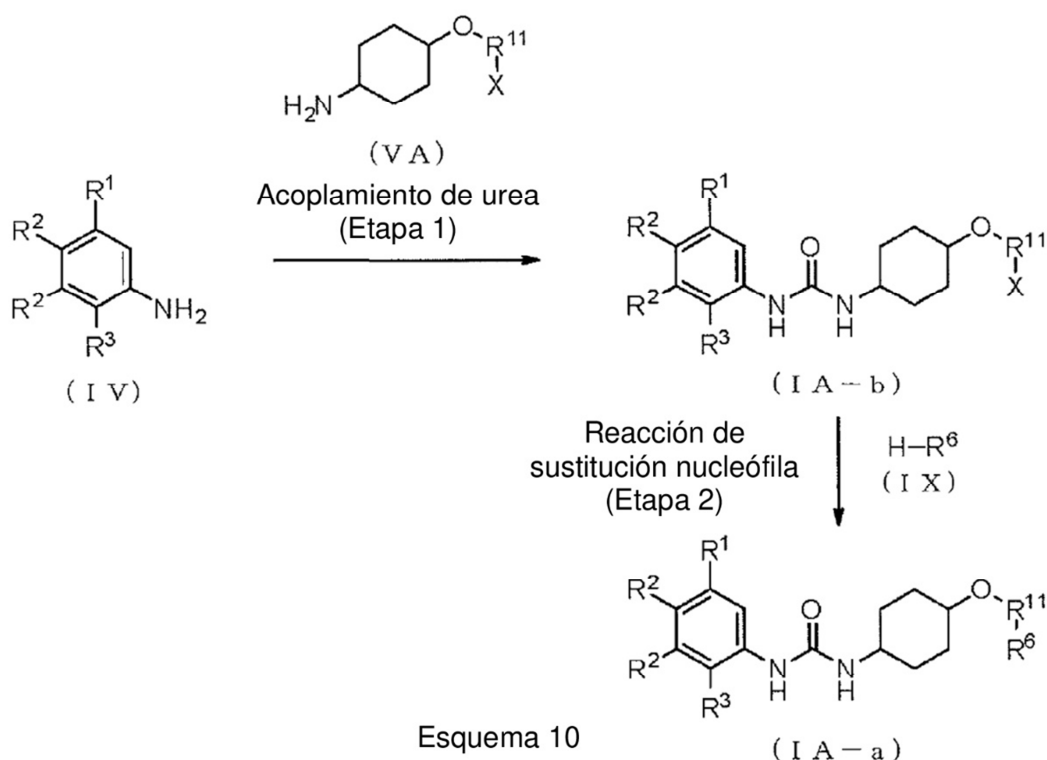
Un disolvente de reacción para su utilización en la reacción de acoplamiento se selecciona apropiadamente dependiendo del tipo de reactivos a utilizar, pero no queda limitado particularmente, siempre que la reacción no se inhiba. Entre los ejemplos del disolvente de reacción se incluyen disolventes basados en hidrocarburos aromáticos, tales como benceno o tolueno; disolventes basados en alcohol, tales como metanol o etanol; disolventes basados en nitrilo, tales como acetonitrilo o propionitrilo; disolventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o dimetilsulfóxido; disolventes basados en éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano o 1,4-dioxano; disolventes basados en éster, tales como acetato de etilo o acetato de propilo; disolventes basados en cloro, tales como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; o disolventes mezclas de los mismos y, preferentemente, se incluyen disolventes aromáticos, tales como benceno o tolueno; disolventes basados en alcohol, tales como metanol o etanol; disolventes basados en éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano o 1,4-dioxano; o disolventes mezclas de los mismos.

La temperatura de reacción de la reacción de acoplamiento es, preferentemente, de 0 °C a 300 °C, más preferentemente, de 20 °C a 200 °C.

El tiempo de reacción de la reacción de acoplamiento se selecciona apropiadamente dependiendo de las condiciones, tales como la temperatura de reacción y, preferentemente, es desde 1 hasta 48 horas.

La concentración del derivado de ciclohexano (VIIA-b) para su utilización en la reacción de acoplamiento al inicio de la reacción es, preferentemente, desde 1 mmol/l hasta 1 mol/l.

Entre los derivados de urea (I), se puede obtener un derivado de urea (IA-a) en el que R⁴ es R¹¹ sustituido con un morfolinilo o (R⁷)R⁸N-, por ejemplo, mediante acoplamiento de urea (etapa 1) del derivado de anilina (IV) y un derivado de ciclohexanamina (VA) en presencia de un agente de acoplamiento de urea y una base, y reacción de sustitución nucleófila (etapa 2) del derivado de urea resultante (IA-b) con el nucleófilo (IX) en la presencia o ausencia de una base, tal como se muestra en el esquema 10.



Esquema 10

(en el que cada símbolo es tal como se ha definido anteriormente).

5 (Etapa 1)

El derivado de ciclohexanamina descrito anteriormente (VA) se puede obtener, por ejemplo, mediante la desprotección del derivado de ciclohexano que se ha descrito anteriormente (VI), tal como se muestra en el esquema 4 que se ha descrito anteriormente.

10 El derivado de anilina (IV) para su utilización en la reacción de acoplamiento de urea se puede producir mediante un procedimiento conocido o un procedimiento equivalente.

15 La cantidad del derivado de ciclohexanamina (VA) para su utilización en la reacción de acoplamiento de urea es, preferentemente, de 0,5 a 10 equivalentes, más preferentemente, de 1 a 3 equivalentes, respecto al derivado de anilina (IV).

20 Entre los ejemplos del agente de acoplamiento de urea para su utilización en la reacción de acoplamiento de urea se incluyen derivados de cloroformiato, tales como cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo, cloroformiato de fenilo o cloroformiato de p-nitrofenilo; trifosgeno, fosgeno, N,N'-carbonildiimidazol, o carbonato de N,N'-disuccinimidilo y, preferentemente, se incluye trifosgeno.

25 La cantidad del agente de acoplamiento de urea para su utilización en la reacción de acoplamiento de urea es, preferentemente, de 0,1 a 100 equivalentes, más preferentemente, de 0,3 a 30 equivalentes, respecto al derivado de anilina (IV).

30 Entre los ejemplos de la base para su utilización en la reacción de acoplamiento de urea se incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina o diisopropiletilamina; bases inorgánicas, tales como hidrogenocarbonato de sodio o carbonato de potasio; compuestos de hidruro metálico, tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio o hidruro de calcio; alquil litio, tal como metil litio o butil litio; amida de litio, tal como hexametildisilazida de litio o diisopropilamida de litio; o una mezcla de los mismos y, preferentemente, se incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina o diisopropiletilamina.

35 La cantidad de base para su utilización en la reacción de acoplamiento de urea es, preferentemente, de 1 a 100 equivalentes, más preferentemente, de 2 a 30 equivalentes, para el derivado de anilina (IV).

Un disolvente de reacción para su utilización en la reacción de acoplamiento de urea se selecciona apropiadamente dependiendo del tipo de reactivos a utilizar, pero no queda limitado particularmente, siempre que la reacción no se inhiba. Entre los ejemplos del disolvente de reacción se incluyen disolventes polares apróticos, tales como

N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o dimetilsulfóxido; disolventes basados en éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano o 1,4-dioxano; disolventes basados en éster, tales como acetato de etilo o acetato de propilo; disolventes basados en cloro, tales como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; disolventes basados en nitrilo, tales como acetonitrilo o propionitrilo; o disolventes mezclas de los mismos y, preferentemente, se incluyen disolventes basados en cloro, tales como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; o disolventes basados en nitrilo, como acetonitrilo o propionitrilo.

La temperatura de reacción de la reacción de acoplamiento de urea es, preferentemente, de -40 °C a 200 °C, más preferentemente, de -20 °C a 150 °C.

El tiempo de reacción de la reacción de acoplamiento de urea se selecciona apropiadamente dependiendo de las condiciones, tales como la temperatura de reacción y, preferentemente, es desde 30 minutos hasta 30 horas.

La concentración del derivado de anilina (IV) para su utilización en la reacción de acoplamiento de urea al inicio de la reacción es, preferentemente, desde 1 mmol/l hasta 1 mol/l.

(Etapa 2)

El nucleófilo (IX) para su utilización en la reacción de sustitución nucleófila está disponible en el mercado. Además, también se puede producir mediante un procedimiento conocido.

La cantidad del nucleófilo (IX) para su utilización en la reacción de sustitución nucleófila es, preferentemente, de 0,2 a 10 equivalentes, más preferentemente, de 0,5 a 3 equivalentes, respecto al derivado de urea (IA-b).

Opcionalmente, la reacción de sustitución nucleófila se puede llevar a cabo con una base. Entre los ejemplos de la base a utilizar se incluyen bases inorgánicas, tales como hidruro de sodio, hidrogenocarbonato de sodio o carbonato de potasio; bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina o piridina; o una mezcla de las mismas.

La cantidad de base para su utilización en la reacción de sustitución nucleófila es, preferentemente, de 0,5 a 20 equivalentes, más preferentemente 1 a 3 equivalentes, respecto al derivado de urea (IA-b).

Un disolvente de reacción para su utilización en la reacción de sustitución nucleófila se selecciona apropiadamente dependiendo del tipo de reactivos a utilizar, pero no queda limitado particularmente, siempre que la reacción no se inhiba. Entre los ejemplos del disolvente de reacción se incluyen disolventes basados en alcohol, tales como metanol o etanol; disolventes basados en nitrilo, tales como acetonitrilo o propionitrilo; disolventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o dimetilsulfóxido; disolventes basados en éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano o 1,4-dioxano; disolventes basados en éster, tales como acetato de etilo o acetato de propilo; disolventes basados en cloro, tales como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; o disolventes mezclas de los mismos y, preferentemente, se incluyen disolventes basados en alcohol, tales como metanol o etanol; disolventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o dimetilsulfóxido; o disolventes basados en éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano o 1,4-dioxano.

La temperatura de reacción de la reacción de sustitución nucleófila es, preferentemente, de -20 °C a 200 °C, más preferentemente, de 0-150 °C.

El tiempo de reacción de la reacción de sustitución nucleófila se selecciona apropiadamente dependiendo de las condiciones, tales como la temperatura de reacción y, preferentemente, es desde 1 hasta 60 horas.

La concentración del derivado de urea (IA-b) para su utilización en la sustitución nucleófila es al comienzo de la reacción, preferentemente, desde 1 mmol/l hasta 1 mol/l.

El inhibidor de DDR1 de la presente invención se caracteriza por que comprende, como ingrediente activo, el derivado de urea (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La expresión "inhibidor de DDR1" significa un compuesto que inhibe la actividad quinasa de DDR1.

El derivado de urea (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene actividad inhibidora de DDR1 y, de este modo, se espera que sea un agente terapéutico contra enfermedades, por ejemplo, cáncer, con el que se espera una mejora del estado clínico o mejora de los síntomas de las enfermedades sobre la base del mecanismo de acción correspondiente.

Entre los ejemplos de "cáncer" se incluyen cáncer de faringe, cáncer de laringe, cáncer de lengua, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer uterino, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer pancreático, cáncer de vesícula biliar, cáncer de conducto biliar, cáncer de riñón, cáncer de pelvis renal y uréter, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, melanoma

maligno, cáncer de tiroides, sarcoma neurogénico u osteogénico, condrosarcoma, rabdomiosarcoma, angiosarcoma, fibrosarcoma, glioma, leucemia, linfoma maligno, neuroblastoma, mieloma o tumor cerebral.

La actividad de inhibición de DDR1 del derivado de urea (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede evaluar con un estudio in vitro. Entre los ejemplos del estudio in vitro se incluyen un procedimiento en el que se evalúa la actividad quinasa de DDR1 en función de la medición de la cantidad de sustrato fosforilado o ATP consumido (Analytical Biochemistry, 1999, 269: 94-104), y un procedimiento en el que se mide la unión de una diana de ensayo para DDR1 (Journal of Biomolecular Screening, 2009, 14: 924-935). Entre los ejemplos más específicos de un procedimiento para la evaluación de la actividad de la quinasa DDR1 se incluyen un procedimiento en el que una proteína purificada de dominio intracelular de DDR1, un péptido sustrato y ATP se mezclan y se dejan reaccionar y se mide la cantidad del péptido sustrato fosforilado. La cantidad del péptido sustrato fosforilado se puede medir, por ejemplo, midiendo la transferencia de energía de resonancia de fluorescencia utilizando el péptido sustrato marcado de antemano con biotina o una sustancia fluorescente.

EJEMPLOS

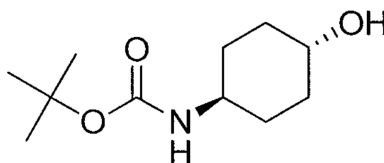
La presente invención se describirá a continuación con más detalle por medio de ejemplos y ejemplos de referencia. Sin embargo, la presente invención no queda limitada por los mismos.

Para cualquier compuesto cuyos procedimientos sintéticos no se describen en el contexto de la síntesis de los compuestos de los ejemplos, se utilizaron compuestos disponibles en el mercado. Los nombres de los disolventes indicados en los datos de RMN representan los disolventes utilizados para las mediciones. Además, se midió el espectro de RMN de 400 MHz utilizando el espectrómetro de resonancia magnética nuclear JNM-AL400 (JEOL Ltd.) o el espectrómetro de resonancia magnética nuclear JNM-ECS400 (JEOL Ltd.). Los desplazamientos químicos se referenciaron al tetrametilsilano y se expresaron en δ (unidad: ppm), mientras que la multiplicidad de cada señal se expresó como s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadriplete), m (multiplete), a (ancho), dd (doblete doblado), dt (doblete triplete), ddd (doblete doblado de dobletes), dc (doblete cuadriplete) o tt (triple triplete). El espectro ESI ("Electrospray ionization", Ionización por Electropulverización)-MS ("Mass Spectrometry", Espectrometría de Masas) se midió utilizando G6130A Serie 1200 de Agilent Technologies (fabricado por Agilent Technology). Todos los disolventes utilizados estaban disponibles en el mercado. Se utilizó el cromatógrafo YFLC W-prep 2XH (Yamazen Science, Inc.) para la cromatografía instantánea. Se utilizó Monowave 300 fabricado por Anton Paar GmbH como reactor de síntesis de microondas.

Se sintetizaron materias primas e intermedios de derivados de urea (I) mediante los procedimientos descritos en los siguientes ejemplos de referencia. Para cualquier compuesto cuyos procedimientos sintéticos no se describen en el contexto de la síntesis de los compuestos de los ejemplos de referencia, se utilizaron compuestos disponibles en el mercado.

(Ejemplo de referencia 1)

Síntesis de *trans*-(4-hidrox ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo:

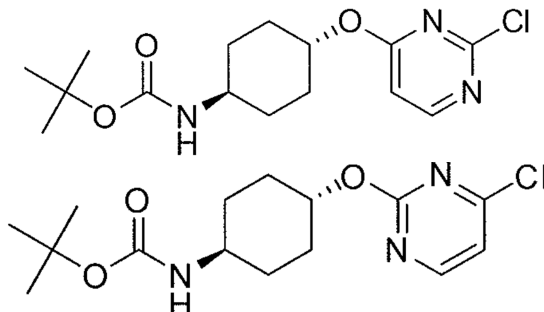


A una solución de *trans*-4-aminohexanol (10 g, 87 mmol) y trietilamina (18 ml, 0,13 mol) en diclorometano (44 ml), se añadió dicarbonato de di(*tert*-butilo) (21 g, 96 mmol) con enfriamiento en hielo. Después de agitar la solución obtenida a temperatura ambiente durante 6,5 horas, se añadieron agua y ácido clorhídrico 1 N a la solución de reacción, y la solución obtenida se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró al vacío. El producto en bruto obtenido se purificó mediante recristalización con un disolvente mezcla de hexano/acetato de etilo, y el sólido precipitado se recuperó por filtración para obtener el compuesto del título (13 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,12-1,21 (2H, m), 1,33-1,44 (11H, m), 1,97-2,01 (4H, m), 3,40-3,43 (1H, m), 3,60-3,61 (1H, m), 4,33-4,35 (1H, m).

(Ejemplo de referencia 2)

Síntesis de *trans*-4-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo y *trans*-4-((4-cloropirimidin-2-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo:



A una solución de *trans*-4-hidroxiciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (0,59 g, 2,7 mmol) en tetrahidrofurano (denominado en lo sucesivo THF) (10 ml), se añadió hidruro de sodio (55% en peso en aceite mineral, 0,36 g) con enfriamiento sobre hielo. Después de agitar la solución obtenida a temperatura ambiente durante una hora y media, se añadió a la solución de reacción una solución de 2,4-dicloropirimidina (0,45 g, 3,0 mmol) en THF (5 ml). Después de agitar la solución obtenida a 40 °C durante dos horas, la solución resultante se agitó a 60 °C durante siete horas. Se añadió agua a la solución de reacción enfriando sobre hielo, y la solución obtenida se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró al vacío. Se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano: acetato de etilo = 95:5 → 85:15) para obtener *trans*-4-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (0,32 g) y *trans*-4-((4-cloropirimidin-2-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (0,17 g).

trans-4-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo

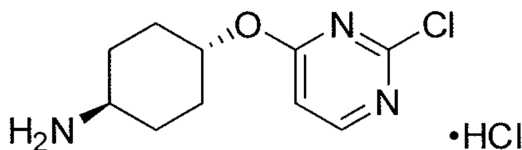
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,34 (2H, t, $J = 11,7$ Hz), 1,45 (11H, s), 2,09-2,13 (4H, m), 3,50-3,53 (1H, m), 4,40-4,43 (1H, m), 5,07-5,09 (1H, m), 6,59 (1H, d, $J = 6,3$ Hz), 8,26 (1H, d, $J = 6,3$ Hz).

trans-4-((4-cloropirimidin-2-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,31-1,36 (2H, m), 1,44-1,46 (9H, m), 1,63-1,66 (2H, m), 2,10-2,16 (4H, m), 3,53 (1H, sa), 4,40 (1H, sa), 4,93-4,98 (1H, m), 6,95 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 5,1$ Hz).

(Ejemplo de referencia 3)

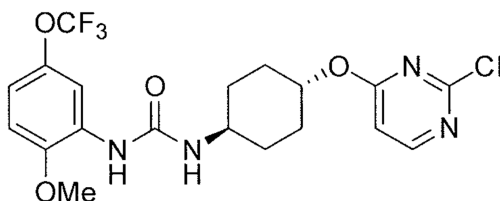
Síntesis de clorhidrato de *trans*-4-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina:



Se agitó una solución de *trans*-4-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (0,33 g, 0,99 mmol) en una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (2 ml) a temperatura ambiente durante cinco horas. La solución de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un producto en bruto.

(Ejemplo de referencia 4)

Síntesis de 1-(*trans*-4-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)-3-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)urea:



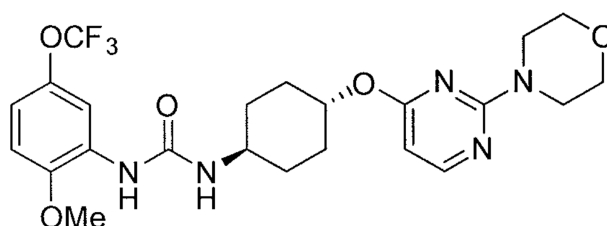
A una solución de trifosgeno (0,037 g, 0,13 mmol) en diclorometano (3 ml), se añadió una solución de

2-metoxi-5-(trifluorometoxi)anilina (0,79 g, 0,38 mmol) en diclorometano (0,9 ml) y trietilamina (0,053 ml, 0,38 mmol) con enfriamiento sobre hielo. Después de agitar la solución de reacción durante una hora enfriando sobre hielo, se añadió a la misma una solución del producto en bruto de clorhidrato de *trans*-4-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina (0,10 g) en N,N-dimetilformamida (denominada en adelante DMF) (0,6 ml) y trietilamina (0,26 ml, 1,9 mmol). Después de agitar la solución obtenida a temperatura ambiente durante una hora y media, se añadió agua a la solución de reacción, y la solución obtenida se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró al vacío. Se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano: acetato de etilo = 99:1 → 50:50) para obtener el compuesto del título (0,015 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,35-1,40 (2H, m), 1,58-1,68 (2H, m), 2,16-2,18 (4H, m), 3,76-3,80 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,47 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 5,08-5,14 (1H, m), 6,61 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 6,79-6,81 (3H, m), 8,14 (1H, s), 8,27 (1H, d, $J = 5,9$ Hz).

(Ejemplo 1)

Síntesis de 1-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea:

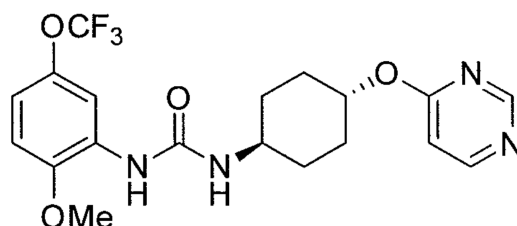


Se agitó una solución de 1-(*trans*-4-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)-3-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)urea (0,016 g, 0,034 mmol), morfolina (0,0032 g, 0,037 mmol) y carbonato de sodio (0,068 g, 0,064 mmol) en etanol (0,17 ml) a temperatura ambiente durante una hora, y posteriormente se añadió morfolina (0,010 g, 0,11 mmol) a la solución de reacción. Después de agitar la solución obtenida durante toda la noche a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio a la solución de reacción, y la solución obtenida se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró al vacío. Se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano: acetato de etilo = 90:10 → 40:60) para obtener el compuesto del título (0,0073 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 1).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,24-1,39 (2H, m), 1,59-1,64 (2H, m), 2,15-2,17 (4H, m), 3,75 (9H, sa), 3,87 (3H, s), 4,52-4,54 (1H, m), 4,93-4,96 (1H, m), 5,97 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 6,79-6,81 (3H, m), 8,06 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,13 (1H, s). MS(ESI) $[M + H]^+$: 512.

(Ejemplo 2)

Síntesis de 1-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(*trans*-4-(pirimidin-4-iloxi)ciclohexil)urea:

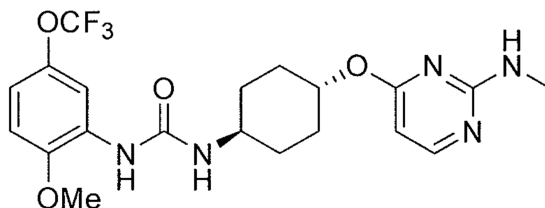


Se agitó una solución de 1-(*trans*-4-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)-3-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)urea (0,020 g, 0,043 mmol), paladio sobre carbono (10 % en peso) (que contenía el 50 % de agua en peso, 0,0046 g) y formiato de amonio (0,0055 g, 0,087 mmol) en etanol (0,33 ml) durante toda la noche a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se filtró a continuación a través de Celite®, y el filtrado se concentró al vacío. Se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano: acetato de etilo = 90:10 → 0:100) para obtener el compuesto del título (0,014 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 2). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,35-1,42 (2H, m), 1,56-1,66 (2H, m), 2,15-2,19 (4H, m), 3,76-3,80 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,45-4,49 (1H, m), 5,07-5,11 (1H, m), 6,68 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 6,79-6,82 (3H, m), 8,14 (1H, s), 8,40 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 8,74 (1H, s).

MS(ESI) $[M + H]^+$: 425.

(Ejemplo 3)

Síntesis de 1-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(*trans*-4-((2-(metilamino)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea:

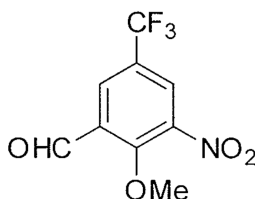


Se obtuvo el compuesto del título (0,010 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 3) utilizando una solución 1,0 N de metilamina en THF (0,20 ml) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 1).

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,37-1,40 (2H, m), 1,58-1,61 (2H, m), 2,06-2,15 (4H, m), 2,88 (3H, s), 3,61-3,64 (1H, m), 3,90 (3H, s), 4,59 (1H, sa), 5,06 (1H, sa), 5,97 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 6,80 (1H, dd, $J = 9,1, 2,6$ Hz), 6,96 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,91 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 8,09 (1H, d, $J = 2,9$ Hz).
MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 456.

(Ejemplo de referencia 5)

Síntesis de 2-metoxi-3-nitro-5-(trifluorometil)benzaldehído:

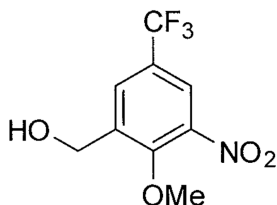


A una solución de 2-metoxi-5-(trifluorometil)benzaldehído (3,0 g, 15 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (44 ml), se añadió ácido nítrico fumante (0,79 ml) enfriando sobre hielo. Después de agitar la solución de reacción durante una hora enfriando sobre hielo, la solución de reacción se vertió en agua helada y la solución obtenida se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró al vacío. Se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano: acetato de etilo = 99:1 $\rightarrow$ 90:10) para obtener el compuesto del título (3,2 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,15 (3H, s), 8,33 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 10,43 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 6)

Síntesis de (2-metoxi-3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)metanol:

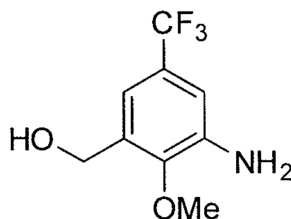


A una solución de 2-metoxi-3-nitro-5-(trifluorometil)benzaldehído (2,0 g, 8,0 mmol) en metanol (40 ml), se añadió borohidruro de sodio (0,15 g, 4,0 mmol) enfriando sobre hielo. Después de agitar la solución obtenida durante 10 minutos enfriando sobre hielo, se añadió ácido clorhídrico 1 N a la solución de reacción, y la solución de reacción se concentró al vacío. Se añadió agua al producto en bruto obtenido, y la solución obtenida se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró al vacío. Se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano: acetato de etilo = 90:10 $\rightarrow$ 75:25) para obtener el compuesto del título (1,9 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,01 (1H, t, $J = 5,9$ Hz), 3,98 (3H, s), 4,87 (2H, d, $J = 5,9$ Hz), 8,01 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

(Ejemplo de referencia 7)

Síntesis de (3-amino-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)metanol:



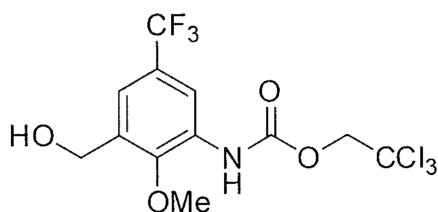
Se agitó una solución de (2-metoxi-3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)metanol (1,0 g, 4,0 mmol), polvo de hierro (1,1 g, 20 mmol) y cloruro de amonio (1,1 g, 20 mmol) en una mezcla de disolventes de etanol/agua (etanol: agua = 2:1, v/v, 60 ml) a 90 °C durante 1,5 horas, y el líquido de reacción se filtró posteriormente a través de Celite®, y el filtrado se concentró al vacío. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al producto en bruto obtenido, y la solución obtenida se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (0,84 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,96 (1H, s), 3,83 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,74 (2H, s), 6,95 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 7,04 (1H, s).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 222.

(Ejemplo de referencia 8)

Síntesis de (3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo:

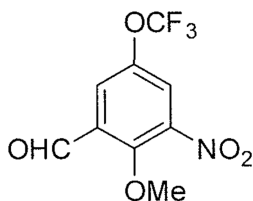


A una solución de (3-amino-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)metanol (0,84 g, 3,8 mmol) y diisopropiletilamina (en lo sucesivo denominada DIPEA) (0,99 ml, 5,7 mmol) en THF (38 ml), se añadió cloroformato de 2,2,2-tricloroetilo (0,80 g, 3,8 mmol) con enfriamiento sobre hielo. Después de agitar la solución obtenida a temperatura ambiente durante 14 horas, se añadió ácido clorhídrico 1 N a la solución de reacción, y la solución obtenida se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró al vacío. Se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano: acetato de etilo = 90:10 $\rightarrow$ 65:35) para obtener el compuesto del título (1,2 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,90 (1H, t, $J = 6,1$ Hz), 3,89 (3H, s), 4,80 (2H, d, $J = 5,9$ Hz), 4,87 (2H, s), 7,43 (1H, s), 7,46 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 8,37 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 9)

Síntesis de 2-metoxi-3-nitro-5-(trifluorometoxi)benzaldehído:

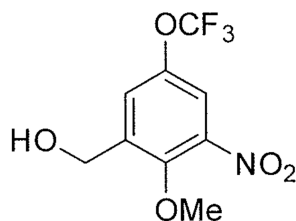


Se obtuvo el compuesto del título (21 g) utilizando 2-metoxi-5-(trifluorometoxi)benzaldehído (25 g, 0,11 mol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 2-metoxi-3-nitro-5-(trifluorometil)benzaldehído (Ejemplo de referencia 5).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,11 (3H, s), 7,95-7,97 (2H, m), 10,40 (1H, t, $J = 3,5$ Hz).

(Ejemplo de referencia 10)

Síntesis de (2-metoxi-3-nitro-5-(trifluorometoxi)fenil)metanol:



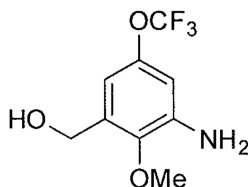
5

Se obtuvo el compuesto del título (19 g) utilizando 2-metoxi-3-nitro-5-(trifluorometoxi)benzaldehído (21 g, 0,081 mol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de (2-metoxi-3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)metanol (Ejemplo de referencia 6).

10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,01 (1H, t, J = 5,9 Hz), 3,94 (3H, s), 4,84 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,64-7,67 (2H, m).

(Ejemplo de referencia 11)

15 Síntesis de (3-amino-2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)metanol:

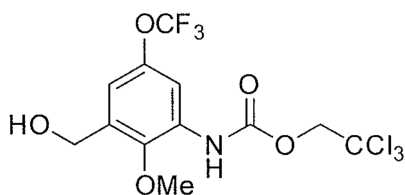


20 Se obtuvo el compuesto del título (13 g) utilizando (2-metoxi-3-nitro-5-(trifluorometoxi)fenil)metanol (19 g, 0,069 mol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de (3-amino-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)metanol (Ejemplo de referencia 7).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,97 (1H, t, J = 6,2 Hz), 3,79 (3H, s), 3,92 (2H, s), 4,69 (2H, d, J = 6,3 Hz), 6,56 (1H, s), 6,62 (1H, s).

25 (Ejemplo de referencia 12)

Síntesis de (3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo:



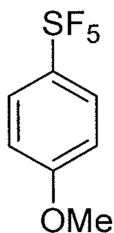
30

Se obtuvo el compuesto del título (11 g) utilizando (2-metoxi-3-nitro-5-(trifluorometoxi)fenil)metanol (13 g, 0,057 mol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de (3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Ejemplo de referencia 8).

35 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,89 (1H, t, J = 6,0 Hz), 3,84 (3H, s), 4,77 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,86 (2H, s), 7,05 (1H, s), 7,40 (1H, s), 8,00 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 13)

Síntesis de 1-metoxi-4-(pentafluorosulfanil)benceno:



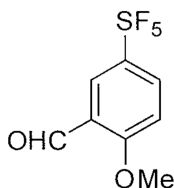
A una solución de 1-nitro-4-(pentafluorosulfanil)benceno (20 g, 80 mmol) en DMF (100 ml), se añadió metóxido de sodio (13 g, 24 mmol) durante 30 minutos. Después de agitar la solución obtenida a temperatura ambiente durante una hora, se añadió agua a la solución de reacción y la solución obtenida se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró al vacío. Se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano) para obtener el compuesto del título (16 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,85 (3H, s), 6,91 (2H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,68 (2H, d, $J = 9,6$ Hz).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 235.

(Ejemplo de referencia 14)

Síntesis de 2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)benzaldehído:



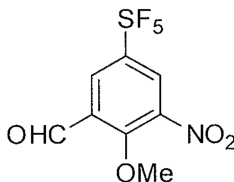
A una solución de 4-(pentafluorosulfanil)anisol (1,3 g, 5,3 mmol) y diclorometil metil éter (1,2 ml, 13 mmol) en diclorometano (10 ml), se añadió tetracloruro de titanio (1,5 ml, 13 mmol) durante 10 minutos a -20°C para mantener la temperatura del líquido de reacción dentro del intervalo de -20 a -22°C . Después de agitar la solución obtenida a -20°C durante 30 minutos, se añadió agua a la solución de reacción, y la solución obtenida se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró al vacío. Se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano: acetato de etilo = 95:5 $\rightarrow$ 80:20) para obtener el compuesto del título (0,52 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,02 (3H, s), 7,04-7,08 (1H, m), 7,90-7,95 (1H, m), 8,22-8,24 (1H, m), 10,5 (1H, s).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 263.

(Ejemplo de referencia 15)

Síntesis de 2-metoxi-3-nitro-5-(pentafluorosulfanil)benzaldehído:

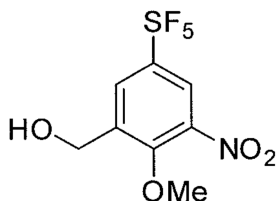


Se obtuvo el compuesto del título (0,070 g) utilizando 2-metoxi-5-benzaldehído (pentafluorosulfanil) (0,10 g, 0,38 mol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 2-metoxi-3-nitro-5-(trifluorometil)benzaldehído (Ejemplo de referencia 5).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,15 (3H, s), 8,43-8,47 (2H, m), 10,4 (1H, s). MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 308.

(Ejemplo de referencia 16)

Síntesis de (2-metoxi-3-nitro-5-(pentafluorosulfanil)fenil)metanol:



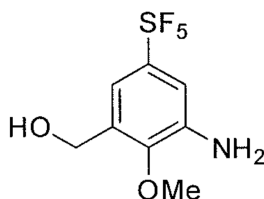
5

Se obtuvo el compuesto del título (0,067 g) utilizando 2-metoxi-3-nitro-5-(pentafluorosulfanil)benzaldehído (0,070 g, 0,23 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de (2-metoxi-3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)metanol (Ejemplo de referencia 6).

10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,97 (3H, s), 4,82-4,87 (2H, m), 8,12-8,21 (2H, m).
MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 310.

(Ejemplo de referencia 17)

15 Síntesis de (3-amino-2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)metanol:

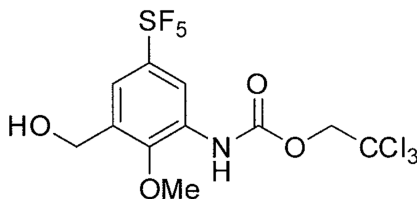


20 A una solución de (3-amino-2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)metanol (0,057 g, 0,18 mmol) en metanol (1 ml), se añadió óxido de platino (0,0042 g, 0,018 mmol), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo atmósfera de hidrógeno. El líquido de reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío. Se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano: acetato de etilo = 95:5 $\rightarrow$ 70:30) para obtener el compuesto del título (0,049 g).

25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,82 (3H, s), 3,94-4,02 (2H, m), 4,71-4,74 (2H, m), 7,08-7,12 (1H, m), 7,16-7,20 (1H, m).
MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 280.

(Ejemplo de referencia 18)

30 Síntesis de (3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo:

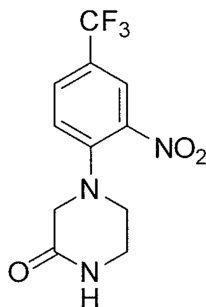


35 Se obtuvo el compuesto del título (0,071 g) utilizando (3-amino-2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)metanol (0,049 g, 0,18 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de (3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Ejemplo de referencia 8).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,88 (3H, s), 4,77-4,88 (4H, m), 7,37-7,47 (1H, m), 7,59-7,62 (1H, m), 8,46-8,58 (1H, m).
MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 455.

(Ejemplo de referencia 19)

Síntesis de 4-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperazin-2-ona:

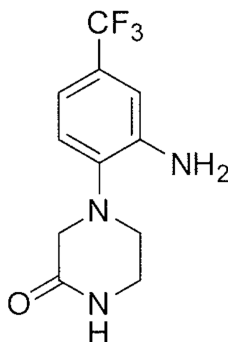


Se agitó una solución de 1-cloro-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno (0,30 g, 1,3 mmol), piperazin-2-ona (0,17 ml, 1,7 mmol) y trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol) en dimetilsulfóxido (denominado en lo sucesivo DMSO) (5 ml) durante dos horas y posteriormente se añadió agua a la solución de reacción, y la solución obtenida se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró al vacío. Se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano: acetato de etilo = 95:5 → 0:100) para obtener 4-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperazin-2-ona (0,32 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,38-3,39 (2H, m), 3,56-3,58 (2H, m), 3,91 (2H, d, $J = 3,7$ Hz), 7,17-7,18 (1H, m), 7,72-7,75 (1H, m), 8,11-8,13 (1H, m).

(Ejemplo de referencia 20)

Síntesis de 4-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)piperazin-2-ona:

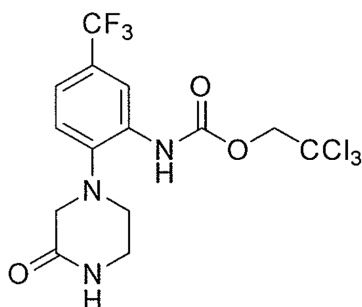


A una solución de 4-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperazin-2-ona (0,15 g, 0,58 mol) en metanol (11 ml), se añadieron 0,062 g de paladio (10 % en peso) sobre carbono (que contenía 50 % de agua en peso) a temperatura ambiente, y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una hora bajo atmósfera de hidrógeno. El líquido de reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (0,15 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,22-3,23 (2H, m), 3,47-3,50 (2H, m), 3,68 (2H, s), 4,09 (1H, s), 5,95 (1H, s), 6,97 (1H, s), 7,01 (2H, s).

(Ejemplo de referencia 21)

Síntesis de (2-(3-oxopiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo:



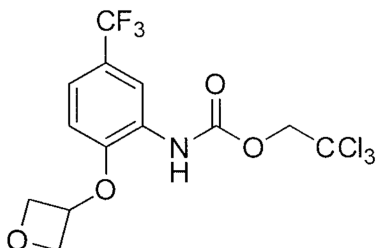
Se obtuvo el compuesto del título (0,17 g) utilizando 4-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)piperazin-2-ona (0,15 g, 0,57

mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de (3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Ejemplo de referencia 8).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,18-3,20 (2H, m), 3,53-3,55 (2H, m), 3,67 (2H, s), 4,88 (2H, s), 6,01 (1H, s), 7,21-7,24 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,79 (1H, s), 8,40 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 22)

Síntesis de (2-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo:



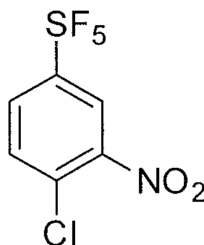
A una solución de 1-cloro-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno (1,2 g, 5,2 mmol) en DMF, se añadió hidruro de sodio (55% en peso en aceite mineral, 0,41 g) con enfriamiento sobre hielo. Después de agitar la solución obtenida a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió oxetan-3-ol (3,2 g, 43 mmol). Después de agitar la solución obtenida durante toda la noche a temperatura ambiente, se añadió agua a la solución de reacción, y la solución obtenida se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró al vacío, y se obtuvo un producto en bruto. A temperatura ambiente, se añadió paladio (10 % en peso) sobre carbono (que contenía 50 % de agua en peso, 0,10 g) a una solución del producto en bruto obtenido en metanol, y la solución obtenida se agitó durante cinco horas en atmósfera de hidrógeno. El líquido de reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío para obtener un producto en bruto. A una solución del producto en bruto obtenido y DIPEA (3,8 ml, 22 mmol) en THF, se añadió cloroformato de 2,2,2-tricloroetilo (3,3 g, 16 mmol) con enfriamiento sobre hielo. Después de agitar la solución obtenida durante toda la noche a temperatura ambiente, se añadió agua a la solución de reacción, y la solución obtenida se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró al vacío. Se purificó el producto en bruto obtenido mediante recristalización con un disolvente mezcla de hexano/éter dietílico, y el sólido precipitado se recuperó por filtración para obtener el compuesto del título (3,8 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,83 (2H, dd, $J = 8,3, 5,1$ Hz), 4,88 (2H, s), 5,05 (2H, dd, $J = 7,7, 6,7$ Hz), 5,29-5,35 (1H, m), 6,49 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,29 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,46 (1H, s), 8,47 (1H, s).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 408.

(Ejemplo de referencia 23)

Síntesis de 1-cloro-2-nitro-4-(pentafluorosulfanil)benceno:

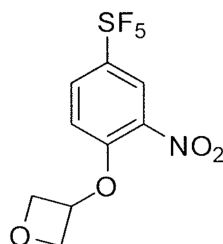


Se obtuvo el compuesto del título (5,9 g) utilizando 1-cloro-4-(pentafluorosulfanil)benceno (5,0 g, 21 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 2-metoxi-3-nitro-5-(trifluorometil)benzaldehído (Ejemplo de referencia 5).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,71 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,92 (1H, dd, $J = 8,6, 2,7$ Hz), 8,31 (1H, d, $J = 2,7$ Hz).

(Ejemplo de referencia 24)

Síntesis de 3-(2-nitro-4-(pentafluorosulfanil)fenoxi)oxetano:



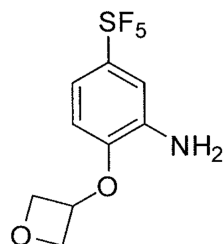
A una solución de oxetan-3-ol (94,0 mg, 1,27 mmol) en THF (1 ml), se añadió hidruro de sodio (55% en peso en aceite mineral, 0,069 g). Después de agitar la solución obtenida a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió 1-cloro-2-nitro-4-(pentafluorosulfanil)benceno (0,030 g, 1,1 mmol) a la solución de reacción. Después de agitar la solución obtenida a temperatura ambiente durante cuatro horas, se añadió agua a la solución de reacción y la solución obtenida se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (0,34 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 4,72-4,75 (2H, m), 5,03-5,07 (2H, m), 5,52-5,57 (1H, m), 7,06 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 8,04 (1H, dd, $J = 9,1, 2,8$ Hz), 8,39 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 322.

(Ejemplo de referencia 25)

Síntesis de 2-(oxetan-3-iloxi)-5-(pentafluorosulfanil)anilina:



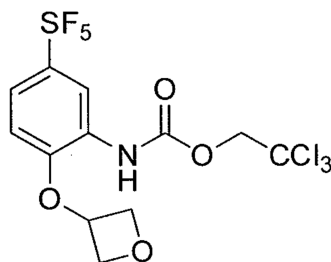
Se obtuvo el compuesto del título (0,31 g) utilizando 3-(2-nitro-4-(pentafluorosulfanil)fenoxi)oxetano (0,34 g, 1,1 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 4-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)piperazin-2-ona (Ejemplo de referencia 20).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,03 (2H, sa), 4,76-4,79 (2H, m), 4,99-5,03 (2H, m), 5,24-5,29 (1H, m), 6,30 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,05 (1H, dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz), 7,12 (1H, d, $J = 2,7$ Hz).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 292.

(Ejemplo de referencia 26)

Síntesis de 2-(oxetan-3-iloxi)-5-(pentafluorosulfanil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo:



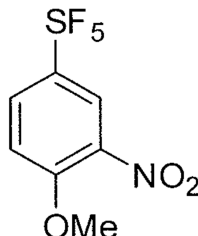
Se obtuvo el compuesto del título (0,32 g) utilizando 2-(oxetan-3-iloxi)-5-(pentafluorosulfanil)anilina (0,31 g, 1,1 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de (3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Ejemplo de referencia 8).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,82 (2H, dd, $J = 8,3, 4,9$ Hz), 4,88 (2H, s), 5,03-5,07 (2H, m), 5,30-5,35 (1H, m), 6,45 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,42 (1H, dd, $J = 9,0, 2,7$ Hz), 8,66 (1H, s).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 466.

(Ejemplo de referencia 27)

Síntesis de 1-metoxi-2-nitro-4-(pentafluorosulfanil)benceno:



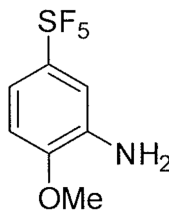
A una solución de 1-cloro-2-nitro-4-(pentafluorosulfanil)benceno (3,0 g, 10 mmol) en THF (30 ml), se añadió una solución de metóxido de sodio en metanol (28 % en peso, 2,4 g, 13 mmol) con enfriamiento sobre hielo. Después de agitar la solución obtenida a temperatura ambiente durante dos horas, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, y la solución obtenida se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (2,5 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,04 (3H, s), 7,16 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 7,94 (1H, dd, $J = 9,3, 2,7$ Hz), 8,29 (1H, d, $J = 2,7$ Hz).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 280.

(Ejemplo de referencia 28)

Síntesis de 2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)anilina:



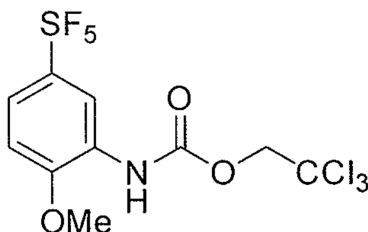
Se obtuvo el compuesto del título (0,45 g) utilizando 1-metoxi-2-nitro-4-(pentafluorosulfanil)benceno (0,34 g, 1,1 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 4-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)piperazin-2-ona (Ejemplo de referencia 20).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,90 (3H, s), 6,75 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,13 (1H, dd, $J = 9,1, 2,7$ Hz).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 250.

(Ejemplo de referencia 29)

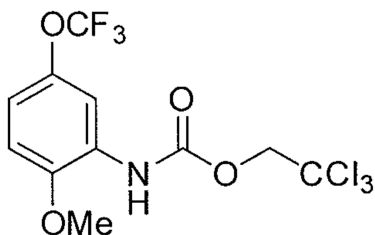
Síntesis de (2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo:



Se obtuvo el compuesto del título (5,0 g) utilizando 2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)anilina (4,5 g, 18 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de (3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Ejemplo de referencia 8).

(Ejemplo de referencia 30)

Síntesis de (2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo:



5

Se obtuvo el compuesto del título (7,0 g) utilizando 2-metoxi-5-(trifluorometoxi)anilina (5,0 g, 24 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de (3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Ejemplo de referencia 8).

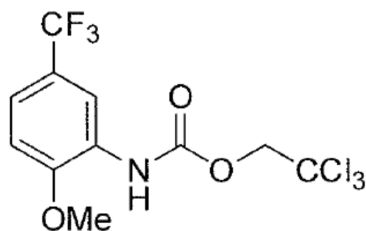
10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,92 (3H, s), 4,85 (2H, s), 6,86-6,91 (2H, m), 7,51 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,08 (1H, s).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 382.

(Ejemplo de referencia 31)

15

Síntesis de (2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo:



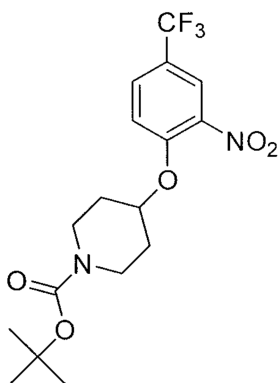
20 Se obtuvo el compuesto del título (7,8 g) utilizando 2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina (5,0 g, 26 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de (3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Ejemplo de referencia 8).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,97 (3H, s), 4,86 (2H, s), 6,95 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,33 (1H, dd, $J = 8,9, 1,8$ Hz), 7,52 (1H, s), 8,42 (1H, s).

25

(Ejemplo de referencia 32)

Síntesis de 4-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo:



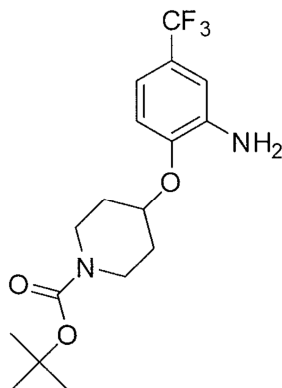
30

Se obtuvo el compuesto del título (0,11 g) utilizando 1-cloro-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno (0,10 g, 0,44 mmol) y 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,089 g, 0,044 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de *trans*-(4-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (Ejemplo de referencia 2).

35 MS(ESI) $[\text{M} - \text{tBu}]^+$: 335.

(Ejemplo de referencia 33)

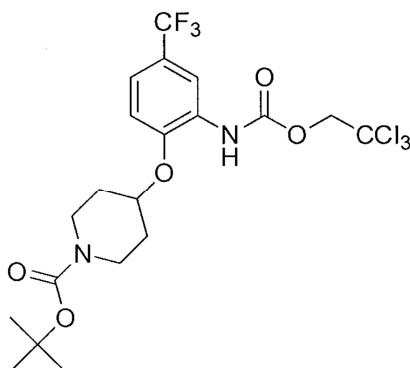
Síntesis de 4-(2-amino-4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo:



Se obtuvo el compuesto del título (0,19 g) utilizando 4-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,20 g, 0,51 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 4-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)piperazin-2-ona (Ejemplo de referencia 20). MS(ESI) [M + H]⁺: 437.

(Ejemplo de referencia 34)

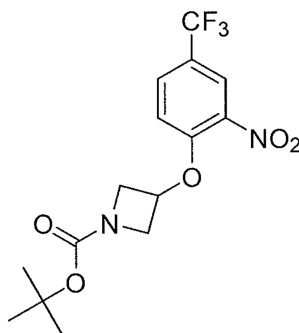
Síntesis de 4-(2-(((2,2,2-tricloroetoxi)carbonil)amino)-4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo:



Se obtuvo el compuesto del título (0,13 g) utilizando 4-(2-amino-4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,11 g, 0,30 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de (3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Ejemplo de referencia 8). MS(ESI) [M + H]⁺: 534.

(Ejemplo de referencia 35)

Síntesis de 3-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenoxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:



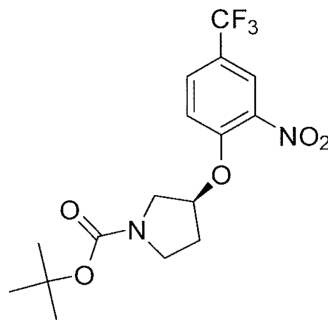
Se obtuvo el compuesto del título (0,12 g) utilizando 1-cloro-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno (0,10 g, 0,44 mmol) y 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,08 g, 0,44 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis

de *trans*-4-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (Ejemplo de referencia 2).
MS(ESI) [M-tBu]⁺: 307.

(Ejemplo de referencia 36)

5

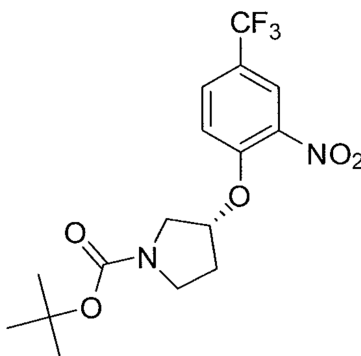
Síntesis de (*S*)-3-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:



10 Se obtuvo el compuesto del título (0,62 g) utilizando 1-cloro-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno (0,50 g, 2,22 mmol) y (*S*)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,50 g, 2,66 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de *trans*-4-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (Ejemplo de referencia 2).
MS(ESI) [M-tBu]⁺: 321.

15 (Ejemplo de referencia 37)

Síntesis de (*R*)-3-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:

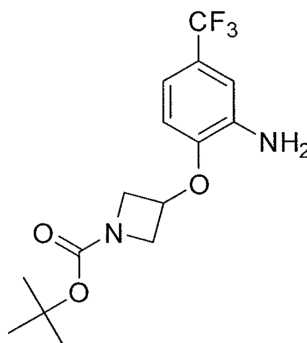


20 Se obtuvo el compuesto del título (0,6 g) utilizando 1-cloro-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno (0,50 g, 2,22 mmol) y (*R*)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,50 g, 2,66 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de *trans*-4-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (Ejemplo de referencia 2).
MS(ESI) [M-tBu]⁺: 321.

25

(Ejemplo de referencia 38)

Síntesis de 3-(2-amino-4-(trifluorometil)fenoxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:



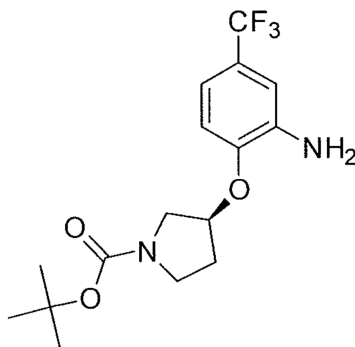
30

Se obtuvo el compuesto del título (0,15 g) utilizando 3-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenoxi)azetidina-1-carboxilato de

tert-butilo (0,19 g, 0,51 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 4-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)piperazin-2-ona (Ejemplo de referencia 20).
MS(ESI) [M-tBu]⁺: 277.

5 (Ejemplo de referencia 39)

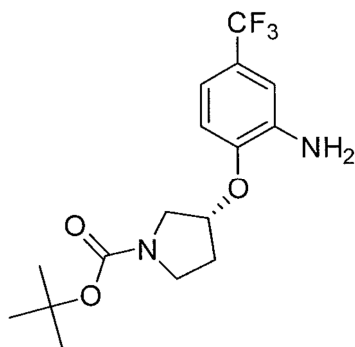
Síntesis de (*S*)-3-(2-amino-4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo:



10 Se obtuvo el compuesto del título (0,5 g) utilizando (*S*)-3-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,62 g, 1,65 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 4-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)piperazin-2-ona (Ejemplo de referencia 20).
MS(ESI) [M-tBu]⁺: 291.

15 (Ejemplo de referencia 40)

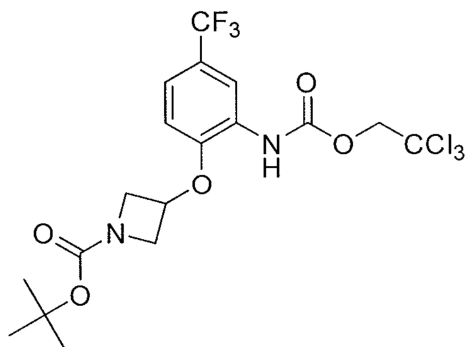
Síntesis de (*R*)-3-(2-amino-4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo:



20 Se obtuvo el compuesto del título (0,51 g) utilizando (*R*)-3-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,61 g, 1,62 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 4-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)piperazin-2-ona (Ejemplo de referencia 20).
MS(ESI) [M-tBu]⁺: 291.

25 (Ejemplo de referencia 41)

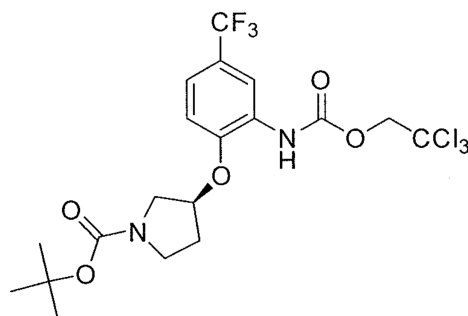
Síntesis de 3-(2-(((2,2,2-tricloroetil)carbonil)amino)-4-(trifluorometil)fenoxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo:



Se obtuvo el compuesto del título (0,15 g) utilizando 3-(2-amino-4-(trifluorometil)fenoxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,10 g, 0,30 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de (3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Ejemplo de referencia 8). MS(ESI) [M - tBu]⁺: 451.

(Ejemplo de referencia 42)

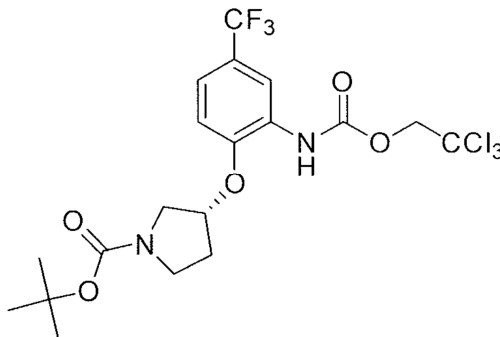
Síntesis de (*S*)-3-(2-(((2,2,2-tricloroetil)carbonil)amino)-4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo:



Se obtuvo el compuesto del título (0,49 g) utilizando (*S*)-3-(2-amino-4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,34 g, 1,59 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de (3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Ejemplo de referencia 8). MS(ESI) [M - Boc]⁺: 421.

(Ejemplo de referencia 43)

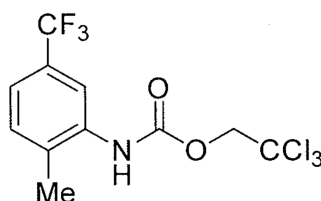
Síntesis de (*R*)-3-(2-(((2,2,2-tricloroetil)carbonil)amino)-4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo:



Se obtuvo el compuesto del título (0,51 g) utilizando (*R*)-3-(2-amino-4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,50 g, 1,44 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de (3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Ejemplo de referencia 8). MS(ESI) [M - Boc]⁺: 421.

(Ejemplo de referencia 44)

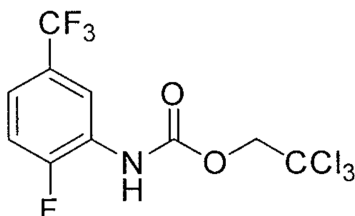
Síntesis de (2-metil-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo:



Se obtuvo el compuesto del título (0,18 g) utilizando 2-metil-5-(trifluorometil)anilina (0,20 g, 1,05 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de (3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Ejemplo de referencia 8). MS(ESI) [M + H]⁺: 349.

(Ejemplo de referencia 45)

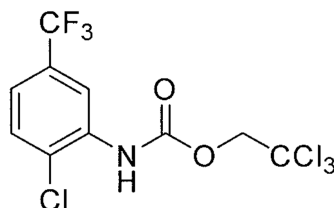
Síntesis de (2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo:



Se obtuvo el compuesto del título (0,15 g) utilizando 2-fluoro-5-(trifluorometil)anilina (0,26 g, 1,23 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de (3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Ejemplo de referencia 8). MS(ESI) $[M + H]^+$: 354.

(Ejemplo de referencia 46)

Síntesis de (2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo:

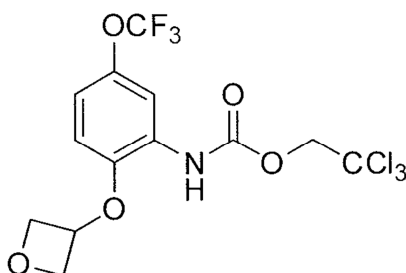


A una solución de 2-cloro-5-(trifluorometil)anilina (0,24 g, 1,1 mmol) y diazabicycloundeceno (denominado en lo sucesivo DBU) (0,20 g, 1,3 mmol) en THF, se añadió cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (0,20 g, 1,0 mmol) con enfriamiento sobre hielo. Después de agitar la solución obtenida durante toda la noche a temperatura ambiente, se añadió agua a la solución de reacción, y la solución obtenida se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró al vacío. Se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano: acetato de etilo = 90:10 → 60:40) para obtener el compuesto del título (0,12 g).

MS(ESI) $[M + H]^+$: 505.

(Ejemplo de referencia 47)

Síntesis de (2-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometoxi)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo:

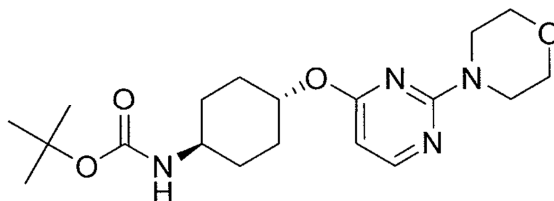


Se obtuvo el compuesto del título (0,12 g) utilizando 1-cloro-2-nitro-4-(trifluorometoxi)benzén (0,50 g, 1,79 mmol) mediante un procedimiento similar al de (2-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Ejemplo de referencia 22).

MS(ESI) $[M + H]^+$: 424.

(Ejemplo de referencia 48)

Síntesis de *trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo:

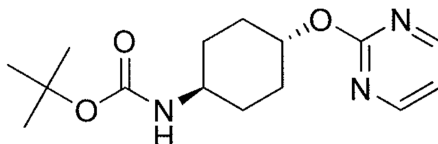


Se obtuvo el compuesto del título (0,54 g) utilizando *trans*-4-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (0,020 g, 0,061 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 1).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,25-1,46 (13H, m), 2,10 (4H, m), 3,50 (1H, sa), 3,74-3,78 (8H, m), 4,41 (1H, sa), 4,92 (1H, sa), 5,96 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,05 (1H, d, $J = 5,6$ Hz).

(Ejemplo de referencia 49)

Síntesis de *trans*-4-(pirimidin-2-iloxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo:

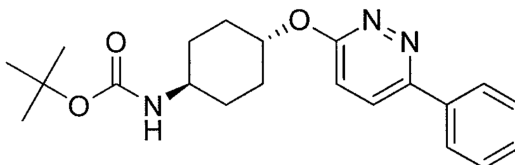


Se obtuvo el compuesto del título (0,35 g) utilizando 2-cloropirimidina (0,30 g, 1,4 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de *trans*-4-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (Ejemplo de referencia 2).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,24-1,31 (2H, m), 1,42 (9H, s), 1,60-1,64 (2H, m), 2,07-2,15 (4H, m), 3,51 (1H, sa), 4,39 (1H, sa), 4,89-4,94 (1H, m), 6,86 (1H, t, $J = 4,8$ Hz), 8,46 (2H, d, $J = 4,8$ Hz).

(Ejemplo de referencia 50)

Síntesis de *trans*-4-(6-fenilpiridazin-3-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo:

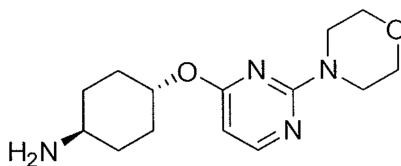


Se obtuvo el compuesto del título (0,060 g) utilizando 3-cloro-6-fenilpiridazina (0,093 g, 0,49 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de *trans*-4-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (Ejemplo de referencia 2).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,33-1,36 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,61-1,64 (2H, m), 2,08-2,11 (2H, m), 2,29-2,31 (2H, m), 3,55 (1H, sa), 4,43 (1H, sa), 5,33 (1H, sa), 6,98 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 7,48-7,50 (3H, m), 7,78 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 8,00-8,02 (2H, m).

(Ejemplo de referencia 51)

Síntesis de *trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina:



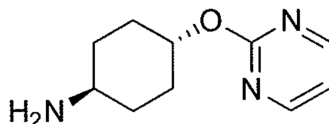
Se agitó una solución de *trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (0,54 g, 1,4 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N/acetato de etilo (4 ml) a temperatura ambiente durante dos horas. La

solución de reacción se concentró al vacío, y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la solución obtenida se extrajo con acetato de etilo y con un disolvente mezcla de cloroformo/metanol. La fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (0,40 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,24-1,34 (2H, m), 1,48-1,55 (2H, m), 1,95-1,97 (2H, m), 2,12-2,15 (2H, m), 2,79-2,84 (1H, m), 3,75 (8H, s), 4,90-4,98 (1H, m), 5,95 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,05 (1H, d, $J = 5,6$ Hz).

(Ejemplo de referencia 52)

Síntesis de *trans*-4-(pirimidin-2-iloxi)ciclohexanamina:

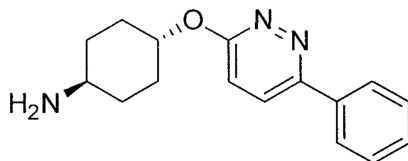


Se obtuvo el compuesto del título (0,020 g) utilizando (*trans*-4-(pirimidin-2-iloxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,35 g, 1,2 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de *trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina (Ejemplo de referencia 51).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,20-1,32 (2H, m), 1,55-1,60 (2H, m), 1,90-1,93 (2H, m), 2,14-2,16 (2H, m), 2,76-2,78 (1H, m), 4,92-4,94 (1H, m), 6,86 (1H, t, $J = 4,8$ Hz), 8,46 (2H, d, $J = 4,9$ Hz).

(Ejemplo de referencia 53)

Síntesis de *trans*-4-(6-fenilpiridazin-3-il)oxi)ciclohexanamina:

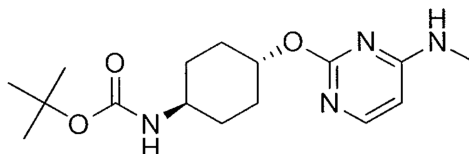


Se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título (0,069 g) utilizando (*trans*-4-(6-fenilpiridazin-3-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,060 g, 0,16 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de *trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina (Ejemplo de referencia 51).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,32-1,35 (2H, m), 1,53-1,56 (2H, m), 1,94-1,97 (2H, m), 2,30-2,33 (2H, m), 2,80 (1H, sa), 5,33 (1H, sa), 6,98 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,47-7,50 (3H, m), 7,78 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,00-8,03 (2H, m).

(Ejemplo de referencia 54)

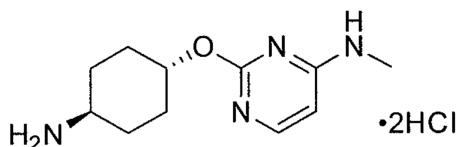
Síntesis de (*trans*-4-(4-(metilamino)pirimidin-2-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo:



Se obtuvo el compuesto del título (0,048 g) utilizando *trans*-4-((4-cloropirimidin-2-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,050 g, 0,15 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,25-1,30 (2H, m), 1,43-1,46 (2H, m), 1,45 (9H, s), 2,06-2,15 (4H, m), 2,94 (3H, d, $J = 4,9$ Hz), 3,50 (1H, sa), 4,39 (1H, sa), 4,85-4,91 (1H, m), 5,97 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 7,96 (1H, d, $J = 5,9$ Hz).

(Ejemplo de referencia 55)

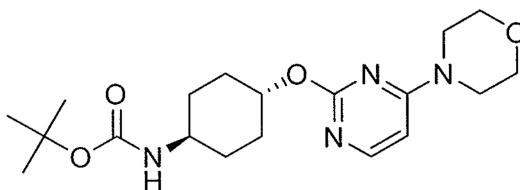
Síntesis de diclorhidrato de 2-((*trans*-4-aminociclohexil)oxi)-N-metilpirimidin-4-amina:



Se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título (0,056 g) utilizando (*trans*-4-(4-(metilamino)-2-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,087 g, 0,27 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de clorhidrato de *trans*-4-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina (Ejemplo de referencia 3).

(Ejemplo de referencia 56)

Síntesis de *trans*-4-((4-morfolinopirimidin-2-il)oxi)ciclohexanamina:



Se obtuvo el compuesto del título (0,048 g) utilizando *trans*-4-((4-cloropirimidin-2-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,020 g, 0,043 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-((*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,25-1,28 (2H, m), 1,43-1,46 (11H, m), 2,05-2,17 (4H, m), 3,50 (1H, sa), 3,59-3,61 (4H, m), 3,75-3,76 (4H, m), 4,39 (1H, sa), 4,87 (1H, sa), 6,13 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 8,02 (1H, d, $J = 6,1$ Hz).

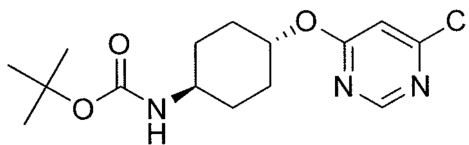
(Ejemplo de Referencia 57)

Síntesis de diclorhidrato de *trans*-4-((4-morfolinopirimidin-2-il)oxi)ciclohexanamina:

Se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título (0,056 g) utilizando (*trans*-4-((4-morfolinopirimidin-2-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,066 g, 0,15 mmol) mediante un procedimiento similar a la síntesis de clorhidrato de *trans*-4-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina (Ejemplo de referencia 3).

(Ejemplo de referencia 58)

Síntesis de *trans*-4-((6-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo:

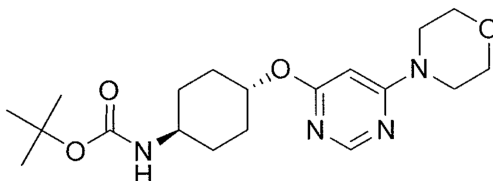


Se obtuvo el compuesto del título (0,56 g) utilizando 4,6-dicloropirimidina (0,35 g, 2,3 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de *trans*-4-((2-cloropirimidina-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (Ejemplo de referencia 2).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,29-1,32 (2H, m), 1,44-1,46 (11H, m), 2,05-2,13 (4H, m), 3,50 (1H, s), 4,42 (1H, s), 5,06 (1H, s), 6,71 (1H, d, $J = 1,0$ Hz), 8,53 (1H, d, $J = 0,7$ Hz).

(Ejemplo de referencia 59)

Síntesis de *trans*-4-((6-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo:



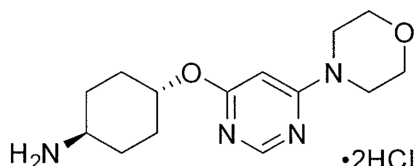
5

Se obtuvo el compuesto del título (0,058 g) utilizando *trans*-4-((6-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (0,050 g, 0,15 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-((*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 1).

10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,17-1,35 (2H, m), 1,41-1,48 (11H, m), 2,07-2,10 (4H, m), 3,52-3,56 (4H, m), 3,74-3,58 (4H, m), 4,41 (1H, sa), 4,98 (1H, sa), 5,76 (1H, s), 8,29 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 60)

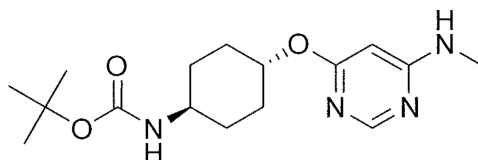
15 Síntesis de diclorhidrato de *trans*-4-((6-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina:



20 Se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título (0,061 g) utilizando *trans*-4-((6-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (0,059 g, 0,16 mmol) mediante un procedimiento similar a la síntesis de clorhidrato de *trans*-4-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina (Ejemplo de referencia 3).

(Ejemplo de referencia 61)

25 Síntesis de *trans*-4-(6-(metilamino)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo:

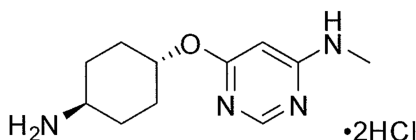


30 Se obtuvo el compuesto del título (0,56 g) utilizando *trans*-4-((6-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (0,050 g, 0,15 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-((*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 1).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,30-1,32 (2H, m), 1,43-1,47 (11H, m), 2,07-2,11 (4H, m), 2,87 (3H, d, $J = 5,1$ Hz), 3,50 (1H, sa), 4,42 (1H, sa), 4,83 (1H, sa), 4,99 (1H, sa), 5,60 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 8,20 (1H, s).

35 (Ejemplo de referencia 62)

Síntesis de diclorhidrato de 6-((*trans*-4-aminociclohexil)oxi)-*N*-metilpirimidin-4-amina:

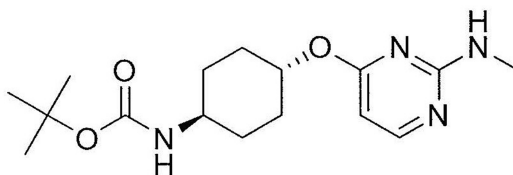


40

Se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título (0,031 g) utilizando *trans*-4-(6-(metilamino)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (0,029 g, 0,089 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de clorhidrato de *trans*-4-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina (Ejemplo de referencia 3).

(Ejemplo de referencia 63)

Síntesis de (*trans*-4-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo:

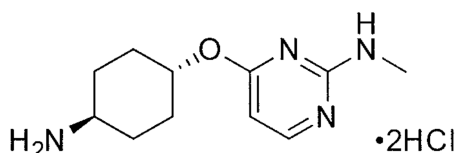


A temperatura ambiente, una solución de *trans*-4-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,12 g, 0,37 mmol) en una solución de metilamina/metanol (40 % en peso, 0,37 ml) se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La solución de reacción se concentró al vacío. Se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano: acetato de etilo = 99:1 → 60:40) para obtener el compuesto del título (0,087 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,25-1,29 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,51-1,55 (2H, m), 2,08-2,12 (4H, m), 2,96 (3H, d, $J = 5,1$ Hz), 3,49 (1H, sa), 4,40 (1H, sa), 4,92 (1H, sa), 5,94 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 8,00 (1H, d, $J = 5,6$ Hz).

(Ejemplo de referencia 64)

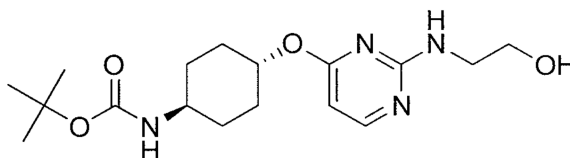
Síntesis de diclorhidrato de 4-((*trans*-4-aminociclohexil)oxi)-N-metilpirimidin-2-amina:



Se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título (0,078 g) utilizando (*trans*-4-(2-(metilamino)-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,087 g, 0,27 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de clorhidrato de *trans*-4-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina (Ejemplo de referencia 3).

(Ejemplo de referencia 65)

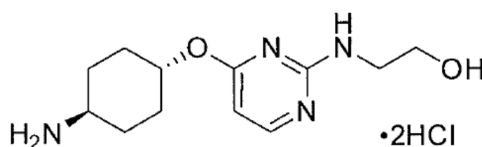
Síntesis de (*trans*-4-(2-((2-hidroximetil)amino)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo:



Se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título (0,15 g) utilizando 2-aminoetanol (55 ml, 0,92 mmol) y *trans*-4-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,15 g, 0,46 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(*trans*-4-(2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 1).

(Ejemplo de referencia 66)

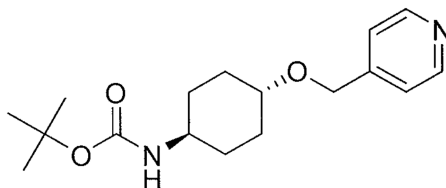
Síntesis de diclorhidrato de (*trans*-4-(2-((2-hidroximetil)amino)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo:



Se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título (0,11 g) utilizando (*trans*-4-(2-((2-hidroximetil)amino)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,15 g, 0,43 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de clorhidrato de *trans*-4-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina (Ejemplo de referencia 3).

(Ejemplo de referencia 67)

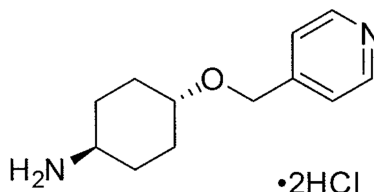
Síntesis de (*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo:



A una solución de *trans*-(4-hidroxiciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (0,20 g, 0,93 mmol) y bromhidrato de 4-(bromometil)piridina (0,18 g, 0,72 mmol) en DMF, se añadió hidruro de sodio (55% en peso en aceite mineral, 0,096 g). Después de agitar la solución obtenida a temperatura ambiente durante una hora y media, se añadió agua a la solución de reacción, y la solución obtenida se extrajo con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró al vacío. Se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano: acetato de etilo = 95:5 → 35:65) para obtener el compuesto del título (0,053 g). MS(ESI) [M + H]⁺: 307.

(Ejemplo de referencia 68)

Síntesis del diclorhidrato de *trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexanamina:

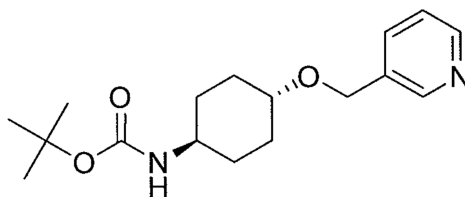


Se obtuvo el compuesto del título (0,012 g) utilizando (*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (0,017 g, 0,055 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de clorhidrato de *trans*-4-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina (Ejemplo de referencia 3).

MS(ESI) [M + H]⁺: 207.

(Ejemplo de referencia 69)

Síntesis de (*trans*-4-(piridin-3-ilmetoxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo:

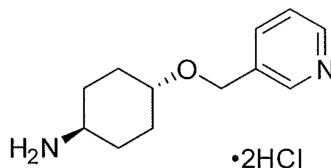


Se obtuvo el compuesto del título (0,094 g) utilizando bromhidrato de 3-(bromometil)piridina (0,53 g, 2,1 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de (*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (Ejemplo de referencia 67).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,13-1,16 (2H, m), 1,42-1,46 (11H, s), 2,05-2,06 (4H, m), 3,33 (1H, sa), 3,45 (1H, sa), 4,37 (1H, sa), 4,55 (2H, s), 7,25-7,28 (1H, m), 7,68 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,54-8,56 (2H, m).

(Ejemplo de referencia 70)

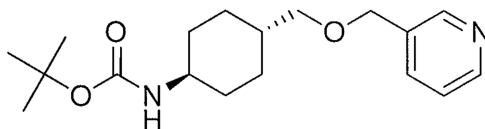
Síntesis del diclorhidrato de *trans*-4-(piridin-3-ilmetoxi)ciclohexanamina:



Se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título (0,078 g) utilizando (*trans*-4-(piridin-3-ilmetoxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (0,029 g, 0,089 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de clorhidrato de *trans*-4-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina (Ejemplo de referencia 3).

(Ejemplo de referencia 71)

Síntesis de (*trans*-4-((piridin-3-ilmetoxi)metil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo:

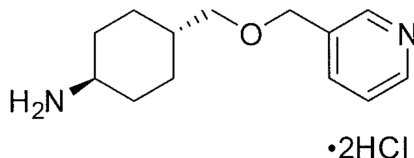


Se obtuvo el compuesto del título (0,12 g) utilizando (*trans*-4-(hidroximetil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (0,20 g, 0,87 mmol) y bromohidrato de 3-(bromometil)piridina (0,20 g, 0,79 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de (*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (Ejemplo de referencia 67).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,03-1,11 (4H, m), 1,44 (9H, s), 1,53-1,57 (1H, m), 1,83-1,86 (2H, m), 2,02-2,04 (2H, m), 3,29-3,30 (2H, m), 3,38-3,41 (1H, m), 4,37 (1H, sa), 4,50 (2H, sa), 7,28-7,29 (1H, m), 7,66 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,53-8,55 (2H, m).

(Ejemplo de referencia 72)

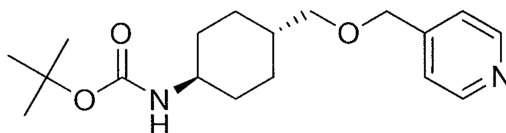
Síntesis del diclorhidrato de *trans*-4-((piridin-3-ilmetoxi)metil)ciclohexanamina:



Se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título (0,084 g) utilizando (*trans*-4-((piridin-3-ilmetoxi)metil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (0,12 g, 0,38 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de clorhidrato de *trans*-4-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina (Ejemplo de referencia 3).

(Ejemplo de referencia 73)

Síntesis de (*trans*-4-((piridin-4-ilmetoxi)metil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo:

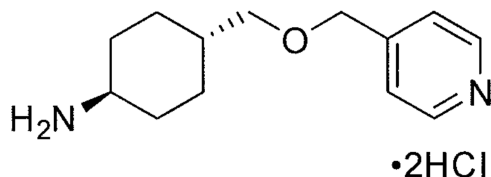


Se obtuvo el compuesto del título (0,14 g) utilizando (*trans*-4-(hidroximetil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (0,20 g, 0,87 mmol) y bromohidrato de 4-(bromometil)piridina (0,20 g, 0,79 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de (*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (Ejemplo de referencia 67).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,07-1,16 (4H, m), 1,44 (9H, s), 1,53-1,57 (1H, m), 1,85-1,87 (2H, m), 2,03-2,05 (2H, m), 3,31 (2H, d, $J = 6,6$ Hz), 3,39 (1H, sa), 4,38 (1H, sa), 4,50 (2H, s), 7,24 (2H, dd, $J = 3,4,2,7$ Hz), 8,56 (2H, dd, $J = 4,4, 1,5$ Hz).

(Ejemplo de referencia 74)

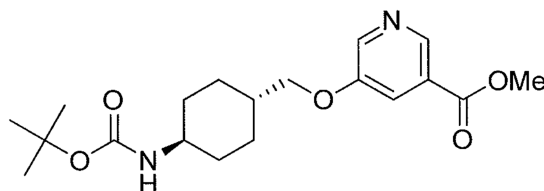
Síntesis de diclorhidrato de *trans*-4-((piridin-4-ilmetoxi)metil)ciclohexanamina:



Se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título (0,097 g) utilizando (*trans*-4-((piridin-4-ilmetoxi)metil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,14 g, 0,44 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de clorhidrato de *trans*-4-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina (Ejemplo de referencia 3).

(Ejemplo de referencia 75)

Síntesis de 5-((*trans*-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)metoxi)nicotinato de metilo:

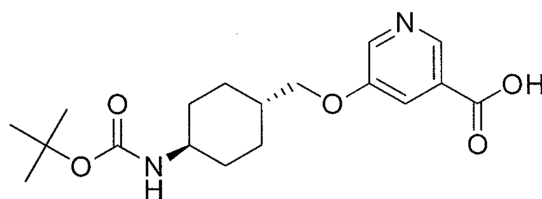


A una solución de (*trans*-4-(hidroximetil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,10 g, 0,44 mmol), 5-hidroxinicotinato de metilo (0,10 g, 0,65 mmol) y trifenilfosfina (0,17 g, 0,65 mmol) en THF (5 ml), se añadió azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo) (0,15 g, 0,65 mmol) con enfriamiento sobre hielo. Después de agitar la solución obtenida durante toda la noche a temperatura ambiente, se añadió agua a la solución de reacción, y la solución obtenida se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró al vacío. Se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano: acetato de etilo = 80:20 → 55:45) para obtener el compuesto del título (0,12 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,13-1,24 (4H, m), 1,45 (9H, s), 1,76-1,80 (1H, m), 1,94-1,96 (2H, m), 2,06-2,09 (2H, m), 3,42 (1H, sa), 3,84 (2H, d, $J = 6,3$ Hz), 3,95 (3H, s), 4,41 (1H, sa), 7,73-7,73 (1H, m), 8,45 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 8,81 (1H, d, $J = 1,5$ Hz).

(Ejemplo de referencia 76)

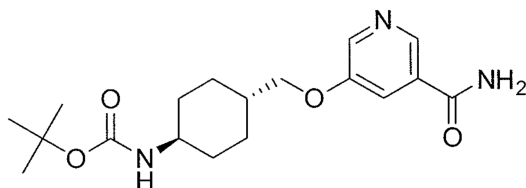
Síntesis de ácido 5-((*trans*-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)metoxi)nicotínico:



A una solución de 5-((*trans*-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)metoxi)nicotinato de metilo (0,092 g, 0,25 mmol) en un disolvente mezcla de THF/metanol (THF:metanol = 1:1, v/v, 2 ml), se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0,50 ml). Después de agitar la solución obtenida durante toda la noche a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, y la solución obtenida se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró al vacío, y se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título (0,086 g).

(Ejemplo de referencia 77)

Síntesis de (*trans*-4-(((5-carbamoilpiridin-3-il)oxi)metil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo:

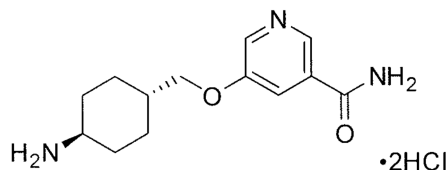


A una solución de ácido 5-((*trans*-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)metoxi)nicotínico (0,086 g, 0,25 mmol), cloruro de amonio (0,13 g, 2,5 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (en lo sucesivo referido como HATU) (0,14 g, 0,37 mmol) en DMF (2 ml), se añadió DIPEA (0,48 ml, 3,7 mmol) con enfriamiento en hielo. Después de agitar la solución obtenida durante toda la noche a temperatura ambiente, se añadieron agua y ácido clorhídrico 1 N a la solución de reacción, la solución obtenida se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró al vacío. Se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo: metanol = 99:1 → 95:5) para obtener el compuesto del título (0,019 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,14-1,19 (4H, m), 1,45 (9H, s), 1,76-1,80 (1H, m), 1,93-1,96 (2H, m), 2,08-2,11 (2H, m), 3,42 (1H, sa), 3,86 (2H, d, $J = 6,3$ Hz), 4,41 (1H, sa), 7,66 (1H, s), 8,43 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 8,53 (1H, d, $J = 1,7$ Hz).

(Ejemplo de referencia 78)

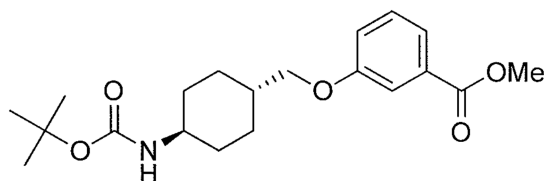
Síntesis de diclorhidrato de 5-((*trans*-4-aminociclohexil)metoxi)nicotinamida:



Se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título (0,014 g) utilizando (*trans*-4-(((5-carbamoilpiridin-3-il)oxi)metil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,019 g, 0,054 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de clorhidrato de *trans*-4-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina (Ejemplo de referencia 3).

(Ejemplo de referencia 79)

Síntesis de 3-((*trans*-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)metoxi)benzoato de metilo:

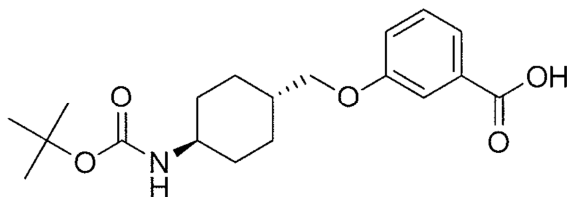


Se obtuvo el compuesto del título (0,092 g) utilizando 3-hidroxibenzoato de metilo (0,10 g, 0,65 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 5-((*trans*-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)metoxi)nicotinato de metilo (Ejemplo de referencia 75).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,12-1,20 (4H, m), 1,45 (9H, s), 1,76 (1H, sa), 1,94-1,96 (2H, m), 2,06-2,08 (2H, m), 3,42 (1H, sa), 3,80 (2H, d, $J = 6,3$ Hz), 3,91 (3H, s), 4,40 (1H, sa), 7,07 (1H, dt, $J = 8,3, 1,2$ Hz), 7,33 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,52 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 7,61 (1H, dt, $J = 7,6, 1,2$ Hz).

(Ejemplo de referencia 80)

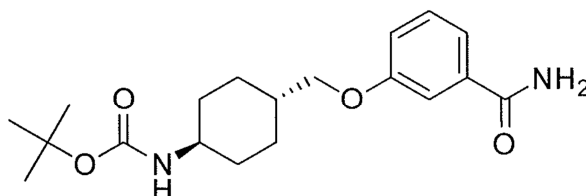
Síntesis de ácido 3-((*trans*-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)metoxi)benzoico:



Se obtuvo el compuesto del título (0,081 g) utilizando 3-((*trans*-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)metoxi)benzoato de metilo (0,092 g, 0,25 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de ácido 5-((*trans*-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)metoxi)nicotínico (Ejemplo de referencia 76).

(Ejemplo de referencia 81)

Síntesis de (*trans*-4-((3-carbamoylfenoxi)metil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo:

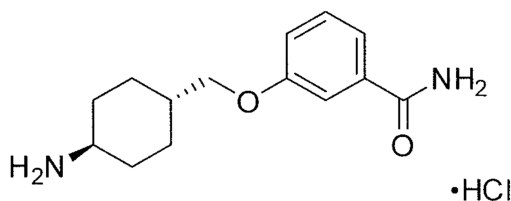


Se obtuvo el compuesto del título (0,081 g) utilizando ácido 3-((*trans*-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)metoxi)benzoico (0,081 g, 0,23 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de (*trans*-4-(((5-carbamoylpiridin-3-il)oxi)metil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (Ejemplo de referencia 77).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,12-1,22 (4H, m), 1,76 (1H, s), 1,94 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 2,08 (2H, s), 3,42 (1H, s), 3,81 (2H, d, $J = 6,3$ Hz), 4,41 (1H, s), 5,58 (1H, s), 6,02 (1H, s), 7,03-7,06 (1H, m), 7,31-7,34 (3H, m).

(Ejemplo de referencia 82)

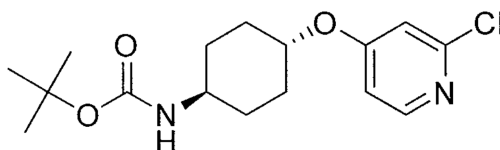
Síntesis de clorhidrato de 3-((*trans*-4-aminociclohexil)metoxi)benzamida:



Se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título (0,045 g) utilizando ácido 3-((*trans*-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)metoxi)benzoico (0,081 g, 0,23 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de clorhidrato de *trans*-4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)ciclohexanamina (Ejemplo de referencia 3).

(Ejemplo de referencia 83)

Síntesis de (*trans*-4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo:

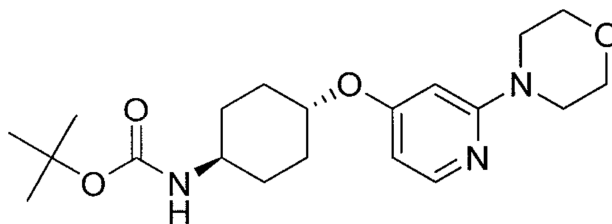


Se obtuvo el compuesto del título (0,082 g) utilizando 2-cloro-4-nitropiridina (0,10 g, 0,46 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de (*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (Ejemplo de referencia 67).

MS(ESI) $[M + H]^+$: 327.

(Ejemplo de referencia 84)

Síntesis de (*trans*-4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo:

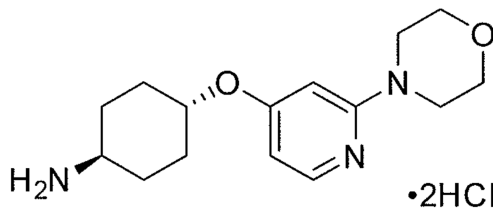


Se agitó una solución de (*trans*-4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (0,10 g, 0,31 mmol) en morfina (5 ml) durante 30 minutos a 170 °C utilizando el reactor de síntesis de microondas, y posteriormente se añadió agua a la solución de reacción, y la solución obtenida se extrajo con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,01 N y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró al vacío. Se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano: acetato de etilo = 80:20 → 50:50) para obtener el compuesto del título (0,025 g).

MS(ESI) [M + H]⁺: 378.

(Ejemplo de referencia 85)

Síntesis del diclorhidrato de *trans*-4-((2-morfolinopiridin-4-il)oxi)ciclohexanamina:

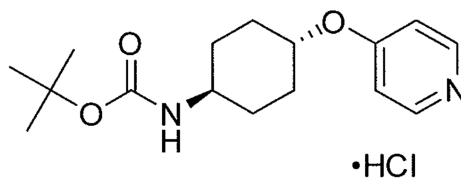


Se obtuvo el compuesto del título (0,010 g) utilizando (*trans*-4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (0,025 g, 0,066 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de clorhidrato de *trans*-4-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina (Ejemplo de referencia 3).

MS(ESI) [M + H]⁺: 278.

(Ejemplo de referencia 86)

Síntesis de clorhidrato de (*trans*-4-(piridin-4-iloxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo:

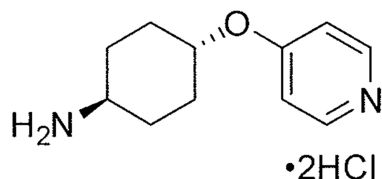


Se obtuvo el compuesto del título (0,042 g) utilizando (*trans*-4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (0,050 g, 0,15 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 4-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)piperazin-2-ona (Ejemplo de referencia 20).

MS(ESI) [M + H]⁺: 293.

(Ejemplo de referencia 87)

Síntesis de diclorhidrato de *trans*-4-(piridin-4-iloxi)ciclohexanamina:



5

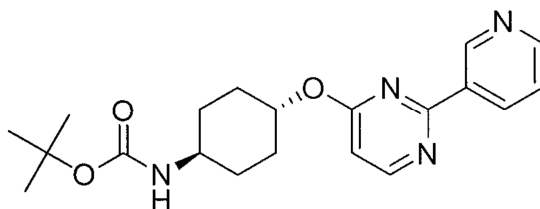
Se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título (0,025 g) utilizando (*trans*-4-(piridin-4-iloxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,040 g, 0,14 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de clorhidrato de *trans*-4-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina (Ejemplo de referencia 3).

10 MS(ESI) $[M + H]^+$: 193.

(Ejemplo de referencia 88)

Síntesis de (*trans*-4-((2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo:

15



Se agitó una solución de *trans*-4-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,063 g, 0,19 mmol), ácido piridin-3-borónico (0,028 g, 0,23 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,0067 g, 0,0096 mmol) y carbonato de potasio (0,056 g, 0,40 mmol) en un disolvente mezcla de 1,4-dioxano/agua (1,4-dioxano: agua = 2:1, v/v) a 105 °C durante ocho horas bajo atmósfera de nitrógeno, y posteriormente se añadió agua a la solución de reacción, y la solución obtenida se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró al vacío, y se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano: acetato de etilo = 90:10 → 60:40) para obtener el compuesto del título (0,047 g). MS(ESI) $[M + H]^+$: 371.

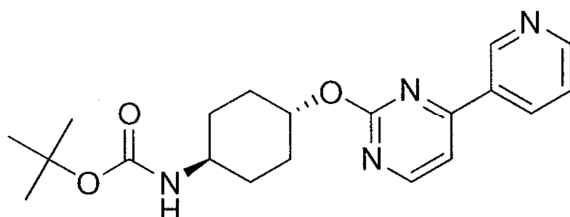
20

25

(Ejemplo de referencia 89)

Síntesis de (*trans*-4-((4-(piridin-3-il)pirimidin-2-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo:

30



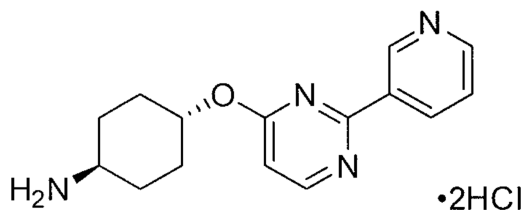
Se obtuvo el compuesto del título (0,05 g) utilizando *trans*-4-((4-cloropirimidin-2-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,07 g, 0,21 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de (*trans*-4-((2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (Ejemplo de referencia 88).

35

MS(ESI) $[M + H]^+$: 371.

(Ejemplo de referencia 90)

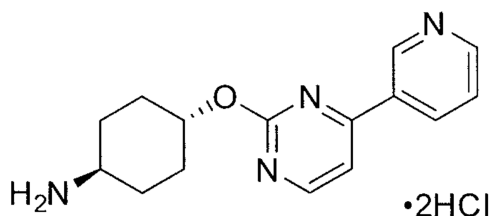
Síntesis de diclorhidrato de *trans*-4-((2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina:



Se obtuvo el compuesto del título (0,03 g) utilizando (*trans*-4-((2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,05 g, 0,14 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de clorhidrato de *trans*-4-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina (Ejemplo de referencia 3).

(Ejemplo de referencia 91)

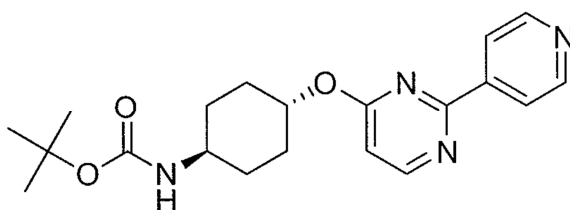
Síntesis de diclorhidrato de *trans*-4-((4-(piridin-3-il)pirimidin-2-il)oxi)ciclohexanamina:



Se obtuvo el compuesto del título (0,03 g) utilizando (*trans*-4-((4-(piridin-3-il)pirimidin-2-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,047 g, 0,13 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de clorhidrato de *trans*-4-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina (Ejemplo de referencia 3).

(Ejemplo de referencia 92)

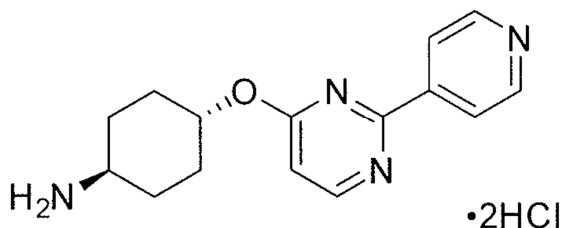
Síntesis de (*trans*-4-((2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo:



Se obtuvo el compuesto del título (0,10 g) utilizando *trans*-4-((4-cloropirimidin-2-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,2 g, 0,61 mmol) y ácido piridin-4-borónico (0,09 g, 0,73 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de (*trans*-4-((2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (Ejemplo de referencia 88). MS(ESI) [M + H]⁺: 371.

(Ejemplo de referencia 93)

Síntesis de diclorhidrato de *trans*-4-((2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina:

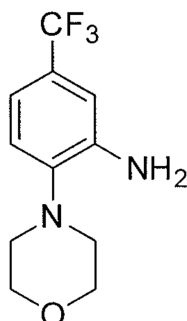


Se obtuvo el compuesto del título (0,059 g) utilizando (*trans*-4-((2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,2 g, 0,28 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de clorhidrato de *trans*-4-((2-

cloropirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina (Ejemplo de referencia 3).

(Ejemplo de referencia 94)

5 Síntesis de 2-morfolino-5-(trifluorometil)anilina:



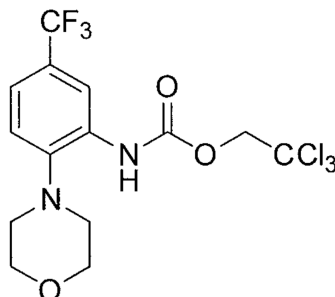
10 Se añadió morfolina (5,0 ml) a 1-cloro-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno (0,4 g, 1,77 mmol), y la solución obtenida se calentó a 100 °C durante cinco horas. Se añadió una solución de ácido clorhídrico 0,01 N a la solución de reacción, y la solución obtenida se extrajo con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró al vacío, y el producto en bruto obtenido se utilizó de manera similar a la síntesis de 4-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)piperazin-2-ona (Ejemplo de referencia 20) para obtener el compuesto del título. El compuesto obtenido se utilizó sin purificación en la siguiente reacción.

MS(ESI) [M + H]⁺: 247.

(Ejemplo de referencia 95)

20

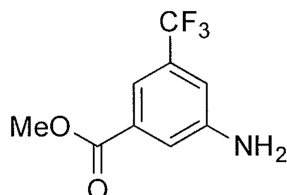
Síntesis de (2-morfolino-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo:



25 Se obtuvo el compuesto del título (0,18 g) utilizando 2-morfolino-5-(trifluorometil)anilina (0,19 g, 0,89 mol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de (3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Ejemplo de referencia 8). MS(ESI) [M + H]⁺: 421.

30 (Ejemplo de referencia 96)

Síntesis de 3-amino-5-(trifluorometil)benzoato de metilo



35

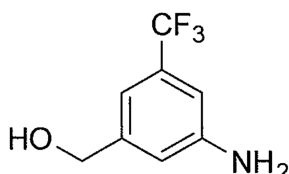
Se añadió una cantidad catalizadora de ácido p-toluenosulfónico a una solución de ácido 3-nitro-5-(trifluorometil)benzoico (1,0 g, 4,25 mmol) en metanol, y la solución obtenida se calentó a reflujo durante 15 horas. El líquido de reacción obtenido se devolvió a temperatura ambiente y posteriormente se concentró a la mitad del volumen original. Se añadió paladio (10 % en peso) sobre carbono (que contenía 50 % de agua en peso, 0,062 g) al

líquido de reacción, y la solución obtenida se agitó durante una hora en atmósfera de hidrógeno. El líquido de reacción se filtró a través de Celite®, el filtrado se concentró al vacío y se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano: acetato de etilo = 90:10 → 60:40) para obtener el compuesto del título (0,85 g).

MS(ESI) $[M + H]^+$: 221.

(Ejemplo de referencia 97)

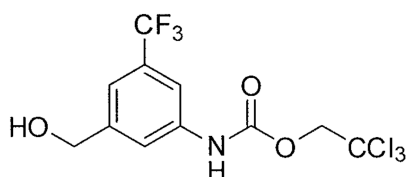
Síntesis de (3-amino-5-(trifluorometil)fenil)metanol:



A una solución de 3-amino-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (0,4 g, 1,825 mmol) en THF, se añadió lentamente hidruro de litio y aluminio (0,215 g, 5,66 mmol) enfriando sobre hielo. El baño de hielo se retiró y la solución obtenida se agitó durante toda la noche. Se añadió agua lentamente a la solución de reacción, y la solución obtenida se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró al vacío, y se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano: acetato de etilo = 90:10 → 60:40) para obtener el compuesto del título (0,32 g). MS(ESI) $[M + H]^+$: 371.

(Ejemplo de referencia 98)

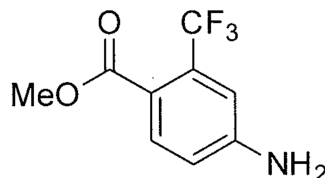
Síntesis de (3-(hidroximetil)-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo:



Se obtuvo el compuesto del título (0,13 g) utilizando (3-amino-5-(trifluorometil)fenil)metanol (0,318 g, 1,5 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de (3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Ejemplo de referencia 8). MS(ESI) $[M + H]^+$: 367.

(Ejemplo de referencia 99)

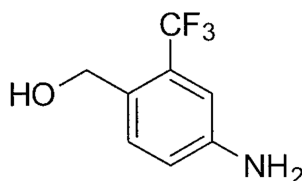
Síntesis de 4-amino-6-(trifluorometil)benzoato de metilo:



Se obtuvo el compuesto del título (0,9 g) utilizando 4-nitro-6-(trifluorometil)benzoico (1,0 g, 4,25 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 3-amino-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (Ejemplo de referencia 96). MS(ESI) $[M + H]^+$: 221.

(Ejemplo de referencia 100)

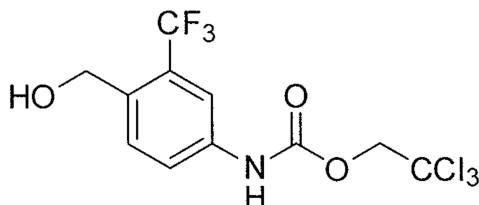
Síntesis de (4-amino-6-(trifluorometil)fenil)metanol:



Se obtuvo el compuesto del título (0,31 g) utilizando 4-amino-6-(trifluorometil)benzoato de metilo (0,4 g, 1,825 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de (3-amino-5-(trifluorometil)fenil)metanol (Ejemplo de referencia 97). MS(ESI) $[M + H]^+$: 371.

(Ejemplo de referencia 101)

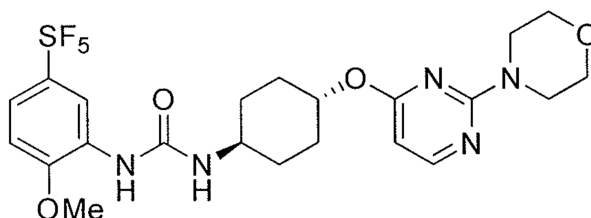
(4-(hidroximetil)-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo:



Se obtuvo el compuesto del título (0,16 g) utilizando (4-amino-6-(trifluorometil)fenil)metanol (0,13 g, 0,61 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de (3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Ejemplo de referencia 8). MS(ESI) $[M + H]^+$: 367.

(Ejemplo 4)

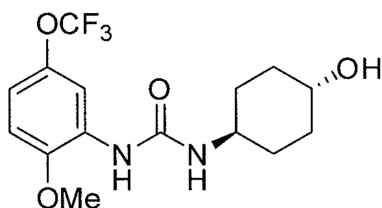
Síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea:



Se agitó una solución de (2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,046 g, 0,11 mmol), *trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina (0,020 g, 0,072 mmol) y DIPEA (0,038 ml, 0,22 mmol) en acetonitrilo (5 ml) durante 30 minutos a 150 °C utilizando el reactor de síntesis de microondas, y la solución de reacción se concentró posteriormente al vacío. Se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo: metanol = 99:1 → 96:4) para obtener el compuesto del título (0,032 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 4). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,34-1,36 (2H, m), 1,59-1,62 (2H, m), 2,16-2,18 (4H, m), 3,74-3,77 (9H, m), 3,93 (3H, s), 4,46 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 4,95 (1H, sa), 5,97 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 6,76 (1H, s), 6,85 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,37 (1H, dd, $J = 9,0, 2,7$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,69 (1H, d, $J = 2,7$ Hz). MS(ESI) $[M + H]^+$: 554.

(Ejemplo de referencia 102)

Síntesis de 1-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-3-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)urea:



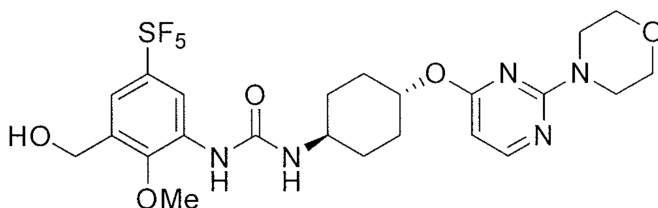
Se obtuvo el compuesto del título (0,25 g) utilizando (2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,50 g, 1,3 mmol) y *trans*-4-aminohexanol (0,15 g, 1,3 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4)

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,21-1,42 (4H, m), 1,96-1,99 (4H, m), 3,89 (3H, s), 6,79 (1H, ddd, $J = 8,8, 2,9, 0,9$ Hz), 6,95 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,07 (1H, dd, $J = 2,9, 1,0$ Hz).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 349.

(Ejemplo 5)

Síntesis de 1-(3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea:

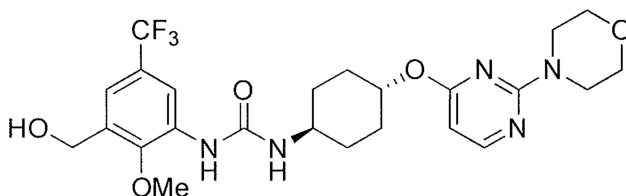


Se obtuvo el compuesto del título (0,029 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 5) utilizando (3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,033 g, 0,072 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,36-1,38 (2H, m), 1,61-1,63 (2H, m), 1,89 (1H, t, $J = 6,1$ Hz), 2,17-2,19 (4H, m), 3,74-3,77 (9H, m), 3,84 (3H, s), 4,55 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 4,77 (2H, d, $J = 6,1$ Hz), 4,96 (1H, sa), 5,98 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 6,69 (1H, s), 7,50 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,59 (1H, d, $J = 2,7$ Hz). MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 584.

(Ejemplo 6)

Síntesis de 1-(3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea:



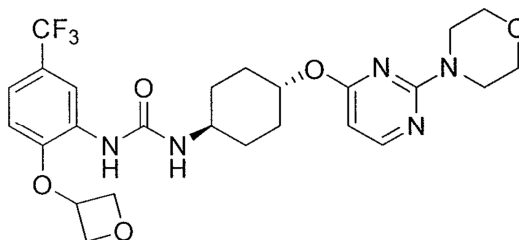
Se obtuvo el compuesto del título (0,025 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 6) utilizando (3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,043 g, 0,11 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,36-1,39 (2H, m), 1,61-1,64 (2H, m), 1,90 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 2,17-2,19 (4H, m), 3,74-3,76 (9H, m), 3,84 (3H, s), 4,59 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 4,77 (2H, d, $J = 5,9$ Hz), 4,96 (1H, sa), 5,97 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 6,74 (1H, s), 7,35 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,39 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 526.

(Ejemplo 7)

Síntesis de 1-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)-3-(2-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)urea:

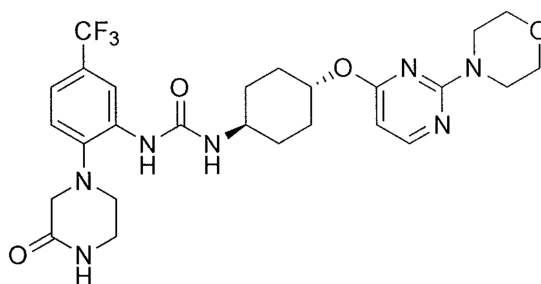


Se obtuvo el compuesto del título (0,049 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 7) utilizando (2-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,044 mg, 0,11 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,36-1,41 (2H, m), 1,59-1,65 (2H, m), 2,17-2,20 (4H, m), 3,75 (9H, s), 4,65-4,78 (3H, m), 4,95-4,98 (1H, m), 5,04 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 5,26-5,32 (1H, m), 5,98 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 6,44 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,85 (1H, s), 7,17 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 8,54 (1H, d, $J = 2,0$ Hz). MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 538.

(Ejemplo 8)

Síntesis de 1-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)-3-(2-(3-oxopiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea:

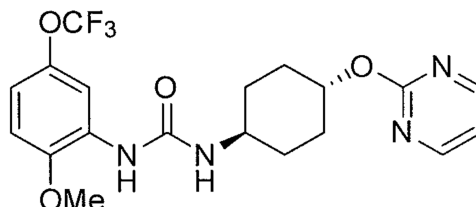


Se obtuvo el compuesto del título (0,027 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 8) utilizando (2-(3-oxopiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,030 g, 0,069 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,38-1,40 (2H, m), 1,55-1,57 (2H, m), 2,16-2,18 (4H, m), 3,19 (2H, t, $J = 5,5$ Hz), 3,53 (2H, sa), 3,58 (2H, s), 3,75 (9H, s), 4,96 (1H, sa), 5,97-5,98 (2H, m), 7,46 (1H, s), 8,06-8,07 (2H, m), 8,56 (1H, s). MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 564.

(Ejemplo 9)

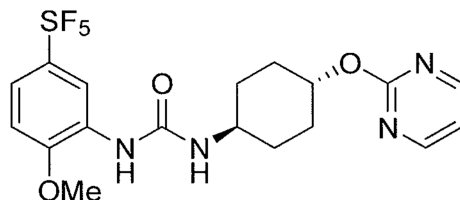
Síntesis de 1-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(*trans*-4-(pirimidin-2-iloxi)ciclohexil)urea:



Se obtuvo el compuesto del título (0,018 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 9) utilizando (2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,030 g, 0,078 mmol) y *trans*-4-(pirimidin-2-iloxi)ciclohexanamina (0,015 g, 0,078 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,36-1,39 (2H, m), 1,71-1,74 (2H, m), 2,17-2,20 (4H, m), 3,78 (1H, sa), 3,87 (3H, s), 4,48 (1H, sa), 4,97 (1H, sa), 6,79 (3H, sa), 6,91 (1H, sa), 8,15 (1H, sa), 8,50 (2H, sa). MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 425.

(Ejemplo 10)

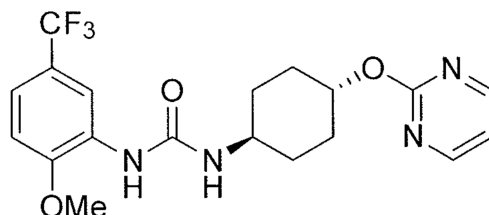
Síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-(pirimidin-2-iloxi)ciclohexil)urea:

Se obtuvo el compuesto del título (0,040 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 10) utilizando (2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,066 g, 0,16 mmol) y *trans*-4-(pirimidin-2-iloxi)ciclohexanamina (0,020 g, 0,10 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,35-1,38 (2H, m), 1,66-1,75 (2H, m), 2,16-2,19 (4H, m), 3,76-3,77 (1H, m), 3,90 (3H, s), 4,47 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 4,92-4,94 (1H, m), 6,76 (1H, s), 6,81 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 6,88 (1H, t, $J = 4,8$ Hz), 7,34 (1H, dd, $J = 8,9, 2,8$ Hz), 8,47 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 8,68 (1H, d, $J = 2,7$ Hz).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 469.

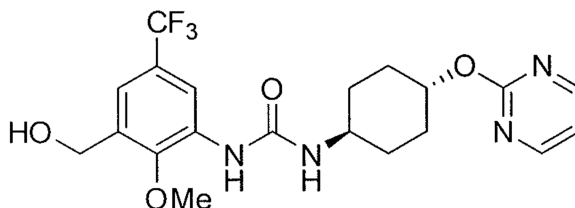
(Ejemplo 11)

Síntesis de 1-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-(pirimidin-2-iloxi)ciclohexil)urea:

Se obtuvo el compuesto del título (0,032 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 11) utilizando (2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,057 g, 0,16 mmol) y *trans*-4-(pirimidin-2-iloxi)ciclohexanamina (0,020 g, 0,10 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,34-1,37 (2H, m), 1,68-1,71 (2H, m), 2,15-2,18 (4H, m), 3,76 (1H, s), 3,89 (3H, s), 4,45 (1H, sa), 4,94 (1H, sa), 6,79 (1H, sa), 6,87-6,88 (2H, m), 7,20-7,21 (1H, m), 8,46-8,48 (3H, m).

(Ejemplo 12)

Síntesis de 1-(3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-(pirimidin-2-iloxi)ciclohexil)urea:

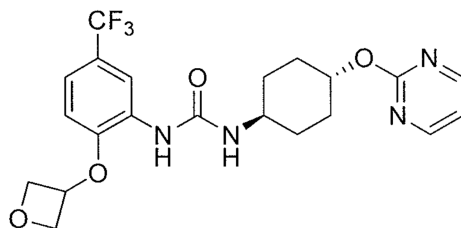
Se obtuvo el compuesto del título (0,045 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 12) utilizando (3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,062 g, 0,16 mmol) y *trans*-4-(pirimidin-2-iloxi)ciclohexanamina (0,020 g, 0,10 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,35-1,38 (2H, m), 1,68-1,71 (2H, m), 1,92 (1H, sa), 2,16-2,20 (4H, m), 3,74 (1H, sa), 3,82 (3H, s), 4,58 (1H, sa), 4,74 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,94 (1H, sa), 6,74 (1H, s), 6,88 (1H, t, $J = 4,9$ Hz), 7,30-7,33 (1H, m), 8,39 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 8,47-8,48 (2H, m).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 439.

(Ejemplo 13)

Síntesis de 1-(2-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-(pirimidin-2-iloxi)ciclohexil)urea:

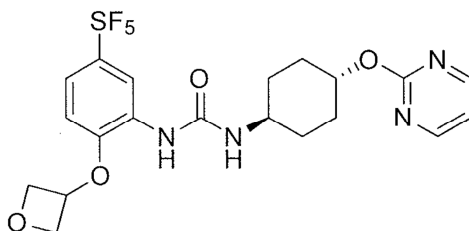


Se obtuvo el compuesto del título (0,042 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 13) utilizando (2-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,063 g, 0,16 mmol) y *trans*-4-(pirimidin-2-iloxi)ciclohexanamina (0,020 g, 0,10 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,41-1,44 (2H, m), 1,71-1,73 (2H, m), 2,21-2,24 (4H, m), 3,80 (1H, s), 4,58 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 4,78 (2H, dd, $J = 8,3, 4,9$ Hz), 5,03-5,05 (3H, m), 5,29-5,30 (1H, m), 6,44 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,81 (1H, sa), 6,91 (1H, t, $J = 4,8$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 8,50 (2H, d, $J = 4,6$ Hz), 8,56 (1H, d, $J = 1,7$ Hz).

(Ejemplo 14)

Síntesis de 1-(2-(oxetan-3-iloxi)-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-(pirimidin-2-iloxi)ciclohexil)urea:



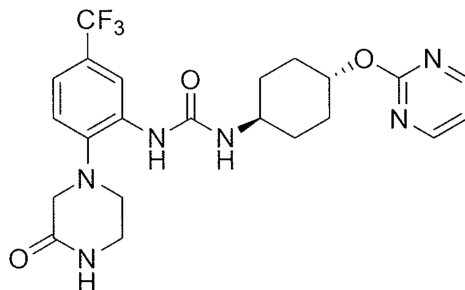
Se obtuvo el compuesto del título (0,042 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 14) utilizando (2-(oxetan-3-iloxi)-5-(pentafluorosulfanil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,072 g, 0,16 mmol) y *trans*-4-(pirimidin-2-iloxi)ciclohexanamina (0,020 g, 0,10 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,40-1,42 (2H, m), 1,72-1,75 (2H, m), 2,21-2,23 (4H, m), 4,57 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 4,76-4,78 (2H, m), 5,03-5,05 (3H, m), 5,30 (1H, sa), 6,40 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 6,77 (1H, s), 6,91 (1H, t, $J = 4,8$ Hz), 7,31 (1H, dd, $J = 9,0, 2,7$ Hz), 8,50 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 8,77 (1H, d, $J = 2,7$ Hz).

MS(ESI) $[\text{M}-\text{H}]^-$: 509.

(Ejemplo 15)

Síntesis de 1-(2-(3-oxopiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-(pirimidin-2-iloxi)ciclohexil)urea:



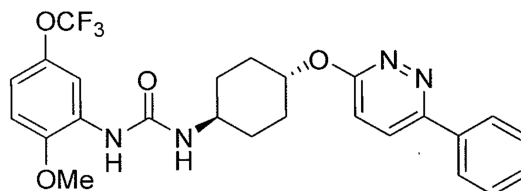
Se obtuvo el compuesto del título (0,023 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 15) utilizando (2-(3-oxopiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,068 g, 0,16 mmol) y *trans*-4-(pirimidin-2-iloxi)ciclohexanamina (0,020 g, 0,10 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,42-1,45 (2H, m), 1,65-1,69 (2H, m), 2,11-2,21 (4H, m), 3,19 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 3,49 (2H, t, $J = 5,5$ Hz), 3,53 (2H, s), 3,67 (1H, s), 5,04 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 7,06 (1H, t, $J = 4,9$ Hz), 7,30 (2H, dd, $J = 26,8, 8,3$ Hz), 8,46 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,54 (2H, d, $J = 4,9$ Hz).

MS(ESI) $[M + H]^+$: 479.

(Ejemplo 16)

- 5 Síntesis de 1-(3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-((6-fenilpiridazin-3-il)oxi)ciclohexil)urea:



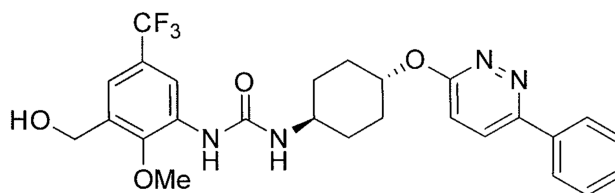
- 10 Se obtuvo el compuesto del título (0,017 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 16) utilizando (2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,040 g, 0,10 mmol) y *trans*-4-(6-fenilpiridazin-3-il)oxi)ciclohexanamina (0,014 g, 0,052 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,41-1,44 (2H, m), 1,65-1,68 (2H, m), 2,17-2,21 (2H, m), 2,33-2,37 (2H, m), 3,82 (1H, sa), 3,87 (3H, s), 4,53 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 5,33-5,36 (1H, m), 6,80-6,82 (2H, m), 7,01 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,47-7,50 (3H, m), 7,80 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 8,00-8,02 (2H, m), 8,17 (1H, s).

MS(ESI) $[M-H]^-$: 501.

(Ejemplo 17)

- 20 Síntesis de 1-(3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-((6-fenilpiridazin-3-il)oxi)ciclohexil)urea:

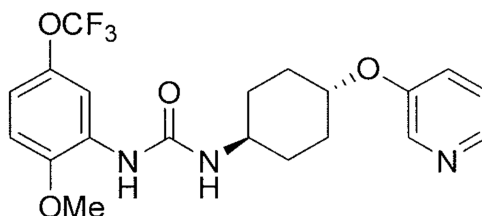


- 25 Se obtuvo el compuesto del título (0,018 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 17) utilizando (3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,041 g, 0,10 mmol) y *trans*-4-(6-fenilpiridazin-3-il)oxi)ciclohexanamina (0,014 g, 0,052 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

- 30 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,43-1,46 (2H, m), 1,66-1,69 (2H, m), 2,07-2,10 (2H, m), 2,24-2,27 (2H, m), 3,77-3,79 (4H, m), 4,68 (2H, s), 5,22-5,26 (1H, m), 7,18 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 7,33 (1H, s), 7,47-7,49 (4H, m), 7,92-7,94 (2H, m), 8,01 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 8,39 (1H, s).

(Ejemplo 18)

- 35 Síntesis de 1-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(*trans*-4-(piridin-3-iloxi)ciclohexil)urea:



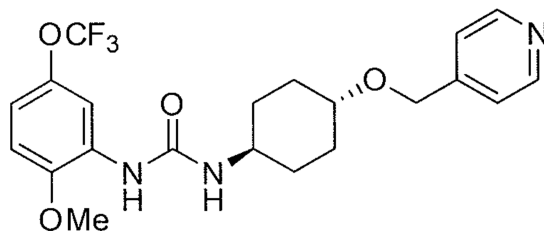
- 40 Se obtuvo el compuesto del título (0,012 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 18) utilizando 3-fluoropiridina (0,062 g, 0,63 mmol) y 1-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-3-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)urea (0,20 g, 0,57 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de (*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (Ejemplo de referencia 67).

- 45 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,22-1,37 (2H, m), 1,60-1,69 (2H, m), 2,16-2,18 (4H, m), 3,77-3,80 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,22-4,25 (1H, m), 4,70 (1H, sa), 6,78-6,81 (2H, m), 6,89-6,91 (1H, m), 7,20-7,21 (2H, m), 8,15 (1H, s), 8,20 (1H, dd, $J = 3,9, 2,0$ Hz), 8,29 (1H, d, $J = 2,2$ Hz).

MS(ESI) $[M + H]^+$: 426.

(Ejemplo 19)

Síntesis de 1-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)urea:



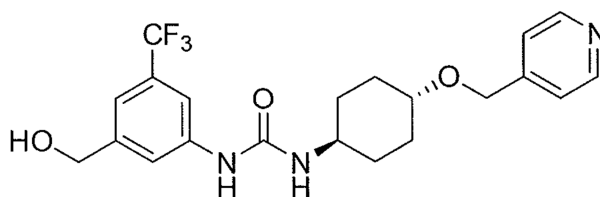
Se obtuvo el compuesto del título (0,018 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 19) utilizando (2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,042 g, 0,11 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexanamina (0,015 g, 0,073 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,10-1,30 (2H, m), 1,40-1,50 (2H, m), 2,00-2,20 (4H, m), 3,40-3,50 (1H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,63 (2H, s), 6,79 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,95 (1H, dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz), 7,41 (2H, sa), 8,07 (1H, s), 8,47 (2H, sa).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 440.

(Ejemplo 20)

Síntesis de 1-(3-(hidroximetil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)urea:



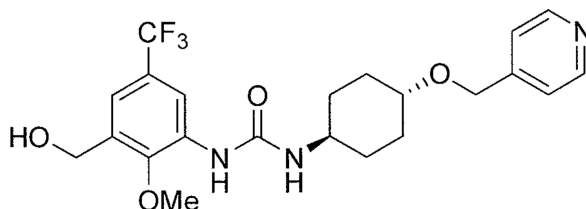
Se obtuvo el compuesto del título (0,017 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 20) utilizando (3-(hidroximetil)-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,030 g, 0,08 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexanamina (0,010 g, 0,048 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,20-1,30 (2H, m), 1,40-1,50 (2H, m), 2,00-2,20 (4H, m), 3,40-3,50 (1H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 4,61 (2H, s), 4,64 (2H, s), 7,23 (1H, s), 7,43 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,47 (1H, s), 7,73 (1H, s), 8,47 (1H, d, $J = 8,0, 4,0$ Hz).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 424.

(Ejemplo 21)

Síntesis de 1-(3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)urea:

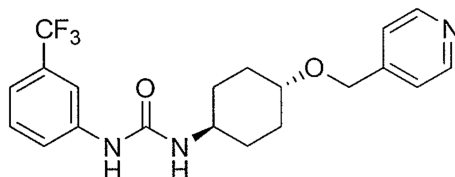


Se obtuvo el compuesto del título (0,017 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 21) utilizando (3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,030 g, 0,076 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexanamina (0,010 g, 0,048 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,25-1,40 (2H, m), 1,45-1,55 (2H, m), 2,00-2,20 (4H, m), 3,40-3,50 (1H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 4,64 (2H, s), 4,72 (2H, s), 7,36 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 7,43 (2H, d, $J = 4,0$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 8,47 (2H, dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 454.

(Ejemplo 22)

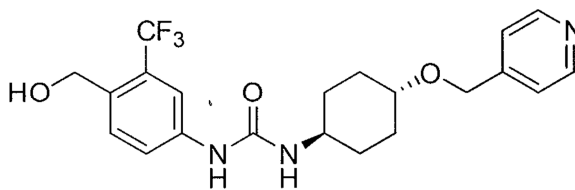
Síntesis de 1-(*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea:

Se obtuvo el compuesto del título (0,015 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 22) utilizando (3-(trifluorometil)fenil)carbamato de fenilo (0,030 g, 0,076 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexanamina (0,010 g, 0,048 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidina-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,20-1,40 (2H, m), 1,40-1,50 (2H, m), 2,00-2,20 (4H, m), 3,40-3,50 (1H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 4,64 (2H, s), 7,06 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,22 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,43 (3H, sa), 7,48 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,81 (1H, s), 8,47 (2H, dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 394.

(Ejemplo 23)

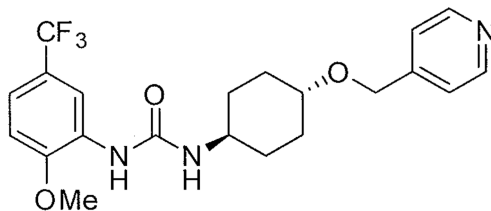
Síntesis de 1-(4-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)urea:

Se obtuvo el compuesto del título (0,015 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 23) utilizando (4-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,030 g, 0,082 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexanamina (0,010 g, 0,048 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidina-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1,10-1,40 (4H, m), 2,00-2,20 (4H, m), 1,90-1,92 (2H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 3,30-3,40 (1H, m), 3,45-3,55 (1H, m), 4,57 (4H, sa), 5,31 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 6,16 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,32 (2H, d, $J = 4,0$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,91 (1H, s), 8,52 (2H, dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz), 8,61 (1H, s).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 424.

(Ejemplo 24)

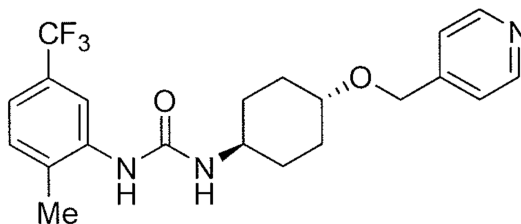
Síntesis de 1-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)urea:

Se obtuvo el compuesto del título (0,018 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 24) utilizando (2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,030 g, 0,082 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexanamina (0,010 g, 0,048 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidina-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,10-1,30 (2H, m), 1,40-1,50 (2H, m), 2,00-2,20 (4H, m), 3,40-3,50 (1H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,94 (3H, s), 4,63 (2H, s), 7,06 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,21 (1H, dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz), 7,43 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,43 (1H, s), 8,47 (1H, dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 424.

(Ejemplo 25)

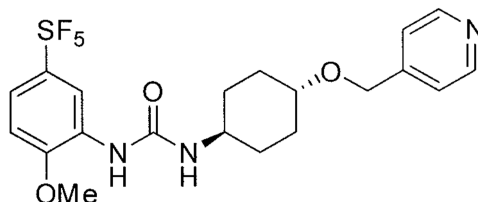
Síntesis de 1-(2-metil-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)urea:

Se obtuvo el compuesto del título (0,016 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 25) utilizando (2-metil-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,030 g, 0,086 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexanamina (0,010 g, 0,048 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,20-1,35 (2H, m), 1,45-1,55 (2H, m), 2,00-2,20 (4H, m), 2,29 (3H, s), 3,40-3,50 (1H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 4,64 (2H, s), 7,06 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,20 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,31 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,43 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,13 (1H, s), 8,47 (1H, dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 408.

(Ejemplo 26)

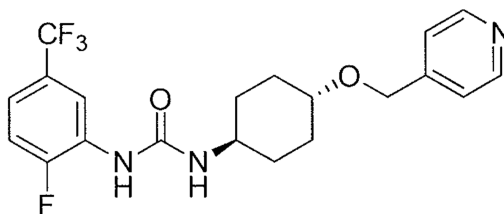
Síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)urea:

Se obtuvo el compuesto del título (0,005 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 26) utilizando (2-metil-5-(pentafluorosulfanil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,030 g, 0,071 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexanamina (0,010 g, 0,048 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,25-1,35 (2H, m), 1,45-1,55 (2H, m), 2,00-2,20 (4H, m), 3,40-3,50 (1H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,95 (3H, s), 4,63 (2H, s), 7,04 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,37 (1H, dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz), 7,42 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,47 (2H, dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz), 8,67 (1H, sa).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 482.

(Ejemplo 27)

Síntesis de 1-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)urea:

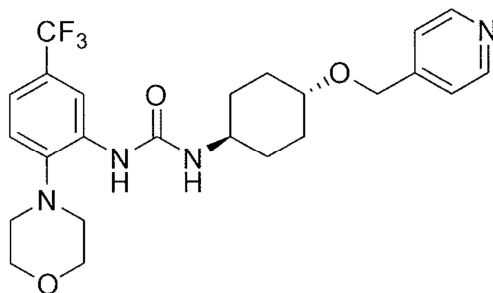
Se obtuvo el compuesto del título (0,017 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 27) utilizando (2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,030 g, 0,085 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexanamina (0,010 g, 0,048 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,20-1,35 (2H, m), 1,45-1,55 (2H, m), 2,00-2,20 (4H, m), 3,40-3,50 (1H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 4,64 (2H, s), 7,25-7,30 (2H, m), 7,42 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,46-8,52 (3H, m).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 412.

(Ejemplo 28)

Síntesis de 1-(2-morfolino-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)urea:



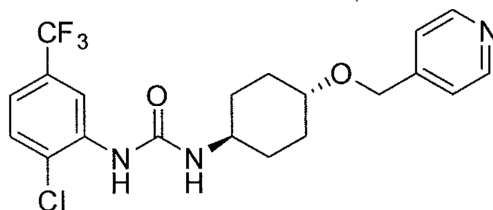
Se obtuvo el compuesto del título (0,015 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 28) utilizando (2-morfolino-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,032 g, 0,076 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexanamina (0,016 g, 0,076 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,20-1,35 (2H, m), 1,40-1,50 (2H, m), 2,00-2,20 (4H, m), 2,80 (4H, sa), 3,40-3,50 (1H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,88 (4H, sa), 4,62 (2H, s), 7,20 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,30 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,41 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,39 (1H, s), 8,47 (2H, d, $J = 8,0$ Hz).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 479.

(Ejemplo 29)

Síntesis de 1-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)urea:

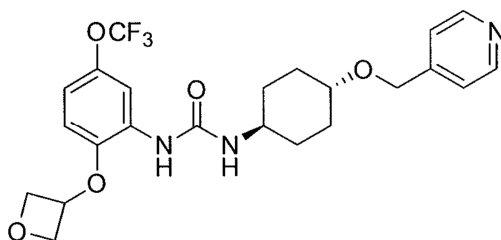


Se obtuvo el compuesto del título (0,015 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 29) utilizando (2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,030 g, 0,081 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexanamina (0,010 g, 0,048 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1,15-1,25 (2H, m), 1,35-1,45 (2H, m), 1,90-2,00 (4H, m), 3,40-3,50 (1H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 4,56 (2H, s), 7,19 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,27 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,33 (2H, d, $J = 4,0$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,25 (1H, s), 8,53 (2H, d, $J = 4,0$ Hz), 8,66 (1H, sa).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 428.

(Ejemplo 30)

Síntesis de 1-(2-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)urea:



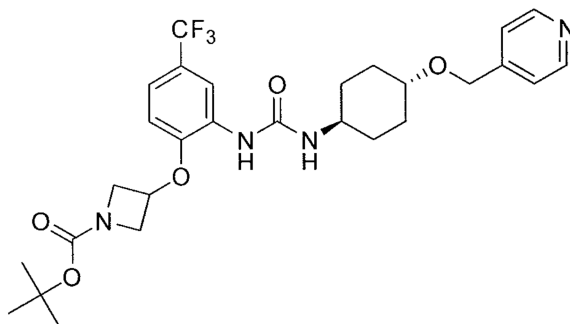
Se obtuvo el compuesto del título (0,013 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 30) utilizando (2-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometoxi)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,040 g, 0,098 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexanamina (0,020 g, 0,098 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1,15-1,25 (2H, m), 1,30-1,40 (2H, m), 2,00-2,20 (4H, m), 3,30-3,40 (1H, m), 3,45-3,55 (1H, m), 3,94 (3H, s), 4,57 (2H, s), 4,61-4,65 (2H, m), 4,95 (2H, t, $J = 8,0$ Hz), 5,30-5,35 (1H, m), 6,65

(1H, d, J = 8,0 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,05 (1H, s), 8,24 (1H, sa), 8,52 (2H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz).

(Ejemplo de referencia 103)

5 Síntesis de 3-(2-(3-(*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)ureido)-4-(trifluorometil)fenoxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo:

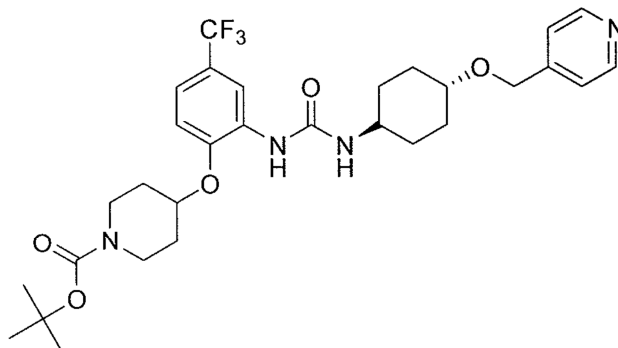


10 Se obtuvo el compuesto del título (0,032 g) utilizando 3-(2-(((2,2,2-tricloroetil)carbonil)amino)-4-(trifluorometil)fenoxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,050 g, 0,098 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexanamina (0,020 g, 0,098 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

15 MS(ESI) [M + H]⁺: 565.

(Ejemplo de referencia 104)

20 Síntesis de 4-(2-(3-(*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)ureido)-4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

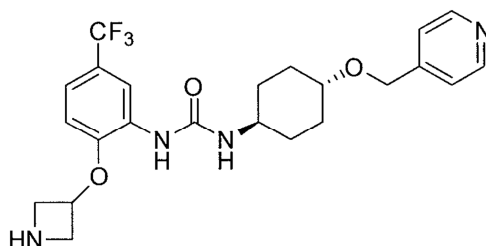


25 Se obtuvo el compuesto del título (0,025) utilizando 4-(2-(((2,2,2-tricloroetoxi)carbonil)amino)-4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,050 g, 0,093 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexanamina (0,019 g, 0,093 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

MS(ESI) [M + H]⁺: 593.

30 (Ejemplo 31)

Síntesis de 1-(2-(azetidin-3-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)urea:

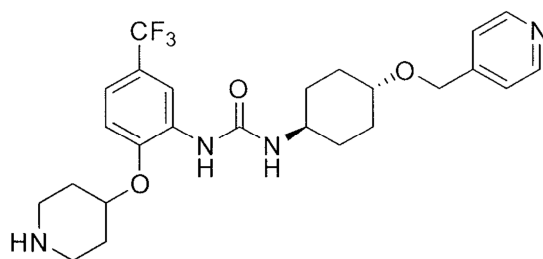


Se obtuvo el compuesto del título (0,015 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 31) utilizando 3-(2-(3-(*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)ureido)-4-(trifluorometil)fenoxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,020 g, 0,035 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de *trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina (Ejemplo de referencia 51).

5 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,35-1,45 (2H, m), 1,48-1,58 (2H, m), 2,00-2,20 (4H, m), 3,50-3,75 (2H, m), 4,35 (2H, dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz), 4,57-4,61 (2H, m), 4,92 (2H, s), 5,25-5,30 (1H, m), 6,83 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,21 (1H, dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz), 8,08 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,51 (1H, s), 8,79 (2H, d, $J = 8,0$ Hz).
MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 465.

10 (Ejemplo 32)

Síntesis de 1-(2-(piperidin-4-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)urea:

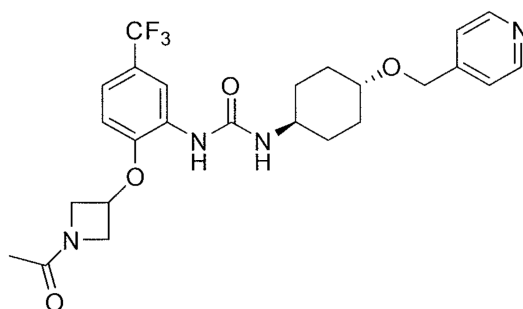


15 Se obtuvo el compuesto del título (0,015 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 32) utilizando 4-(2-(3-(*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)ureido)-4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,020 g, 0,034 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de *trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina (Ejemplo de referencia 51).

20 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,25-1,40 (2H, m), 1,45-1,55 (2H, m), 2,00-2,20 (4H, m), 3,19-3,26 (1H, m), 3,50-3,65 (2H, m), 4,92 (2H, dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,23 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,08 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,43 (1H, s), 8,79 (2H, d, $J = 8,0$ Hz).
MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 493.

25 (Ejemplo 33)

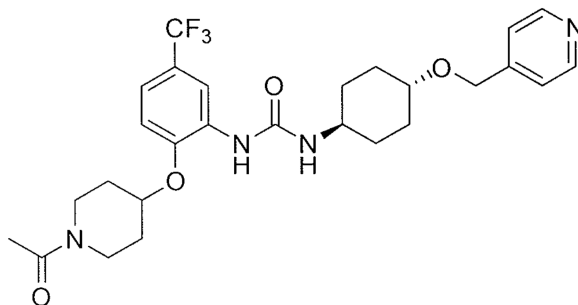
Síntesis de 1-(2-((1-acetilazetidin-3-il)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)urea:



30 Se añadió anhídrido acético (0,01 ml) a una solución de 1-(2-(azetidin-3-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)urea (0,010 g, 0,022 mmol) y trietilamina (0,01 ml) en THF. Después de agitar la solución obtenida a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió agua a la solución de reacción, y la solución obtenida se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró al vacío, y se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo: metanol = 100:0 $\rightarrow$ 90:10) para obtener el compuesto del título (0,0080 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 33).

35 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,15-1,25 (2H, m), 1,35-1,45 (2H, m), 1,81 (3H, s), 1,95-2,05 (4H, m), 3,31-3,40 (1H, m), 3,45-3,55 (1H, m), 4,00 (1H, dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz), 4,16 (1H, dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz), 4,32-4,36 (1H, m), 4,51 (2H, s), 4,50-4,60 (1H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 6,71 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,10 (1H, dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz), 7,31 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,3 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,41 (1H, s).
MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 507.

(Ejemplo 34)

Síntesis de 1-(2-((1-acetilpiperidin-4-il)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)urea:

5

Se obtuvo el compuesto del título (0,007 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 34) utilizando 4-(2-(3-(*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)ureido)-4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,010 g, 0,020 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-((1-acetilazetidín-3-il)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 33).

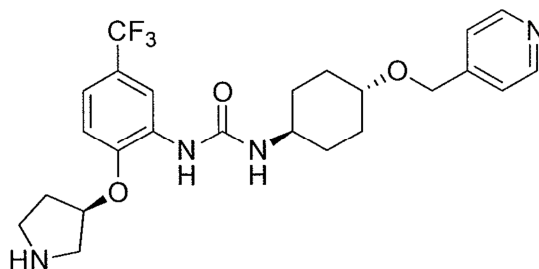
10

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,25-1,40 (2H, m), 1,45-1,50 (2H, m), 1,69-1,81 (2H, m), 1,98-2,05 (10H, m), 3,31-3,40 (2H, m), 3,50-3,60 (1H, m), 3,83-3,90 (1H, m), 4,09-4,15 (1H, m), 4,62 (2H, s), 4,75-4,80 (1H, m), 7,14-7,22 (2H, m), 7,42 (2H, d, $J = 4,0$ Hz), 8,45-8,50 (3H, m).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 535.

15

(Ejemplo 35)

Síntesis de 1-(*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)-3-(2-((*R*)-pirrolidin-3-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)urea:

20

Se utilizaron (*R*)-3-(2-(((2,2,2-tricloroetil)carbonil)amino)-4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,040 g, 0,077 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexanamina (0,015 g, 0,077 mmol) en un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4) para sintetizar (*R*)-3-(2-(3-(*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)ureido)-4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, y el producto obtenido se utilizó en un procedimiento similar al de la síntesis de *trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina (Ejemplo de referencia 51) para obtener el compuesto del título (0,012 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 35).

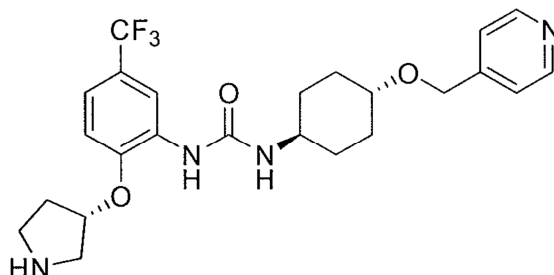
25

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1,20-1,36 (4H, m), 1,80-2,00 (3H, m), 2,80-2,95 (1H, m), 2,98-3,19 (3H, m), 4,57 (2H, s), 5,00 (1H, sa), 7,06-7,10 (2H, m), 7,18 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 7,32 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,80 (1H, s), 8,52 (2H, d, $J = 4,0$ Hz), 8,55 (1H, d, $J = 4,0$ Hz).

30

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 479.

(Ejemplo 36)

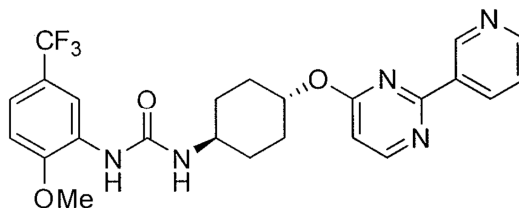
Síntesis de 1-(*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)-3-(2-((*S*)-pirrolidin-3-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)urea:

Se utilizaron (*S*)-3-(2-(((2,2,2-tricloroetil)carbonil)amino)-4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,040 g, 0,077 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexanamina (0,015 g, 0,077 mmol) en un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4) para sintetizar (*S*)-3-(2-(3-(*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)ureido)-4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, y el producto obtenido se utilizó mediante un procedimiento similar al de la síntesis de *trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina (Ejemplo de referencia 51) para obtener el compuesto del título (0,014 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 36).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,10-1,40 (4H, m), 1,70-1,85 (1H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,0-2,1 (3H, m), 2,75-2,82 (1H, m), 2,90-3,10 (3H, m), 4,47 (2H, s), 4,98 (1H, sa), 7,06-7,10 (2H, m), 7,18 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 7,32 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,80 (1H, s), 8,52 (2H, d, $J = 4,0$ Hz), 8,55 (1H, d, $J = 4,0$ Hz).

MS(ESI) $[M + H]^+$: 479.

(Ejemplo 37)

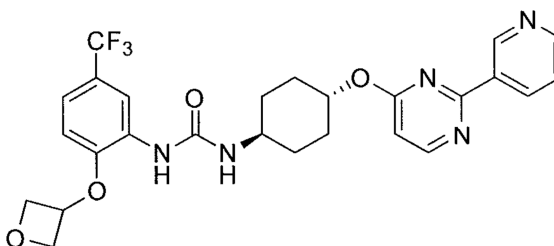
Síntesis de 1-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea:

Se obtuvo el compuesto del título (0,015 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 37) utilizando (2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,020 g, 0,055 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-((2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina (0,015 g, 0,055 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,40-1,50 (2H, m), 1,55-1,65 (2H, m), 1,99-2,00 (2H, m), 2,17-2,20 (2H, m), 2,75-2,82 (1H, m), 3,56-3,61 (1H, m), 3,93 (3H, s), 5,25-5,31 (1H, m), 6,92 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,23 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,57 (1H, c, $J = 4,0$ Hz), 8,18 (1H, s), 8,54 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 8,60-8,70 (2H, m), 8,73 (1H, dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz), 9,50 (1H, d, $J = 4,0$ Hz).

MS(ESI) $[M + H]^+$: 488.

(Ejemplo 38)

Síntesis de 1-(2-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea:

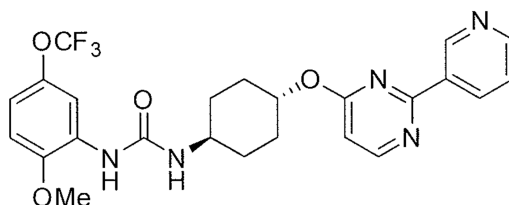
Se obtuvo el compuesto del título (0,018 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 38) utilizando (2-

(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,020 g, 0,049 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-((2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina (0,013 g, 0,049 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,40-1,50 (2H, m), 1,55-1,65 (2H, m), 1,99-2,00 (2H, m), 2,17-2,20 (2H, m), 2,75-2,82 (1H, m), 3,56-3,61 (1H, m), 4,65-4,75 (2H, m), 4,98 (2H, t, $J = 8,0$ Hz), 5,25-5,31 (1H, m), 5,40-5,45 (1H, m), 6,77 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,90-6,95 (1H, m), 7,10 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,57 (1H, c, $J = 4,0$ Hz), 8,15 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,63-8,66 (2H, m), 8,73 (1H, dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz), 9,50 (1H, d, $J = 4,0$ Hz). MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 530.

(Ejemplo 39)

Síntesis de 1-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(*trans*-4-((2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea:

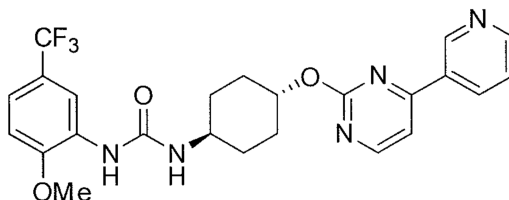


Se obtuvo el compuesto del título (0,017 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 39) utilizando (2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,020 g, 0,052 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-((2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina (0,014 g, 0,052 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,40-1,50 (2H, m), 1,55-1,65 (2H, m), 1,99-2,00 (2H, m), 2,17-2,20 (2H, m), 3,56-3,61 (1H, m), 3,88 (3H, s), 5,25-5,31 (1H, m), 6,84 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,91 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,03 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,57 (1H, c, $J = 4,0$ Hz), 8,15 (1H, s), 8,21 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 8,60-8,70 (2H, m), 8,73 (1H, dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz), 9,50 (1H, d, $J = 4,0$ Hz). MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 504.

(Ejemplo 40)

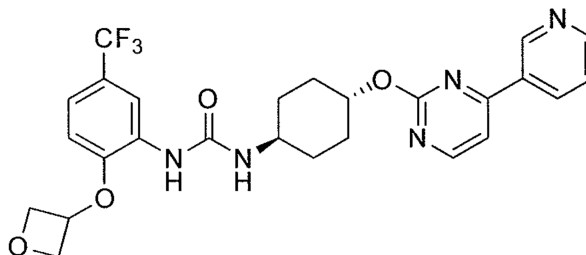
Síntesis de 1-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-((4-(piridin-3-il)pirimidin-2-il)oxi)ciclohexil)urea:



Se obtuvo el compuesto del título (0,018 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 40) utilizando (2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,020 g, 0,055 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-((4-(piridin-3-il)pirimidin-2-il)oxi)ciclohexanamina (0,015 g, 0,055 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,35-1,45 (2H, m), 1,55-1,65 (2H, m), 1,99-2,00 (2H, m), 2,17-2,20 (2H, m), 3,56-3,61 (1H, m), 3,93 (3H, s), 5,05-5,12 (1H, m), 7,05 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,23 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,60 (1H, c, $J = 4,0$ Hz), 7,80 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 8,17 (1H, s), 8,50-8,55 (2H, m), 8,72 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,75 (1H, d, $J = 8,0, 4,0$ Hz), 9,35 (1H, d, $J = 4,0$ Hz). MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 488.

(Ejemplo 41)

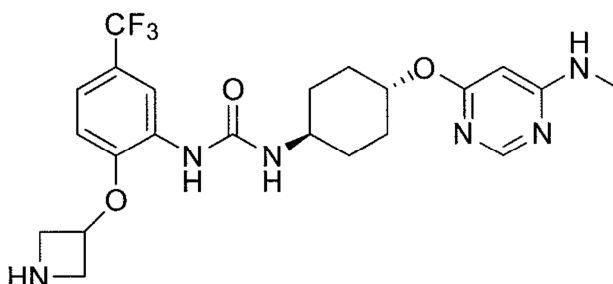
Síntesis de 1-(2-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-((4-(piridin-3-il)pirimidin-2-il)oxi)ciclohexil)urea:

Se obtuvo el compuesto del título (0,016 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 41) utilizando (2-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,020 g, 0,049 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-((4-(piridin-3-il)pirimidin-2-il)oxi)ciclohexanamina (0,013 g, 0,049 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,40-1,50 (2H, m), 1,55-1,65 (2H, m), 1,99-2,00 (2H, m), 2,17-2,20 (2H, m), 3,56-3,61 (1H, m), 4,65-4,70 (2H, m), 5,00 (2H, t, $J = 8,0$ Hz), 5,10-5,15 (1H, m), 5,40-5,45 (1H, m), 6,77 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,57 (1H, c, $J = 4,0$ Hz), 7,80 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,14 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,51 (1H, dt, $J = 8,0, 4,0$ Hz), 8,60 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 8,71 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,75 (1H, dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz), 9,35 (1H, d, $J = 4,0$ Hz).

MS(ESI) $[M + H]^+$: 530.

(Ejemplo 42)

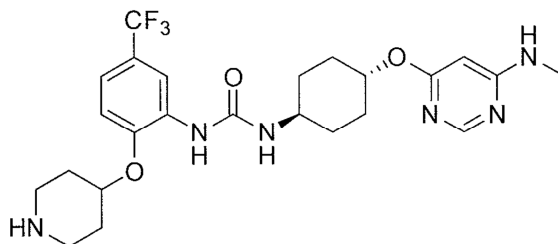
Síntesis de 1-(2-(azetidin-3-iloxi)-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(*trans*-4-((6-(metilamino)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea:

Se utilizaron 3-(2-(((2,2,2-tricloroetil)carbonil)amino)-4-(trifluorometil)fenoxi)azetidina-1-carboxilato de *terc-butilo* (0,050 g, 0,098 mmol) y diclorhidrato de 6-((*trans*-4-aminociclohexil)oxi)-N-metilpirimidin-4-amina (0,022 g, 0,098 mmol) en un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4) para sintetizar 3-(2-(3-(*trans*-4-((6-(metilamino)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)ureido)-4-(trifluorometil)fenoxi)azetidina-1-carboxilato de *terc-butilo*, y el producto obtenido se utilizó en un procedimiento similar al de la síntesis de *trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina (Ejemplo de referencia 51) para obtener el compuesto del título (0,021 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 42).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,29-1,37 (2H, m), 1,44-1,55 (2H, m), 1,96-2,10 (4H, m), 2,4 (3H, s), 3,50-3,57 (2H, m), 3,63 (2H, t, $J = 8,0$ Hz), 3,86 (2H, t, $J = 8,0$ Hz), 4,95 (1H, sa), 5,11 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 5,65 (1H, s), 6,81 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,10-7,20 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,07 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,58 (1H, s).

MS(ESI) $[M + H]^+$: 481.

(Ejemplo 43)

Síntesis de 1-(*trans*-4-((6-(metilamino)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)-3-(2-(piperidin-4-iloxi)-5-(trifluorometoxi)fenil)urea:

5

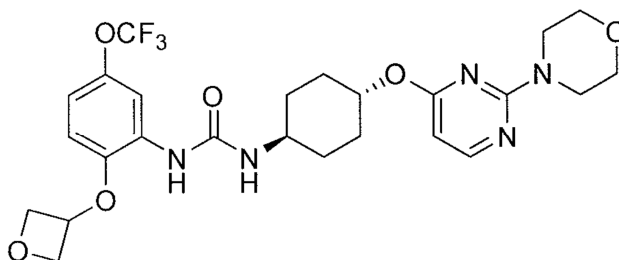
Se utilizaron 4-(2-(((2,2,2-tricloroeto)carbonil)amino)-4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (0,050 g, 0,093 mmol) y diclorhidrato de 6-((*trans*-4-aminociclohexil)oxi)-N-metilpirimidin-4-amina (0,020 g, 0,093 mmol) en un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4) para sintetizar 4-(2-(3-(*trans*-4-((6-(metilamino)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)ureido)-4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc-butilo*, y el producto obtenido se utilizó en un procedimiento similar al de la síntesis de *trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina (Ejemplo de referencia 51) para obtener el compuesto del título (0,012 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 43).

10

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,34-1,45 (2H, m), 1,51-1,59 (2H, m), 1,96-2,10 (4H, m), 2,87 (3H, s), 3,50-3,57 (2H, m), 3,06 (2H, sa), 3,86 (2H, t, $J = 8,0$ Hz), 4,82 (1H, sa), 6,06 (1H, s), 7,10-7,20 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,21 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,55 (1H, s).
MS(ESI) $[M + H]^+$: 509.

20

(Ejemplo 44)

Síntesis de 1-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)-3-(2-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometoxi)fenil)urea:

25

Se obtuvo el compuesto del título (0,020 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 44) utilizando (2-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometoxi)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,020 g, 0,047 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

30

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,30-1,40 (2H, m), 1,45-1,55 (2H, m), 1,96-2,10 (4H, m), 3,54-3,52 (4H, m), 3,66 (8H, s), 4,62-4,65 (2H, m), 4,96 (3H, t, $J = 8,0$ Hz), 5,31-5,40 (1H, m), 6,06 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,66 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,78 (1H, dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,06 (1H, s), 8,10 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,24 (1H, d, $J = 4,0$ Hz).

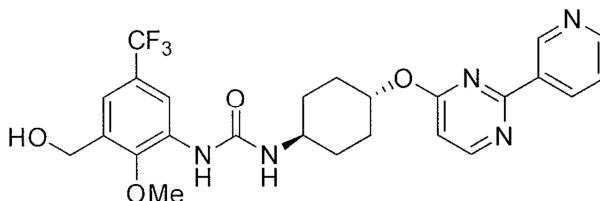
MS(ESI) $[M + H]^+$: 554.

35

(Ejemplo 45)

Síntesis de 1-(3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea:

40



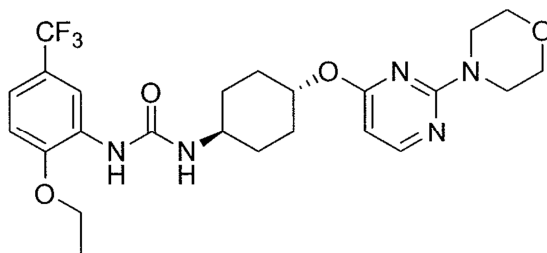
Se obtuvo el compuesto del título (0,014 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 45) utilizando

(3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,050 g, 0,050 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-((2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina (0,013 g, 0,050 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,39-1,51 (2H, m), 1,58-1,67 (2H, m), 1,99-2,02 (2H, m), 2,17-2,20 (2H, m), 3,53-3,62 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,59 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 5,25-5,31 (1H, m), 5,37 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 6,90 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,07 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,30 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 7,57 (1H, c, $J = 4,0$ Hz), 8,28 (1H, s), 8,53 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 8,60-8,67 (2H, m), 8,73 (1H, dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz), 9,50 (1H, d, $J = 4,0$ Hz).

10 (Ejemplo 46)

Síntesis de 1-(2-etoxi-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea:

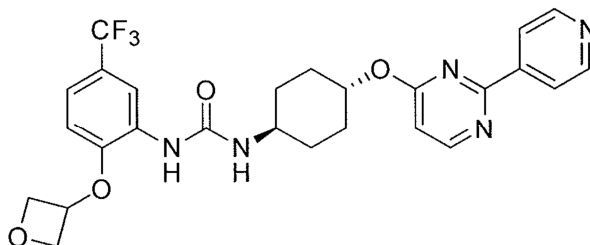


- 15 Se obtuvo el compuesto del título (0,026 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 46) utilizando (2-etoxi-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,040 g, 0,11 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,30-1,53 (4H, m), 1,42 (3H, t, $J = 8,0$ Hz), 1,95-2,08 (4H, m), 3,50-3,53 (1H, m), 3,66 (s, 8H), 4,18 (2H, c, $J = 8,0$ Hz), 4,94-4,99 (1H, m), 6,06 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 7,11 (2H, d, $J = 4,0$ Hz), 7,20 (1H, dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz), 7,96 (1H, s), 8,10 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,53 (1H, d, $J = 4,0$ Hz).

(Ejemplo 47)

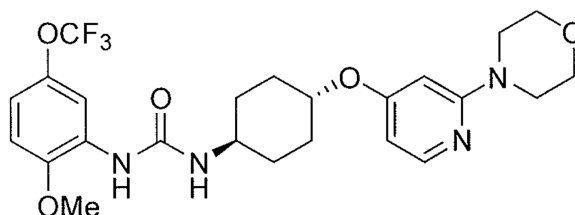
- 25 Síntesis de 1-(2-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea:



- 30 Se obtuvo el compuesto del título (0,010 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 47) utilizando (2-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,020 g, 0,049 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-((4-(piridin-3-il)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina (0,013 g, 0,049 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

- 35 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,40-1,66 (4H, m), 1,99-2,05 (2H, m), 2,19-2,21 (2H, m), 3,58-3,62 (1H, m), 4,65-4,70 (2H, m), 5,00 (2H, t, $J = 8,0$ Hz), 5,26-5,32 (1H, m), 5,40-5,46 (1H, m), 6,76 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,97 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,11 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,17 (1H, dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz), 8,15 (1H, s), 8,24 (2H, dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz), 8,59 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 8,69 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,78 (2H, dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz).

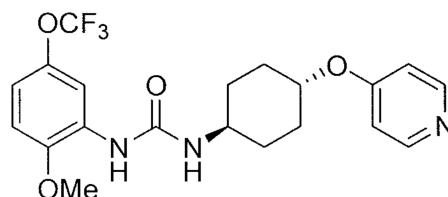
(Ejemplo 48)

Síntesis de 1-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopiridin-4-il)oxi)ciclohexil)urea:

Se obtuvo el compuesto del título (0,010 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 48) utilizando (2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,021 g, 0,054 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-((2-morfolinopiridin-4-il)oxi)ciclohexanamina (0,010 g, 0,036 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,37-1,50 (2H, m), 1,50-1,60 (2H, m), 2,00-2,20 (4H, m), 3,40 (4H, t, $J = 8,0$ Hz), 3,60-3,65 (1H, m), 3,78 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 3,90 (3H, s), 4,40-4,50 (1H, m), 6,27 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 6,39 (1H, dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz), 6,80 (1H, dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz), 6,96 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,91 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 8,10 (1H, s).

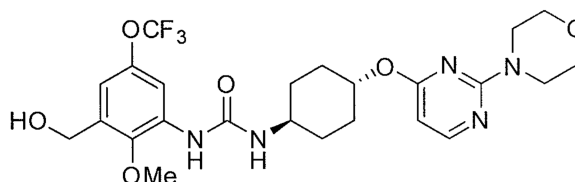
(Ejemplo 49)

Síntesis de 1-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(*trans*-4-(piridin-4-iloxi)ciclohexil)urea:

Se obtuvo el compuesto del título (0,041 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 49) utilizando (2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,075 g, 0,20 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-(piridin-4-iloxi)ciclohexanamina (0,025 g, 0,13 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,40-1,50 (2H, m), 1,60-1,70 (2H, m), 2,00-2,20 (4H, m), 3,60-3,65 (1H, m), 3,90 (3H, s), 4,40-4,60 (1H, m), 6,80 (1H, dd, $J = 9,0, 4,0$ Hz), 6,91-7,00 (3H, m), 8,09 (1H, dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz), 8,30 (1H, d, $J = 4,0$ Hz).

(Ejemplo 50)

Síntesis de 1-(3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea:

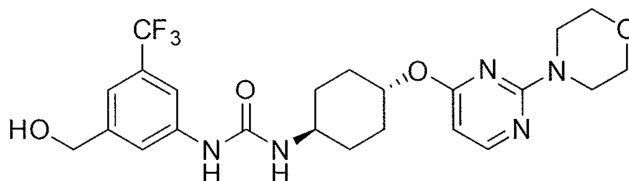
Se obtuvo el compuesto del título (0,022 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 50) utilizando (3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,046 g, 0,11 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,25-1,41 (2H, m), 1,62-1,65 (2H, m), 1,92 (1H, sa), 2,16-2,19 (4H, m), 3,74-3,76 (9H, m), 3,80 (3H, s), 4,61 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 4,73 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 4,96 (1H, sa), 5,98 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 6,74 (1H, s), 6,93 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,01 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 5,6$ Hz).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 542.

(Ejemplo 51)

Síntesis de 1-(3-(hidroximetil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea:

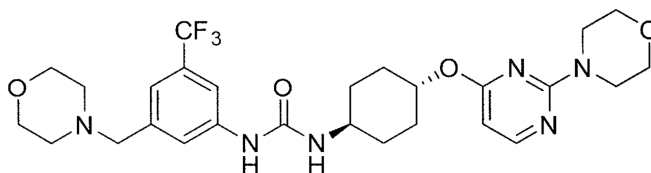


Se obtuvo el compuesto del título (0,039 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 51) utilizando (3-(hidroximetil)-5-(trifluorometoxi)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,030 g, 0,082 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,25-1,41 (2H, m), 1,62-1,65 (2H, m), 1,92 (1H, s), 1,20-1,30 (2H, m), 1,40-1,50 (2H, m), 2,00-2,20 (4H, m), 3,40-3,50 (1H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 4,61 (2H, s), 4,64 (2H, s), 7,23 (1H, s), 7,43 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,47 (1H, s), 7,73 (1H, s), 8,47 (1H, d, $J = 8,0$, 4,0 Hz).

(Ejemplo 52)

Síntesis de 1-(3-(morfolinometil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea:

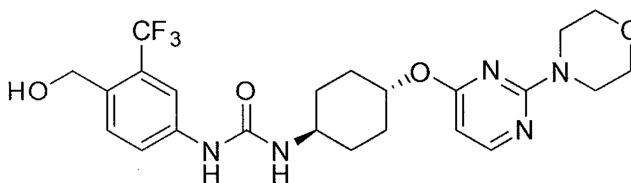


Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,011 g, 0,097 mmol) a una solución de 1-(3-(hidroximetil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (0,032 g, 0,065 mmol) y diisopropiletilamina (0,017 g, 0,136 mmol) en DMF, y se agitó durante una hora enfriando sobre hielo. Se añadió morfolina (0,017 g, 0,2 mmol) a la misma, y la solución obtenida se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción para detener la reacción y, posteriormente, la solución obtenida se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró al vacío, y se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de amino-sílice (eluyente; cloroformo: metanol = 99:1 $\rightarrow$ 96:4) para obtener el compuesto del título (0,024 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 52).

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1,36-1,51 (4H, m), 1,91-2,06 (4H, m), 2,36 (s, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,58 (4H, t, $J = 4,0$ Hz), 3,66 (s, 8H), 6,07 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 6,20 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,14 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,87 (1H, s), 8,09 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,80 (s, 1H).

(Ejemplo 53)

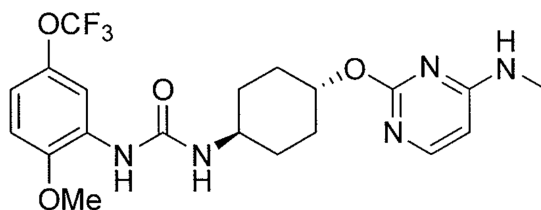
Síntesis de 1-(4-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea:



Se obtuvo el compuesto del título (0,021 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 53) utilizando (4-(hidroximetil)-3-(trifluorometoxi)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,030 g, 0,082 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1,31-1,53 (4H, m), 1,92-2,08 (4H, m), 3,65 (s, 8H), 4,56 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 5,31 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 6,05 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 6,16 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,57 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,91 (1H, s), 8,01 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,67 (1H, s).

(Ejemplo 54)

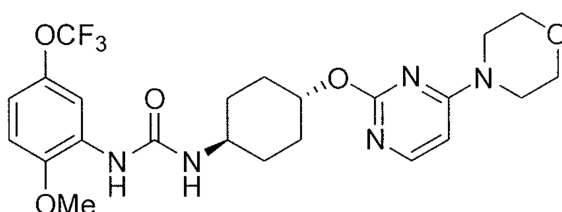
Síntesis de 1-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(*trans*-4-((4-(metilamino)pirimidin-2-il)oxi)ciclohexil)urea:

Se obtuvo el compuesto del título (0,023 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 54) utilizando (2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,038 g, 0,099 mmol) y diclorhidrato de 2-((*trans*-4-aminociclohexil)oxi)-N-metilpirimidin-4-amina (0,017 g, 0,066 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,23-1,38 (2H, m), 1,65-1,70 (2H, m), 2,17 (4H, t, $J = 14,8$ Hz), 2,94 (3H, d, $J = 5,1$ Hz), 3,49 (1H, d, $J = 3,7$ Hz), 3,73-3,74 (1H, m), 3,87 (3H, s), 4,49 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 4,89 (1H, sa), 5,98 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 6,78-6,80 (2H, m), 6,82 (1H, s), 7,96 (1H, s), 8,15 (1H, s).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 456.

(Ejemplo 55)

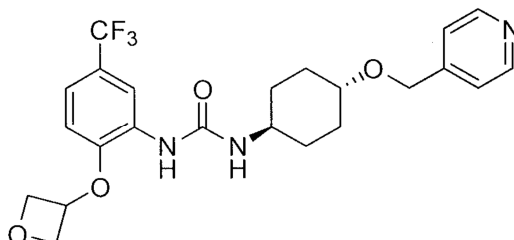
Síntesis de 1-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea:

Se obtuvo el compuesto del título (0,027 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 55) utilizando (2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,038 g, 0,099 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-((4-morfolinopirimidin-2-il)oxi)ciclohexanamina (0,021 g, 0,066 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,28-1,35 (2H, m), 1,67-1,72 (2H, m), 2,15-2,18 (4H, m), 3,60-3,61 (4H, m), 3,75-3,76 (5H, m), 4,62 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 4,88-4,90 (1H, m), 6,14 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 6,77-6,80 (2H, m), 6,88 (1H, s), 8,02 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 8,14 (1H, d, $J = 0,7$ Hz).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 512.

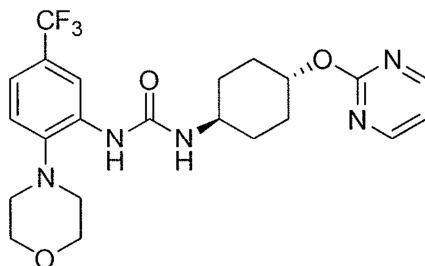
(Ejemplo 56)

Síntesis de 1-(2-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexil)urea:

Se obtuvo el compuesto del título (0,013 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 56) utilizando (2-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,040 g, 0,098 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-(piridin-4-ilmetoxi)ciclohexanamina (0,020 g, 0,098 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,25-1,38 (2H, m), 1,40-1,53 (2H, m), 2,00-2,15 (4H, m), 3,41-3,49 (1H, m), 3,57-3,64 (1H, m), 4,61 (2H, s), 4,75-4,82 (2H, m), 5,03-5,07 (2H, t, $J = 8,0$ Hz), 5,37-5,42 (1H, m), 6,70 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,16 (1H, dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz), 7,42 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,46-8,50 (3H, m).

(Ejemplo 57)

Síntesis de 1-(2-morfolino-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-(pirimidin-2-iloxi)ciclohexil)urea:

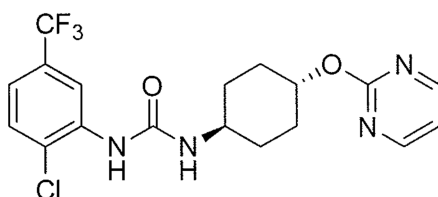
5

Se obtuvo el compuesto del título (0,021 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 57) utilizando (2-morfolino-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,042 g, 0,10 mmol) y *trans*-4-(pirimidin-2-iloxi)ciclohexanamina (0,019 g, 0,10 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

10

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,29-1,41 (2H, m), 1,51-1,60 (2H, m), 1,96-2,14 (4H, m), 2,80-2,83 (4H, m), 3,50-3,60 (1H, m), 3,79-3,87 (4H, m), 4,91-4,99 (1H, m), 7,11 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,23-7,25 (1H, m), 7,30-7,32 (2H, m), 7,90 (1H, s), 8,51 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 8,59 (1H, s), 8,61 (1H, s).

15 (Ejemplo 58)

Síntesis de 1-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-(pirimidin-2-iloxi)ciclohexil)urea:

20

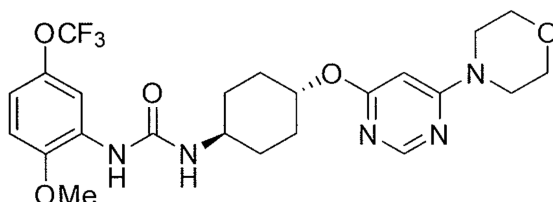
Se obtuvo el compuesto del título (0,02 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 58) utilizando (2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,030 g, 0,081 mmol) y *trans*-4-(pirimidin-2-iloxi)ciclohexanamina (0,016 g, 0,081 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

25

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,32-1,41 (2H, m), 1,52-1,62 (2H, m), 1,97-2,12 (4H, m), 3,50-3,60 (1H, m), 4,91-4,99 (1H, m), 7,11 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,24-7,29 (2H, m), 7,65 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,30 (1H, s), 8,60 (2H, d, $J = 4,0$ Hz), 8,67 (1H, d, $J = 4,0$ Hz).

(Ejemplo 59)

30

Síntesis de 1-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(*trans*-4-((6-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea:

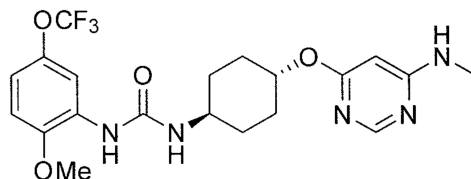
35

Se obtuvo el compuesto del título (0,019 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 59) utilizando (2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,037 g, 0,095 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-((6-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina (0,020 g, 0,064 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

40

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,34-1,37 (2H, m), 1,55-1,61 (2H, m), 2,13-2,16 (4H, m), 3,54-3,55 (4H, m), 3,76-3,77 (5H, m), 3,87 (3H, s), 4,47 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 5,02 (1H, sa), 5,78 (1H, s), 6,79-6,81 (3H, m), 8,15 (1H, s), 8,30 (1H, s). MS(ESI) $[M + H]^+$: 512.

(Ejemplo 60)

Síntesis de 1-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(*trans*-4-((6-(metilamino)pirimidin-2-il)oxi)ciclohexil)urea:

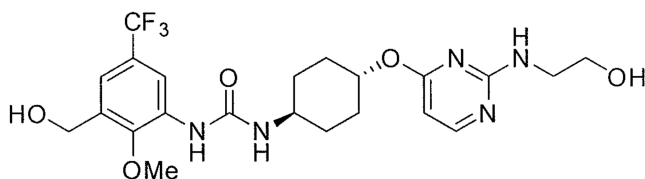
Se obtuvo el compuesto del título (0,035 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 60) utilizando (2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,067 g, 0,17 mmol) y diclorhidrato de 2-((*trans*-6-aminociclohexil)oxi)-N-metilpirimidin-4-amina (0,030 g, 0,12 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,36-1,38 (2H, m), 1,55-1,58 (2H, m), 2,13-2,17 (4H, m), 2,87 (3H, d, $J = 5,1$ Hz), 3,76 (1H, sa), 3,87 (3H, s), 4,47 (1H, s), 4,85 (1H, sa), 5,01 (1H, s), 5,62 (1H, s), 6,79-6,81 (3H, m), 8,15 (1H, s), 8,21 (1H, s).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 456.

(Ejemplo 61)

Síntesis de 1-(*trans*-4-((2-((2-hidroxietil)amino)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)-3-(3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)urea:



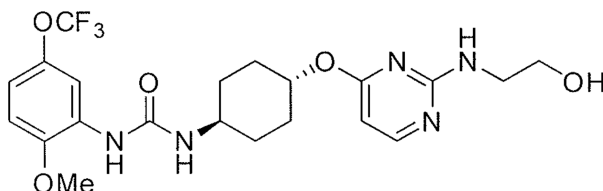
Se obtuvo el compuesto del título (0,0079 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 61) utilizando (3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,030 g, 0,076 mmol) y diclorhidrato de 2-((4-((*trans*-4-aminociclohexil)oxi)pirimidin-2-il)amino)etanol (0,020 g, 0,069 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,38-1,44 (2H, m), 1,57-1,63 (2H, m), 2,09-2,15 (4H, m), 3,47 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 3,62-3,71 (3H, m), 3,80 (3H, s), 4,70 (2H, s), 5,03-5,08 (1H, m), 5,99 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 7,36 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,91 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,2$ Hz).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 500.

(Ejemplo 62)

Síntesis de 1-(*trans*-4-((2-((2-hidroxietil)amino)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)-3-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)urea:



Se obtuvo el compuesto del título (0,013 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 62) utilizando (2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,029 g, 0,076 mmol) y diclorhidrato de 2-((4-((*trans*-4-aminociclohexil)oxi)pirimidin-2-il)amino)etanol (0,020 g, 0,069 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

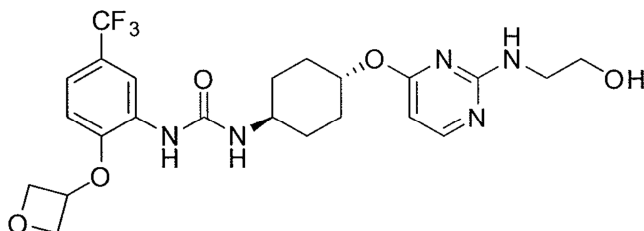
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,30-1,35 (2H, m), 1,59-1,62 (2H, m), 2,13-2,15 (4H, m), 3,55-3,57 (2H, m), 3,74-3,76 (1H, m), 3,82-3,83 (2H, m), 3,87 (3H, s), 4,52-4,54 (1H, m), 4,91-4,94 (1H, m), 5,34 (1H, s), 6,01 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 6,78-6,82 (2H, m), 6,83 (1H, s), 7,97 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 8,14 (1H, s).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 486.

(Ejemplo 63)

Síntesis de
(trifluorometil)fenil)urea:

1-(*trans*-4-((2-((2-hidroxietil)amino)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)-3-(2-(oxetan-3-iloxi)-5-



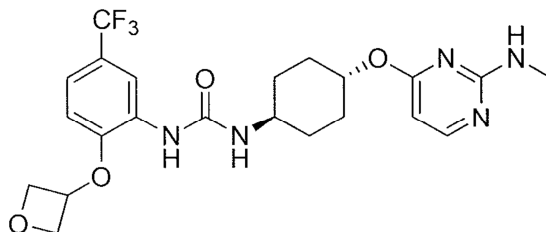
Se obtuvo el compuesto del título (0,018 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 63) utilizando (2-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,031 g, 0,076 mmol) y diclorhidrato de 2-((4-((*trans*-4-aminociclohexil)oxi)pirimidin-2-il)amino)etanol (0,020 g, 0,069 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,32-1,55 (4H, m), 2,12 (4H, d, $J = 8,5$ Hz), 3,57 (2H, dd, $J = 10,0, 5,4$ Hz), 3,71-3,75 (1H, m), 3,84 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 4,78 (2H, dd, $J = 7,6, 4,9$ Hz), 4,90-4,94 (1H, m), 5,03 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 5,28 (1H, dd, $J = 10,6, 4,8$ Hz), 5,45-5,49 (1H, m), 6,01 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 6,43 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,15 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,97 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 8,58 (1H, s).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 512.

(Ejemplo 64)

Síntesis de 1-(*trans*-4-((2-(metilamino)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)-3-(2-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)urea:



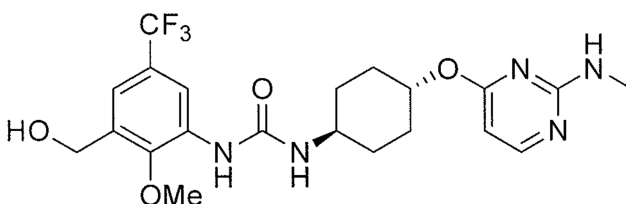
Se obtuvo el compuesto del título (0,028 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 64) utilizando (2-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,038 g, 0,077 mmol) y diclorhidrato de 4-((*trans*-4-aminociclohexil)oxi)-N-metilpirimidin-2-amina (0,017 g, 0,066 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,41-1,44 (2H, m), 1,58-1,60 (2H, m), 2,10-2,17 (4H, m), 2,88 (3H, s), 3,61-3,70 (1H, m), 4,74-4,77 (2H, m), 5,02-5,06 (3H, m), 5,38-5,42 (1H, m), 5,97 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 6,68 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,91 (1H, d, $J = 5,4$ Hz), 8,49 (1H, s).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 482.

(Ejemplo 65)

Síntesis de
(3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-(metilamino)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea:



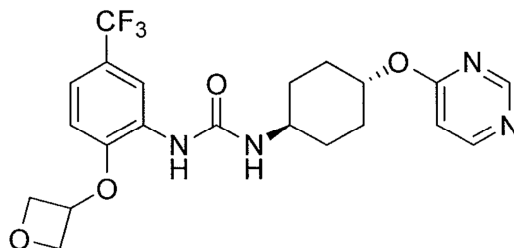
Se obtuvo el compuesto del título (0,029 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 65) utilizando (3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,031 g, 0,077 mmol) y diclorhidrato de 4-((*trans*-4-aminociclohexil)oxi)-N-metilpirimidin-2-amina (0,017 g, 0,066 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea

(Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,41 (2H, t, $J = 11,6$ Hz), 1,59 (2H, t, $J = 10,9$ Hz), 2,09-2,16 (4H, m), 2,88 (3H, s), 3,61-3,65 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,70 (2H, s), 5,07 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 5,97 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 7,36 (1H, s), 7,91 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 1,7$ Hz).

(Ejemplo 66)

Síntesis de 1-(2-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-(pirimidin-4-iloxi)ciclohexil)urea:

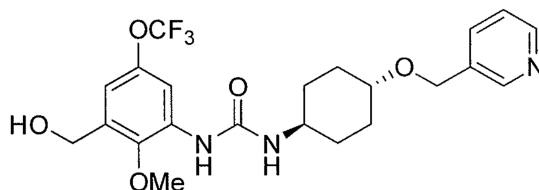


Se obtuvo el compuesto del título (0,029 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 66) utilizando (2-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo y *trans*-4-(pirimidin-4-iloxi)ciclohexanamina mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidina-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,29-1,38 (2H, m), 1,52-1,69 (2H, m), 2,01-2,20 (4H, m), 3,60-3,68 (1H, m), 4,77-4,80 (2H, m), 5,01-5,08 (2H, m), 5,10-5,21 (1H, m), 5,38-5,43 (1H, m), 6,67-6,73 (1H, m), 6,84 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,16-7,25 (1H, m), 8,41 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,49 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 8,70 (1H, s).

(Ejemplo 67)

Síntesis de 1-(3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(*trans*-4-(piridin-3-ilmetoxi)ciclohexil)urea:

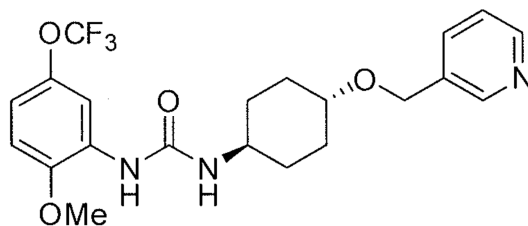


Se obtuvo el compuesto del título (0,029 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 67) utilizando (3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,033 g, 0,079 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-(piridin-3-ilmetoxi)ciclohexanamina (0,020 g, 0,079 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidina-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,20-1,28 (2H, m), 1,48-1,52 (2H, m), 2,00-2,02 (1H, m), 2,10-2,12 (4H, m), 3,35 (1H, sa), 3,69 (1H, sa), 3,78 (3H, s), 4,57 (2H, s), 4,60 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 4,72 (2H, d, $J = 6,1$ Hz), 6,74 (1H, s), 6,92 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,28-7,30 (2H, m), 7,69 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,03 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,54 (1H, dd, $J = 4,9$, 1,7 Hz), 8,56 (1H, d, $J = 1,5$ Hz).

(Ejemplo 68)

Síntesis de 1-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(*trans*-4-(piridin-3-ilmetoxi)ciclohexil)urea:



Se obtuvo el compuesto del título (0,022 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 68) utilizando (2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,030 g, 0,079 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-(piridin-3-ilmetoxi)ciclohexanamina (0,020 g, 0,079 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidina-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

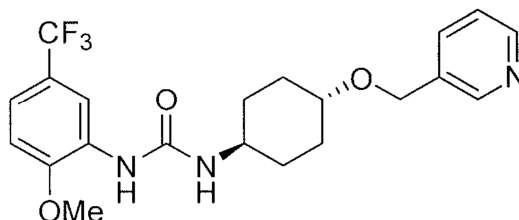
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,19-1,22 (2H, m), 1,47-1,50 (2H, m), 2,11 (4H, s), 3,36-3,38 (1H, m),

3,68-3,71 (1H, m), 3,86 (3H, s), 4,44 (1H, sa), 4,57 (2H, s), 6,78-6,80 (3H, m), 7,26-7,31 (1H, m), 7,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,14 (1H, s), 8,54 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,57 (1H, d, J = 2,4 Hz).

(Ejemplo 69)

5

Síntesis de 1-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-(piridin-3-ilmetoxi)ciclohexil)urea:

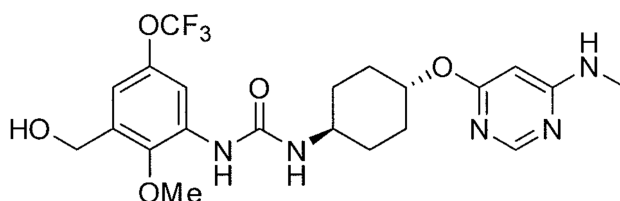


10 Se obtuvo el compuesto del título (0,021 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 69) utilizando (2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,029 g, 0,079 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-(piridin-3-ilmetoxi)ciclohexanamina (0,020 g, 0,079 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,21-1,24 (2H, m), 1,47-1,50 (2H, m), 2,11-2,13 (4H, m), 3,36 (1H, sa), 3,71 (1H, sa), 3,91 (3H, s), 4,45 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,57 (2H, s), 6,81 (1H, s), 6,88 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,22-7,24 (1H, m), 7,27-7,31 (1H, m), 7,70 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,49 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 4,6 Hz), 8,58 (1H, s).

(Ejemplo 70)

20 Síntesis de 1-(3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(*trans*-4-((6-(metilamino)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea:

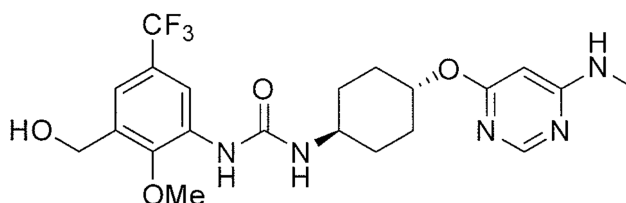


25 Se obtuvo el compuesto del título (0,0083 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 70) utilizando (3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,026 g, 0,064 mmol) y diclorhidrato de 6-((*trans*-4-aminociclohexil)oxi)-N-metilpirimidin-4-amina (0,015 g, 0,058 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

30 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,38-1,43 (2H, m), 1,56-1,62 (2H, m), 2,08-2,14 (4H, m), 2,84 (3H, s), 3,62-3,65 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,66 (2H, s), 4,86-4,89 (1H, m), 5,71 (1H, s), 6,95 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,08 (1H, s).

(Ejemplo 71)

35 Síntesis de 1-(3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-((6-(metilamino)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea:



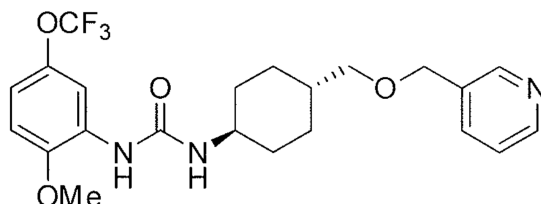
40 Se obtuvo el compuesto del título (0,0076 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 71) utilizando (3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,025 g, 0,064 mmol) y diclorhidrato de 6-((*trans*-4-aminociclohexil)oxi)-N-metilpirimidin-4-amina (0,015 g, 0,058 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

45 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,38-1,44 (3H, m), 1,57-1,62 (2H, m), 2,08-2,14 (4H, m), 2,84 (3H, s), 3,63-3,65 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,70 (2H, s), 4,84-4,86 (1H, m), 5,71 (1H, s), 7,36 (1H, s), 8,08 (1H, s), 8,41 (1H, d,

J = 1,7 Hz).
MS(ESI) [M + H]⁺: 470.

(Ejemplo 72)

Síntesis de 1-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(*trans*-4-((piridin-3-ilmetoxi)metil)ciclohexil)urea:

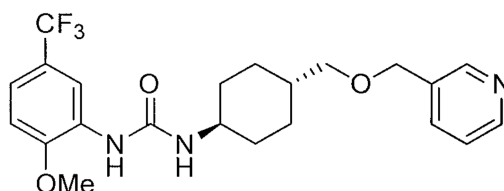


Se obtuvo el compuesto del título (0,018 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 72) utilizando (2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,029 g, 0,075 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-((piridin-3-ilmetoxi)metil)ciclohexanamina (0,018 g, 0,068 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,11-1,16 (4H, m), 1,55-1,57 (1H, m), 1,87-1,90 (2H, m), 2,08-2,10 (2H, m), 3,32 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,63 (1H, sa), 3,86 (3H, s), 4,44 (1H, d, J = 7,6 Hz), 4,51 (2H, s), 6,77-6,79 (3H, m), 7,27-7,30 (1H, m), 7,67 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,14 (1H, s), 8,54 (1H, dd, J = 4,8, 1,6 Hz), 8,57 (1H, d, J = 1,5 Hz).
MS(ESI) [M + H]⁺: 454.

(Ejemplo 73)

Síntesis de 1-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-((piridin-3-ilmetoxi)metil)ciclohexil)urea:

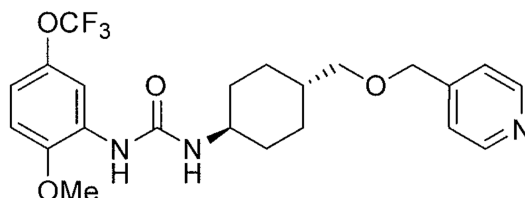


Se obtuvo el compuesto del título (0,014 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 73) utilizando (2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,028 g, 0,075 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-((piridin-3-ilmetoxi)metil)ciclohexanamina (0,018 g, 0,068 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,10-1,26 (4H, m), 1,55-1,57 (1H, m), 1,88-1,90 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 3,32 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,62 (1H, sa), 3,91 (3H, s), 4,44 (1H, d, J = 7,6 Hz), 4,51 (2H, s), 6,79 (1H, s), 6,88 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,29-7,30 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,54 (1H, dd, J = 4,9, 1,7 Hz), 8,57 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(Ejemplo 74)

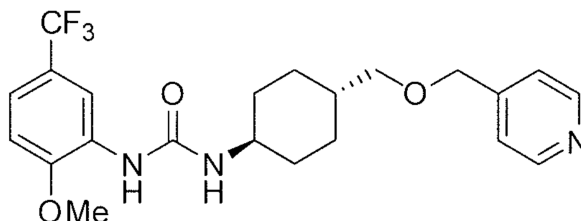
Síntesis de 1-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(*trans*-4-((piridin-4-ilmetoxi)metil)ciclohexil)urea:



Se obtuvo el compuesto del título (0,017 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 74) utilizando (2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,029 g, 0,075 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-((piridin-4-ilmetoxi)metil)ciclohexanamina (0,018 g, 0,068 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,15-1,17 (2H, m), 1,55-1,57 (1H, m), 1,90-1,93 (2H, m), 2,10-2,12 (2H, m), 3,33 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,65 (1H, sa), 3,87 (3H, s), 4,44 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,51 (2H, s), 6,78-6,80 (3H, m), 7,25-7,26 (2H, m), 8,15 (1H, s), 8,57 (2H, d, J = 5,9 Hz).
MS(ESI) [M + H]⁺: 454.

(Ejemplo 75)

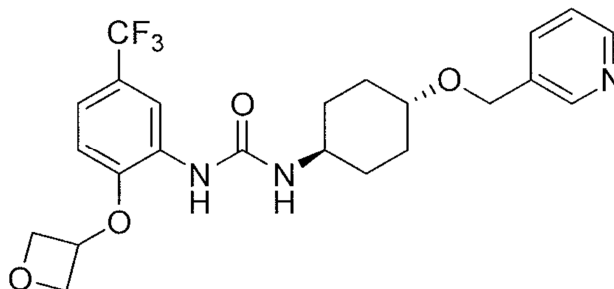
Síntesis de 1-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-((piridin-4-ilmetoxi)metil)ciclohexil)urea:

Se obtuvo el compuesto del título (0,013 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 75) utilizando (2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,029 g, 0,075 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-((piridin-4-ilmetoxi)metil)ciclohexanamina (0,018 g, 0,068 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,10-1,23 (4H, m), 1,55-1,57 (1H, m), 1,89-1,92 (2H, m), 2,10-2,13 (2H, m), 3,33 (2H, d, $J = 6,3$ Hz), 3,65 (1H, sa), 3,91 (3H, s), 4,49-4,51 (3H, m), 6,81 (1H, s), 6,88 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,22-7,24 (2H, m), 8,50 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,57 (2H, t, $J = 2,9$ Hz).

MS(ESI) $[M + H]^+$: 454.

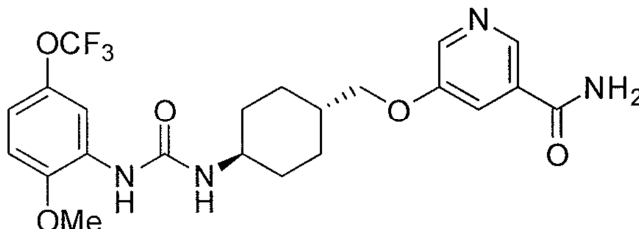
(Ejemplo 76)

Síntesis de 1-(2-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(*trans*-4-(piridin-3-ilmetoxi)ciclohexil)urea:

Se obtuvo el compuesto del título (0,011 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 76) utilizando (2-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,028 g, 0,069 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-(piridin-3-ilmetoxi)ciclohexanamina (0,018 g, 0,063 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,19-1,28 (2H, m), 1,46-1,52 (2H, m), 2,11-2,14 (4H, m), 3,34-3,37 (1H, m), 3,69-3,71 (1H, m), 4,57 (2H, s), 4,73-4,78 (3H, m), 5,01 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 5,25-5,28 (1H, m), 6,42 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,89-6,91 (1H, m), 7,15-7,16 (1H, m), 7,29-7,31 (1H, m), 7,69-7,71 (1H, m), 8,53-8,58 (3H, m).

(Ejemplo 77)

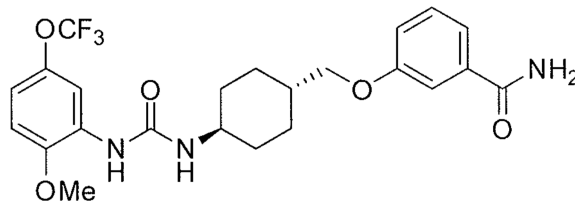
Síntesis de 5-((*trans*-4-(3-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)ureido)ciclohexil)metoxi)nicotinamida:

Se obtuvo el compuesto del título (0,013 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 77) utilizando (2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,023 g, 0,060 mmol) y diclorhidrato de 5-((*trans*-4-aminociclohexil)metoxi)nicotinamida (0,016 g, 0,050 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,24-1,30 (4H, m), 1,81-1,85 (1H, m), 1,93-1,98 (2H, m), 2,07-2,10 (2H, m), 3,52-3,55 (1H, m), 3,90 (3H, s), 3,96 (2H, d, $J = 6,1$ Hz), 6,78-6,81 (1H, m), 6,96 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,82 (1H, t, $J = 2,3$ Hz), 8,09-8,09 (1H, m), 8,37 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 8,60 (1H, d, $J = 1,7$ Hz).

(Ejemplo 78)

Síntesis de 3-((*trans*-4-(3-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)ureido)ciclohexil)metoxi)benzamida:



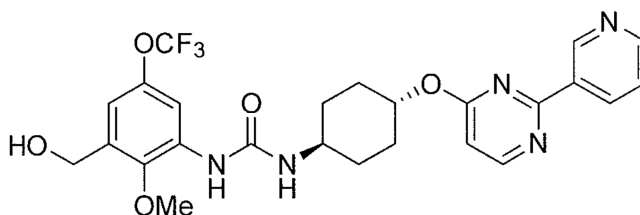
Se obtuvo el compuesto del título (0,016 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 78) utilizando (2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,023 g, 0,060 mmol) y clorhidrato de 3-((*trans*-4-aminociclohexil)metoxi)benzamida (0,016 g, 0,050 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,20-1,32 (4H, m), 1,79-1,89 (1H, m), 2,00-2,04 (4H, m), 3,53 (1H, sa), 3,86 (2H, d, $J = 6,3$ Hz), 3,90 (2H, sa), 6,80 (1H, dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz), 6,96 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,08-7,10 (1H, m), 7,35 (1H, t, $J = 8,2$ Hz), 7,41-7,43 (2H, m), 8,09 (1H, d, $J = 2,9$ Hz).

MS(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$: 482.

(Ejemplo 79)

Síntesis de 1-(3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(*trans*-4-((2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea:

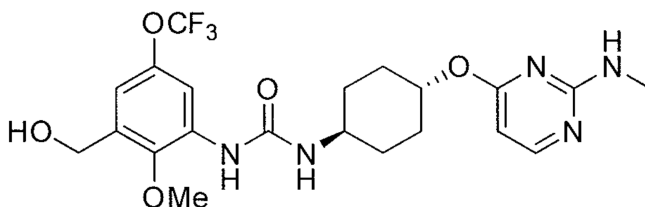


Se obtuvo el compuesto del título (0,015 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 79) utilizando (3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,020 g, 0,048 mmol) y diclorhidrato de *trans*-4-((2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexanamina (0,013 g, 0,048 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1,41-1,51 (2H, m), 1,57-1,67 (2H, m), 1,99-2,02 (2H, m), 2,17-2,20 (2H, m), 3,53-3,62 (1H, m), 3,69 (3H, s), 4,57 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 5,24-5,38 (1H, m), 5,33 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 6,90-6,96 (2H, m), 7,06 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,57 (1H, c, $J = 4,0$ Hz), 8,16 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 8,24 (1H, s), 8,60-8,67 (2H, m), 8,73 (1H, dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz), 9,50 (1H, d, $J = 4,0$ Hz).

(Ejemplo 80)

Síntesis de 1-(3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(*trans*-4-((2-(metilamino)pirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea:



Se obtuvo el compuesto del título (0,019 g) (denominado en lo sucesivo compuesto del ejemplo 80) utilizando (3-(hidroximetil)-2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,020 g, 0,048 mmol) y diclorhidrato de 4-((*trans*-4-aminociclohexil)oxi)-*N*-metilpirimidin-2-amina (0,014 g, 0,048 mmol) mediante un procedimiento similar al de la síntesis de 1-(2-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)fenil)-3-(*trans*-4-((2-morfolinopirimidin-4-il)oxi)ciclohexil)urea (Ejemplo 4).

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,38-1,61 (4H, m), 2,08-2,16 (4H, m), 2,88 (3H, s), 3,63 (1H, sa), 3,75 (3H, s), 4,66 (2H, s), 5,07 (1H, sa), 5,97 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 6,94 (1H, s), 7,91 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 8,04 (1H, d, $J = 2,9$ Hz).

(Ejemplo 81)

Evaluación de la actividad de inhibición de DDR1:

Se evaluó la actividad de inhibición del DDR1 en los compuestos de los Ejemplos 1 a 80 con el kit HTRF® KinEASE-TK (Cisbio Bioassays).

Cada sustancia de ensayo se disolvió en dimetilsulfóxido y posteriormente se utilizó para la evaluación tal como se describe a continuación. Además, cada una de las sustancias y reactivos de prueba se diluyó en el tampón de quinasa (Cisbio Bioassays) preparado mediante la adición de MgCl_2 , MnCl_2 , DTT y el tampón de Enzima Suplementario (Cisbio Bioassays) a concentraciones de 5 mmol/l, 0,5 mmol/l, 0,25 mmol/l, y 50 nmol/l, respectivamente, y posteriormente se utilizó. Se añadió cada sustancia de ensayo (en DMSO en una concentración final del 1 %), el dominio intracelular de DDR1 (en una concentración final de 5 ng/ μl) (Carna Biosciences, Inc.), el donante de fosfato ATP (en una concentración final de 25 $\mu\text{mol/l}$) (Sigma), y el sustrato TK Sustrato-biotina (en una concentración final de 1000 nmol/l) (Cisbio Bioassays) a una placa negra de 384 pocillos (Corning) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante una hora. Una vez completada la reacción, se añadieron a ella el TK Criptato-anticuerpo (Cisbio Bioassays) y la Estreptavidina-XL665 (Cisbio Bioassays) y se dejaron reaccionar a temperatura ambiente durante una hora. Además, se proporcionó a la placa un pocillo al que no se añadió una sustancia de ensayo, y un pocillo al que se añadieron una sustancia de ensayo y el dominio intracelular de DDR1.

Se midió la intensidad de fluorescencia en cada pocillo utilizando un contador multimarcador (Envision, PerkinElmer; longitud de onda de excitación: 320 nm, longitud de onda de medición: 665 nm y 620 nm) para calcular una proporción (intensidad de fluorescencia a 665 nm/intensidad de fluorescencia a 620 nm). Se calculó la tasa de inhibición (%) de una sustancia de ensayo en cada concentración sobre la base de la siguiente fórmula.

$$\text{Tasa de inhibición (\%)} = \frac{[\text{proporción obtenida del pocillo que no contenía sustancia de ensayo}] - [\text{proporción de un pocillo que contenía una sustancia de ensayo}]}{[\text{proporción obtenida del pocillo que no contenía sustancia de ensayo}] - [\text{proporción obtenida del pocillo que no contenía ningún dominio intracelular de DDR1 ni sustancia de ensayo}]} \times 100$$

Las tasas de inhibición calculadas se ajustaron a una curva sigmoideal dosis-respuesta mediante análisis de regresión utilizando el Prism 5.04 (GraphPad Software, Inc.) para calcular el valor de CI_{50} de la sustancia de ensayo.

El valor de CI_{50} de cada sustancia de ensayo se muestra en la tabla 2. Tal como se observa a partir de los resultados en las tablas 2-1, 2-2 y 2-3, se evidencia que los derivados de urea (I) de la presente invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tenían una elevada actividad de inhibición de DDR1.

[Tabla 2-1]

Sustancia de ensayo	CI_{50} (nmol/l)
Compuesto del ejemplo 1	476
Compuesto del ejemplo 2	229
Compuesto del ejemplo 3	141
Compuesto del ejemplo 4	427
Compuesto del ejemplo 5	65,9
Compuesto del ejemplo 6	62,2
Compuesto del ejemplo 7	111
Compuesto del ejemplo 8	46,3
Compuesto del ejemplo 9	349
Compuesto del ejemplo 10	167
Compuesto del ejemplo 11	384
Compuesto del ejemplo 12	96,7
Compuesto del ejemplo 13	57,6
Compuesto del ejemplo 14	76,7
Compuesto del ejemplo 15	72,4
Compuesto del ejemplo 16	963
Compuesto del ejemplo 17	189
Compuesto del ejemplo 18	162
Compuesto del ejemplo 19	46,2
Compuesto del ejemplo 20	114

Sustancia de ensayo	Cl ₅₀ (nmol/l)
Compuesto del ejemplo 21	39,3
Compuesto del ejemplo 22	234
Compuesto del ejemplo 23	402
Compuesto del ejemplo 24	124
Compuesto del ejemplo 25	421
Compuesto del ejemplo 26	82,7
Compuesto del ejemplo 27	258
Compuesto del ejemplo 28	103
Compuesto del ejemplo 29	133
Compuesto del ejemplo 30	50,4
Compuesto del ejemplo 31	76,7
Compuesto del ejemplo 32	10
Compuesto del ejemplo 33	28
Compuesto del ejemplo 34	51
Compuesto del ejemplo 35	88,6
Compuesto del ejemplo 36	140
Compuesto del ejemplo 37	149

[Tabla 2-2]

Sustancia de ensayo	Cl ₅₀ (nmol/l)
Compuesto del ejemplo 38	61
Compuesto del ejemplo 39	236
Compuesto del ejemplo 40	98
Compuesto del ejemplo 41	45,6
Compuesto del ejemplo 42	27,2
Compuesto del ejemplo 43	31,3
Compuesto del ejemplo 44	128
Compuesto del ejemplo 45	33,8
Compuesto del ejemplo 46	531
Compuesto del ejemplo 47	56,6
Compuesto del ejemplo 48	171
Compuesto del ejemplo 49	204
Compuesto del ejemplo 50	35,1
Compuesto del ejemplo 51	142
Compuesto del ejemplo 52	661
Compuesto del ejemplo 53	254
Compuesto del ejemplo 54	95,1
Compuesto del ejemplo 55	90,2
Compuesto del ejemplo 56	55,8
Compuesto del ejemplo 57	653
Compuesto del ejemplo 58	528
Compuesto del ejemplo 59	335
Compuesto del ejemplo 60	59,8
Compuesto del ejemplo 61	57,9
Compuesto del ejemplo 62	138
Compuesto del ejemplo 63	46,7
Compuesto del ejemplo 64	54,5
Compuesto del ejemplo 65	42,1
Compuesto del ejemplo 66	98,4
Compuesto del ejemplo 67	9,69
Compuesto del ejemplo 68	16,6
Compuesto del ejemplo 69	17,2
Compuesto del ejemplo 70	13,4

Sustancia de ensayo	CI ₅₀ (nmol/l)
Compuesto del ejemplo 71	10,8
Compuesto del ejemplo 72	82,2
Compuesto del ejemplo 73	57,7

Tabla 2-3]

Sustancia de ensayo	CI ₅₀ (nmol/l)
Compuesto del ejemplo 74	25,2
Compuesto del ejemplo 75	20
Compuesto del ejemplo 76	14,1
Compuesto del ejemplo 77	6,65
Compuesto del ejemplo 78	80,1
Compuesto del ejemplo 79	22,8
Compuesto del ejemplo 80	24,9

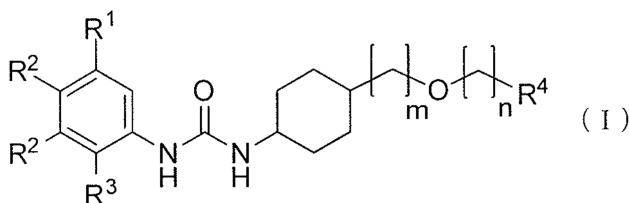
Aplicabilidad industrial

5

Los derivados de urea (I), según la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen una elevada actividad de inhibición de DDR1 y, por lo tanto, se pueden utilizar como inhibidores de DDR1.

REIVINDICACIONES

1. Derivado de urea representado por la fórmula (I):



en la que,

R¹ es trifluorometilo, trifluorometoxi o pentafluorosulfanilo;

cada R² es independientemente un átomo de hidrógeno o metilo que está, opcionalmente, sustituido con un hidroxilo o un heterociclilo saturado que tiene de cuatro a seis átomos formadores de anillo;

R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C₁-C₃, un heterociclilo saturado que tiene de cuatro a seis átomos formadores de anillo y que, opcionalmente, tiene un grupo oxo, o R⁵O-;

R⁴ es fenilo, piridilo, piridazinilo o pirimidinilo, estando dichos fenilo, piridilo, piridazinilo o pirimidinilo, opcionalmente, sustituidos con un R⁶;

m y n son independientemente 0 o 1;

R⁵ es alquilo C₁-C₃ o heterociclilo saturado que tiene de cuatro a seis átomos formadores de anillo (siempre que si se incluye un átomo de nitrógeno en los átomos formadores de anillo de R⁵, dicho átomo de nitrógeno está, opcionalmente, sustituido con acetilo);

R⁶ es carbamoilo, fenilo, heteroarilo que tiene cinco o seis átomos formadores de anillo, heterociclilo saturado que tiene cuatro a seis átomos formadores de anillo, o (R⁷)R⁸N-; y

cada uno de R⁷ y R⁸ es independientemente un átomo de hidrógeno, o alquilo C₁-C₃ que está, opcionalmente, sustituido por hidroxilo (excluyendo los casos en que m y n son 0 y R⁴ es fenilo o piridilo, y dichos fenilo o piridilo están sustituidos por carbamoilo)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Derivado de urea, según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

cada R² es independientemente un átomo de hidrógeno o hidroximetilo;

R³ es un átomo de hidrógeno, morfolinilo, 2-oxopiperazinilo o R⁵O-;

R⁴ es piridilo o pirimidinilo, dichos piridilo o pirimidinilo están, opcionalmente, sustituidos con un R⁶;

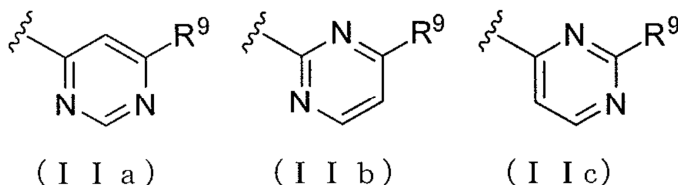
R⁵ es alquilo C₁-C₃, 3-oxetanilo, o 3-azetidínilo, 3-pirrolidinilo, o 4-piperidinilo, teniendo dichos 3-azetidínilo, 3-pirrolidinilo, o 4-piperidinilo, opcionalmente, un átomo de nitrógeno sustituido por acetilo; y

R⁶ es carbamoilo, piridilo, morfolinilo o (R⁷)R⁸N-.

3. Derivado de urea, según la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R⁴ es un grupo representado por una fórmula seleccionada entre las fórmulas (IIa) a (IIc), y

m y n son 0.

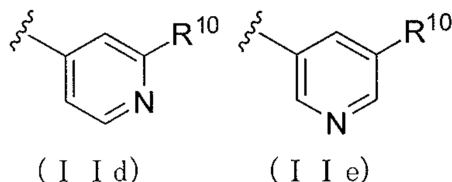


(en las que R⁹ es carbamoilo, piridilo, morfolinilo, o (R⁷)R⁸N-; y la línea ondulada representa el punto al que se une la fórmula (I)).

4. Derivado de urea, según la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R⁴ es un grupo representado por la Fórmula (IId) o (IIe), y

uno de m y n es 0 y el otro es 1.



(en las que R^{10} es un átomo de hidrógeno o carbamoilo; y la línea ondulada representa el punto al que se une la fórmula (I)).

5 5. Derivado de urea, según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 es piridilo, piridazinilo o pirimidinilo, estando dichos piridilo, piridazinilo o pirimidinilo, opcionalmente, sustituidos con un R^6 .

10 6. Derivado de urea, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su utilización en la inhibición del receptor de dominio de discoidina 1.

7. Derivado de urea, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que un grupo hidroxilo del derivado de urea representado por la fórmula (I) está sustituido por alquilo, fosfato o borato.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citada por el solicitante es únicamente para mayor comodidad del lector. No forman parte del documento de la Patente Europea. Incluso teniendo en cuenta que la compilación de las referencias se ha efectuado con gran cuidado, los errores u omisiones no pueden descartarse; la EPO se exime de toda responsabilidad al respecto.

Documentos de patentes citados en la descripción

- WO 2012000304 A
- EP 2594567 A
- WO 2013161851 A
- EP 2842939 A
- WO 2013161853 A
- EP 2842946 A
- WO 2011040509 A
- EP 2484661 A

Literatura no patente citada en la descripción

- **VOGEL et al.** *British journal of Cancer*, 2007, vol. 96, 808-814
- **VOGEL et al.** *Cellular Signalling*, 2006, vol. 18, 1108-1116
- **VOGEL et al.** *FASEB Journal*, 1999, vol. 13, S77-S82
- **VALIATHAN et al.** *Cancer Metastasis Review*, 2012, vol. 31, 295-321
- **VOGEL et al.** *Molecular Cell*, 1997, vol. 1, 13-23
- **VALENCIA et al.** *Clinical Cancer Research*, 2012, vol. 18, 969-980
- **BARKER et al.** *Oncogene*, 1995, vol. 10, 569-575
- **YAMANAKA et al.** *Oncogene*, 2006, vol. 25, 5994-6002
- **MIAO et al.** *Medical Oncology*, 2013, vol. 30, 626
- **HUNG-GU et al.** *Journal of Biological Chemistry*, 2011, vol. 286, 17672-17681
- **DING et al.** *Journal of Medicinal Chemistry*, 2013, vol. 56, 3281-3295
- **GRAY et al.** *ACS Chemical Biology*, 2013, vol. 8, 2145-2150
- Development of Pharmaceutical Product. Hirokawa Shoten Co, 1990, vol. 7, 163-198
- *Progress in Medicine*, 1985, vol. 5, 2157-2161
- **GREENE, T.W.** *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. Wiley-Interscience
- *Chem. Rev.*, 2009, vol. 109, 2551-2651
- *Angewante. Chem. Int. Ed.*, 2005, vol. 44, 4442-4489
- *Analytical Biochemistry*, 1999, vol. 269, 94-104
- *Journal of Biomolecular Screening*, 2009, vol. 14, 924-935