



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 272 203**

51 Int. Cl.:

C07D 211/78 (2006.01) **C07D 211/72** (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01) **A61K 31/54** (2006.01)

A61K 31/535 (2006.01) **A61K 31/17** (2006.01)

C07C 275/20 (2006.01) **C07C 275/22** (2006.01)

C07C 275/24 (2006.01) **C07C 275/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05028442 .1**

96 Fecha de presentación : **12.01.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1690853**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.08.2006**

54

Título: **Uso de difenil-ureas sustituidas con ω -carboxiarilo como inhibidores de la quinasa raf.**

30

Prioridad: **13.01.1999 US 115877 P**
25.02.1999 US 257266
22.10.1999 US 425228

73

Titular/es: **Bayer HealthCare L.L.C.**
555 White Plains Road
Tarrytown, New York 10591, US

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.07.2010

72

Inventor/es: **Riedl, Bernd;**
Dumas, Jacques;
Khire, Uday;
Lowinger, Timothy, B.;
Scott, William, J.;
Smith, Roger, A.;
Wood, Jill, E.;
Monahan, Mary-Katherine;
Natero, Reina;
Renick, Joel y
Sibley, Robert, N.

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.07.2010

74

Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 272 203 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

Uso de difenil-ureas sustituidas con ω -carboxiarilo como inhibidores de la quinasa raf.

5 **Campo de la invención**

Se describe el uso de un grupo de aril-ureas en el tratamiento de enfermedades mediadas por raf, y composiciones farmacéuticas para uso en dicha terapia.

10 **Antecedentes de la invención**

El oncogén p21^{ras} es un contribuidor importante para el desarrollo y la progresión de cánceres humanos sólidos y está mutado en el 30% de todos los cánceres humanos (Bolton *et al. Ann. Rep. Med. Chem.* **1994**, 29, 165-74; Bos. *Cancer Res.* **1989**, 99, 4682-9). En su forma normal, no mutada, la proteína ras es un elemento clave de la cascada de transducción de señales dirigida por receptores de factores de crecimiento en casi todos los tejidos (Avruch *et al. Trends Biochem. Sci.* **1994**, 19, 279-83). Bioquímicamente, ras es una proteína de fijación de nucleótidos de guanina, y la ciclación entre una forma activada combinada con GTP y una forma inactiva combinada con GDP está controlada estrictamente por la actividad de la GTPasa endógena de ras y otras proteínas reguladoras. En los mutantes de ras en las células de cáncer, la actividad de la GTPasa endógena está atenuada y, por esta razón, la proteína suministra señales de crecimiento constitutivas a efectores situados aguas abajo tales como la enzima quinasa raf. Esto conduce al crecimiento canceroso de las células portadoras de estos mutantes (Magnuson *et al. Semin. Cancer Biol.* **1994**, 5, 247-53). Se ha demostrado que la inhibición del efecto de ras activa por inhibición del camino de señalización de la quinasa raf mediante administración de anticuerpos desactivadores para la quinasa raf o por co-expresión de quinasa raf dominante negativa o MEK dominante negativa, el sustrato de la quinasa raf, conduce a la reversión de las células transformadas al fenotipo de crecimiento normal (véase: Daum *et al. Trends Biochem. Sci.* **1994**, 19, 474-80; Fridman *et al. J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 30105-8. Kolch *et al. (Nature)* **1991**, 349, 426-28) han indicado ulteriormente que la inhibición de la expresión de raf por RNA antisentido bloquea la proliferación celular en oncogenes asociados a la membrana. Análogamente, la inhibición de la quinasa raf (por oligodesoxinucleótidos antisentido) se ha correlacionado *in vitro* e *in vivo* con la inhibición del crecimiento de una diversidad de tipos de tumores humanos (Monia *et al., Nat. Med.* **1996**, 2, 668-75).

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de la enzima quinasa raf. Dado que la enzima es un efector aguas abajo de p21^{ras}, los inhibidores son útiles en composiciones farmacéuticas para uso humano o veterinario donde está indicada la inhibición del camino de la quinasa raf, v.g., en el tratamiento de tumores y/o crecimiento de células cancerosas mediado por la quinasa raf. En particular, los compuestos son útiles en el tratamiento de cánceres sólidos de humanos o animales, v.g., cáncer murino, dado que la progresión de estos cánceres depende de la cascada de transducción de señales de la proteína ras y es por consiguiente susceptible de tratamiento por interrupción de la cascada, es decir, por inhibición de la quinasa raf. De acuerdo con ello, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de cánceres, que incluyen cánceres sólidos, tales como, por ejemplo, carcinomas (v.g., de los pulmones, páncreas, tiroides, vejiga o colon), trastornos mieloides (v.g. leucemia mieloide) o adenomas (v.g. adenoma vellosos de colon).

La presente invención proporciona por tanto el uso de un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

D es -NH-C(O)-NH-,

A es un resto sustituido de hasta 40 átomos de carbono de la fórmula: -L-(M-L¹)_q, donde L es un resto fenilo o piridilo sustituido o insustituido unido directamente a D, L¹ comprende un resto fenilo o piridilo sustituido, M es un grupo formador de puente que tiene al menos un átomo, q es un número entero de 1-3; y

B es un grupo fenilo sustituido o insustituido unido directamente a D, en donde L¹ está sustituido por C(O)R_x;

en donde R_x es NR_aR_b, y R_a y R_b son independientemente hidrógeno y un resto basado en carbono de hasta 30 átomos de carbono que contiene opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y está sustituido opcionalmente con sustituyentes basados en halógeno, hidroxilo y carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y están sustituidos opcionalmente con halógeno;

en donde los sustituyentes para B y L y los sustituyentes adicionales para L¹, se seleccionan del grupo constituido por C₁-C₁₀alquilo hasta C₁-C₁₀alquilo per-halosustituido, CN, OH, halógeno, C₁-C₁₀alcoxi y hasta C₁-C₁₀alcoxi per-halosustituido, y

ES 2 272 203 T3

en donde M es un grupo formador de puente seleccionado del grupo constituido por -O- o -S-;

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un crecimiento de células cancerosas mediado por la quinasa raf.

5

Grupos alquilo adecuados y porciones de alquilo de grupos, v.g., alcoxi, etc., a lo largo de esta memoria descriptiva, incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, etc., con inclusión de todos los isómeros de cadena lineal y ramificados tales como isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, etc.

10

Grupos halógeno adecuados incluyen F, Cl, Br, y/o I, siendo posible desde una sola sustitución a per-sustitución (es decir, todos los átomos H de un grupo están reemplazados por un átomo de halógeno) cuando un grupo alquilo está sustituido con halógeno, siendo también posible sustitución mixta de tipos de átomos de halógeno en un resto dado.

15

La presente invención está dirigida también al uso de sales farmacéuticamente aceptables de Fórmula I. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son bien conocidas por los expertos en la técnica e incluyen sales básicas de ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido 1-naftalenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético, y ácido mandélico. Adicionalmente, sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales ácidas de bases inorgánicas, tales como sales que contienen cationes alcalinos (v.g., Li⁺, Na⁺ o K⁺), cationes alcalinotérreos (v.g., Mg⁺², Ca⁺² o Ba⁺²), el catión amonio, así como sales ácidas de bases orgánicas, que incluyen amonio con sustituyentes alifáticos y aromáticos, y cationes amonio cuaternarios, tales como los que se originan por protonación o peralquilación de trietilamina, *N,N*-dietilamina, *N,N*-diciclohexilamina, lisina, piridina, *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

25

30

Cierto número de los compuestos de Fórmula I poseen carbonos asimétricos y pueden existir por tanto en formas racémicas y ópticamente activas. Métodos de separación de mezclas enantiómeras y diastereoisómeras son bien conocidos por los expertos en la técnica. La presente invención abarca cualquier forma aislada racémica u ópticamente activa de los compuestos descritos en la Fórmula I que poseen actividad inhibitora de raf.

Métodos generales de preparación

35

Los compuestos de la Fórmula I se pueden preparar por el uso de reacciones y procedimientos químicos conocidos, algunos a partir de materias primas que están disponibles comercialmente. Sin embargo, se proporcionarán a continuación métodos generales de preparación para ayudar a los expertos en la técnica en la síntesis de estos compuestos, proporcionándose ejemplos más detallados en la sección experimental que sigue.

40

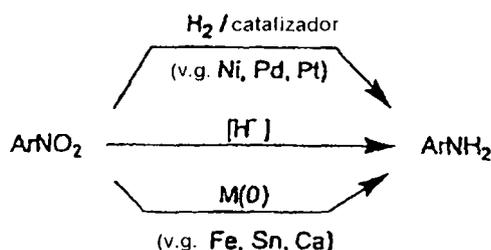
Las anilinas sustituidas pueden generarse utilizando métodos estándar (March, *Advanced Organic Chemistry*, 3ª edición; John Wiley: Nueva York (1985). Larock, *Comprehensive Organic Transformations*; VCH Publishers: Nueva York (1989)). Como se muestra en el Esquema I, las aril-aminas se sintetizan generalmente por reducción de nitroarilos utilizando un catalizador metálico, tal como Ni, Pd, o Pt, y H₂ o un agente de transferencia de hidruro, tal como formiato, ciclohexadieno, o un borohidruro (Rylander, *Hydrogenation Methods*; Academic Press: Londres, UK (1985)). Los nitroarilos pueden reducirse también directamente utilizando una fuente de hidruro potente, tal como LiAlH₄ (Seyden-Penne, *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*; VCH Publishers: Nueva York (1991)), o utilizando un metal de valencia cero, tal como Fe, Sn o Ca, a menudo en medios ácidos. Existen muchos métodos para la síntesis de nitroarilos (March, *Advanced Organic Chemistry*, 3ª edición; John Wiley: Nueva York (1985). Larock, *Comprehensive Organic Transformations*; VCH Publishers: Nueva York (1989)).

50

Esquema I

Reducción de Nitroarilos a Aril-Aminas

55

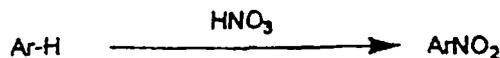


65

ES 2 272 203 T3

Los nitroarilos se forman generalmente por nitración electrófila de compuestos aromáticos utilizando HNO_3 , o una fuente alternativa de NO_2^- . Los nitroarilos pueden elaborarse adicionalmente antes de la reducción. Así, los nitroarilos sustituidos con

5



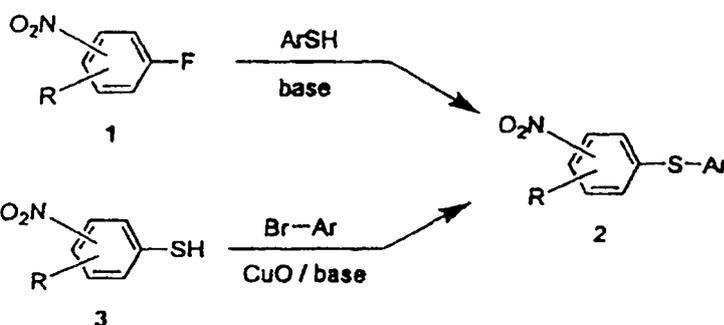
10 grupos potencialmente lábiles (v.g. F, Cl, Br, etc.) pueden sufrir reacciones de sustitución por tratamiento con nucleófilos, tales como tiolato (ilustrado en el Esquema II) o fenóxido. Los nitroarilos pueden sufrir también reacciones de acoplamiento de tipo Ullmann (Esquema II).

15

Esquema II

Sustitución Nucleófila Aromática Seleccionada utilizando Nitroarilos

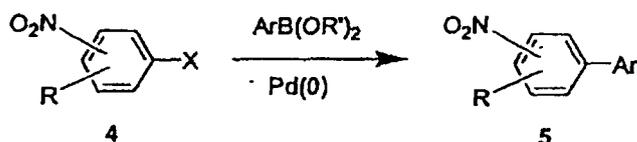
20



35

Los nitroarilos pueden sufrir también reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por metales de transición. Por ejemplo, los electrófilos de nitroarilo, tales como nitroaril-bromuros, -yoduros o -triflatos, sufren reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio con aril-nucleófilos, tales como ácidos arilborónicos (reacciones de Suzuki, ilustradas más adelante), arilestaños (reacciones de Stille) o arilcincs (reacción de Negishi) para proporcionar el biarilo (5).

40



50

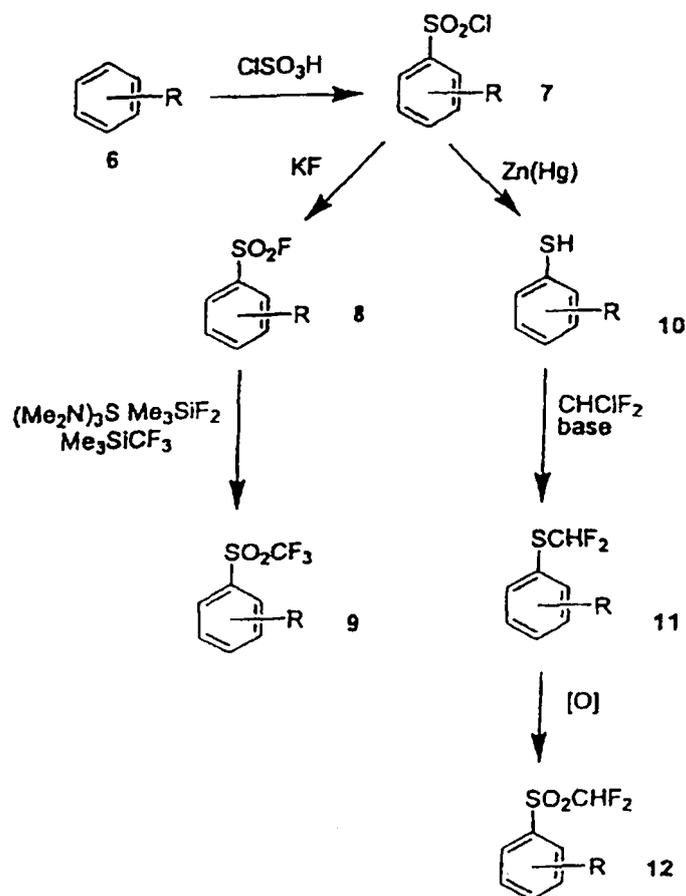
Cualesquiera nitroarilos o anilinas pueden convertirse en el cloruro de arenosulfonilo (7) correspondiente por tratamiento con ácido clorosulfónico. La reacción del cloruro de sulfonilo con una fuente de fluoruro, tal como KF, proporciona luego el fluoruro de sulfonilo (8). La reacción del fluoruro de sulfonilo 8 con trimetilsilil-trifluorometano en presencia de una fuente de fluoruro, tal como difluorotrimetilsiliconato de tris(dimetilamino)sulfonio (TASF) conduce a la trifluorometilsulfona correspondiente (9). Alternativamente, el cloruro de sulfonilo 7 puede reducirse al arenotiol (10), por ejemplo con amalgama de cinc. La reacción del tiol 10 con CHClF_2 en presencia de una base da el difluorometil-mercaptano (11), que puede oxidarse a la sulfona (12) con cualquiera de una diversidad de oxidantes, que incluyen CrO_3 -anhídrido acético (Sedova *et al. Zh. Org. Khim.* 1970, 6, (568)).

60

65

Esquema III

Métodos Seleccionados de Síntesis de Aril-Sulfonas Fluoradas



45

Como se muestra en el Esquema IV, la formación de ureas asimétricas puede implicar la reacción de un aril-isocianato (14) con una aril-amina (13). El heteroaril-isocianato puede sintetizarse a partir de una heteroaril-amina por tratamiento con fosgeno o un equivalente de fosgeno, tal como cloroformiato de triclorometilo (difosgeno), carbonato de bis(triclorometilo) (trifosgeno), o *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI). El isocianato puede derivarse también de un derivado de ácido carboxílico heterocíclico, tal como un éster, un haluro de ácido o un anhídrido por una transposición de tipo Curtius. Así, la reacción del derivado de ácido 16 con una fuente de azida, seguida por transposición, proporciona el isocianato. El ácido carboxílico (17) correspondiente puede someterse también a transposiciones de tipo Curtius utilizando difenilfosforil-azida (DPPA) o un reactivo similar.

50

(Esquema pasa a página siguiente)

55

60

65

ES 2 272 203 T3

Esquema IV

Métodos Seleccionados de Formación de Ureas Asimétricas

5

10

15

20

25

30

35

40

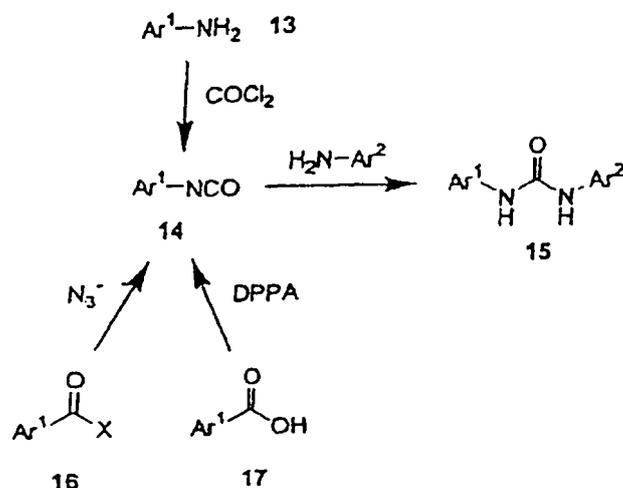
45

50

55

60

65



Por último, las ureas pueden manipularse ulteriormente utilizando métodos familiares para los expertos en la técnica.

La invención incluye también composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de Fórmula I y un vehículo fisiológicamente aceptable, para el uso arriba indicado.

Los compuestos se pueden administrar por vías oral, tópica, parenteral, por inhalación o pulverización o por vía rectal en formulaciones de dosificación unitaria. El término 'administración por inyección' incluye inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, así como el uso de técnicas de infusión. Pueden estar presentes uno o más compuestos en asociación con uno o más vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables y, en caso deseado, otros ingredientes activos.

Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo constituido por diluyentes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes a fin de proporcionar preparaciones agradables al paladar. Las tabletas contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granuladores y desintegradores, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; y agentes aglomerantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden carecer de recubrimiento o pueden estar recubiertas por técnicas conocidas para retardar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar con ello una acción sostenida durante un período prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Estos compuestos pueden prepararse también en forma sólida, que se libera rápidamente.

Las formulaciones para uso oral pueden presentarse también como cápsulas de gelatina dura en las cuales el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las cuales el ingrediente activo está mezclado con agua o con un medio aceitoso, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de parafina o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión espesa, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido existente naturalmente, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación o un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo poli(estearato de oxietileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetileno-oxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol tales como monooleato de poli(oxietilen-sorbitol), o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de poli(etilen-sorbitán). Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo *p*-hidroxibenzoato de etilo o de *n*-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

ES 2 272 203 T3

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para preparación de una suspensión espesa acuosa por adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión espesa y uno o más conservantes. Agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión espesa adecuados se ilustran por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Los compuestos pueden encontrarse también en la forma de formulaciones líquidas no acuosas, v.g., suspensiones aceitosas que pueden formularse por suspensión espesa de los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete (“arachis oil”), aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de cacahuete (“peanut oil”), o en un aceite mineral tal como aceite de parafina. Las suspensiones aceitosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los arriba indicados, y agentes saborizantes para proporcionar preparaciones orales agradables al paladar. Estas composiciones pueden conservarse por adición de un anti-oxidante tal como ácido ascórbico.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden encontrarse también en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo un aceite de parafina o mezclas de éstos. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas existentes naturalmente, por ejemplo goma arábiga o goma tragacanto, fosfátidos existentes naturalmente, por ejemplo soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de poli(oxietileno-sorbitán). Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes y saborizantes.

Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener también un demulcente, un conservante y agentes saborizantes y colorantes.

Los compuestos se pueden administrar también en la forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar por mezcla del fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a las temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal, y por consiguiente fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

Para todos los regímenes de uso descritos en esta memoria para los compuestos de Fórmula I, el régimen de dosificación oral diario será preferiblemente desde 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. La dosificación diaria para administración por inyección, con inclusión de inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y uso de técnicas de infusión será preferiblemente desde 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria rectal será preferiblemente desde 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria tópica será con preferencia desde 0,1 a 200 mg, administrados entre 1 y 4 veces al día. El régimen de dosificación diaria por inhalación será preferiblemente desde 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal total.

Será apreciado por los expertos en la técnica que el método particular de administración dependerá de una diversidad de factores, todos los cuales se consideran rutinariamente cuando se administran productos terapéuticos. Será apreciado también por un experto en la técnica que el nivel específico de dosis para un paciente dado depende de una diversidad de factores, que incluyen la actividad específica del compuesto administrado, la edad, el peso corporal, la salud, el sexo, la dieta, el tiempo y la vía de administración, la tasa de excreción, etc. Será apreciado adicionalmente por los expertos en la técnica que el curso óptimo del tratamiento, es decir, el modo de tratamiento y el número de diario de dosis de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo durante un número definido de días, puede ser determinado por los expertos en la técnica utilizando tests de tratamiento convencionales.

Se comprenderá, sin embargo, que el nivel específico de dosis para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la afección sometida a terapia.

Los compuestos se pueden producir a partir de compuestos conocidos (o de materias primas que, a su vez, pueden producirse a partir de compuestos conocidos), v.g., por los métodos generales de preparación que se muestran más adelante. La actividad de un compuesto dado para inhibir la quinasa raf puede ensayarse rutinariamente, v.g., de acuerdo con procedimientos descritos más adelante. Los ejemplos siguientes se proporcionan únicamente para propósitos ilustrativos y no tienen por objeto, ni deben considerarse como limitantes de la invención en modo alguno, ni deben interpretarse en dicho sentido.

Ejemplos

Todas las reacciones se realizaron en material de vidrio secado a la llama o secado al horno bajo una presión positiva de argón seco o nitrógeno seco, y se agitaron magnéticamente a no ser que se indique otra cosa. Los líquidos y soluciones sensibles se transfirieron mediante jeringuilla o cánula, y se introdujeron en los recipientes de reacción a través de membranas de caucho. A no ser que se indique otra cosa, el término “concentración a presión reducida” se refiere al uso de un evaporador rotativo Buchi a $15 \cdot 1,332 \cdot 10^2$ Pa (mmHg). A no ser que se indique otra cosa, el término “a alto vacío” se refiere a un vacío de $0,4-1,0 \cdot 1,332 \cdot 10^2$ Pa (mmHg) (sic).

ES 2 272 203 T3

Todas las temperaturas se expresan en grados Celsius (°C) sin corregir. A no ser que se indique otra cosa, todas las partes y porcentajes se expresan en peso.

Los reactivos y disolventes de calidad comercial se utilizaron sin purificación ulterior. La *N*-ciclohexil-*N'*-(metil-
5 poliestireno)carbodiimida se adquirió de Calbiochem-Novabiochem Corp. 3-*terc*-Butil-anilina, 5-*terc*-butil-2-metoxia-
nilina, 4-bromo-3-(trifluorometil)anilina, 4-cloro-3-(trifluorometil)anilina, 2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina, 4-*terc*-
10 butil-2-nitroanilina, 3-amino-2-naftol, 4-isocianatobenzoato de etilo, *N*-acetil-4-cloro-2-metoxi-5-(trifluorometil)ani-
lina e isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo se adquirieron y utilizaron sin purificación ulterior. Las síntesis de
3-amino-2-metoxiquinolina (E. Cho *et al.*, WO 98/00402; A. Cordi *et al.*, EP 542.609; *IBID Bioorg. Med. Chem.*, **3**,
1995, 129), 4-(3-carbamoilfenoxi)-1-nitrobenzoceno (K. Ikawa *Yakugaku Zasshi* **79**, 1959, 760; *Chem. Abstr.* **53**, 1959,
12761b), isocianato de 3-*terc*-butilfenilo (O. Rohr *et al.*, DE 2.436.108) e isocianato de 2-metoxi-5-(trifluorometil)
fenilo (K. Inukai *et al.*, JP 42.025.067; *IBID Kogyo Kagaku Zasshi* **70**, 1967, 491) han sido descritas previamente.

La cromatografía en capa delgada (TLC) se realizó utilizando placas Whatman® de 250 µm de gel de sílice 60A
15 F-254 con respaldo de vidrio y recubiertas previamente. La visualización de las placas se efectuó por una o más
de las técnicas siguientes: (a) iluminación ultravioleta, (b) exposición a vapor de yodo, (c) inmersión de la placa en
una solución al 10% de ácido fosfomolibdico en etanol seguida por calentamiento, (d) inmersión de la placa en una
solución de sulfato de cerio seguida por calentamiento, y/o (e) inmersión de la placa en una solución etanólica ácida
20 de 2,4-dinitrofenilhidrazina seguida por calentamiento. La cromatografía en columna (cromatografía flash) se realizó
utilizando gel de sílice EM Science® de mallas 230-400.

Los puntos de fusión (pf) se determinaron utilizando un aparato de punto de fusión Thomas-Hoover o un aparato
automático de punto de fusión Mettler FP66, y están sin corregir. Los espectros infrarrojos según la transformada
de Fourier se obtuvieron utilizando un espectrofotómetro Mattson 4020 Galaxy Series. Los espectros de resonancia
25 magnética nuclear (NMR) del protón (¹H) se midieron con un espectrómetro General Electric GN-Omega 300 (300
MHz) con Me₄Si (δ 0,00) o disolvente residual protonizado (CHCl₃, δ 7,26; MeOH δ 3,30; DMSO δ 2,49) como
estándar. Los espectros NMR del carbono (¹³C) se midieron con un espectrómetro General Electric GN-Omega 300
(75 MHz) con disolvente (CDCl₃ δ 77,0; MeOD-d₃; δ 49,0; DMSO-d₆ δ 39,5) como estándar. Los espectros de masas
de baja resolución (MS) y los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se obtuvieron como espectros de masas
30 con impacto de electrones (EI) o como espectros de masas con bombardeo de átomos rápidos (FAB). Los espectros
de masas con impacto de electrones (EI-MS) se obtuvieron con un espectrómetro de masas Hewlett Packard 5989A,
equipado con una Sonda de Ionización Química por Desorción Vacuumetrics para introducción de la muestra. La
fuente de iones se mantuvo a 250°C. La ionización por impacto de electrones se realizó con energía electrónica de 70
eV y una corriente de captura de 300 µA. Los espectros de masas de ion secundario con cesio líquido (FAB-MS), una
35 versión actualizada del bombardeo con átomos rápidos, se obtuvieron utilizando un espectrómetro Kratos Concept 1-
H. Los espectros de masas por ionización química (CI-MS) se obtuvieron utilizando un instrumento Hewlett Packard
MS-Engine (5989A) con metano o amoníaco como el gas reactivo (1 x 10⁻⁴ · 1332 · 10² Pa (torr) a 2,5 x 10⁻⁴ · 1,332 ·
10² Pa (torr) a 2,5 x 10⁻⁴ · 1,332 · 10² Pa (torr) (sic). La sonda de ionización química con desorción (DCI) de inserción
40 directa (Vacuumetrics, Inc.) se intensificó desde 0 a 1,5 amps en 10 s y se mantuvo a 10 amps hasta que desaparecieron
totalmente las trazas de la muestra (~ 1-2 min). Los espectros se escanearon desde 50 a 800 amu a 2 s por escaneo. Los
espectros de masas HPLC-pulverización electrónica (HPLC ES-MS) se obtuvieron utilizando un instrumento Hewlett-
Packard 1100 HPLC equipado con una bomba cuaternaria, un detector de longitud de onda variable, una columna C-
18, y un espectrómetro de masas por captura de iones Finnigan LCQ con ionización por pulverización electrónica. Los
espectros se escanearon desde 120 a 800 amu utilizando un tiempo de ionización variable de acuerdo con el número de
45 iones en la fuente. Los espectros de masas con cromatografía de gases de iones selectivos (GC-MS) se obtuvieron con
un cromatógrafo de gases Hewlett Packard 5890 equipado con una columna de metil-silicona HP-1 (recubrimiento
0,33 mM; 25 m x 0,2 mm) y un Detector Selectivo de Masas Hewlett Packard 5971 (energía de ionización 70 eV). Los
análisis elementales fueron realizados por Robertson Microlit Labs, Madison, NJ.

50 Todos los compuestos exhibían espectros NMR, LRMS y análisis elemental o HRMS consistentes con las estruc-
turas asignadas.

Lista de abreviaturas y acrónimos

55	AcOH	ácido acético
	anh.	Anhidro atm atmósfera(s)
	BOC	<i>terc</i> -butoxicarbonilo
60	CDI	1,1'-carbonil-diimidazol
	conc	Concentrado
	d	día(s)
65	desc	descomposición
	DMAC	<i>N,N</i> -dimetilacetamida

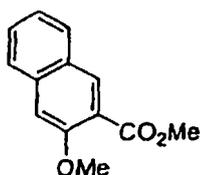
ES 2 272 203 T3

	DMPU	1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
5	DMSO	Dimetilsulfóxido
	DPPA	difenilfosforil-azida
	EDCI	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
10	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol (100%)
	Et ₂ O	dietil-éter
15	Et ₃ N	Trietilamina
	h	hora(s)
20	HOBT	1-hidroxibenzotriazol
	<i>m</i> -CPBA	ácido 3-cloroperoxibenzoico
	MeOH	Metanol
25	éter pet.	éter de petróleo (intervalo de ebullición 30-60°C)
	temp.	Temperatura
	THF	Tetrahidrofurano
30	TFA	ácido trifluoroacético
	Tf	Trifluorometanosulfonilo

35 A. Métodos Generales para la Síntesis de Anilinas Sustituídas

A1. Método General para Formación de Aril-Aminas por la Vía de Formación de Éter Seguida por Saponificación de Éster, Transposición de Curtius y Desprotección de Carbamato. Síntesis de 2-Amino-3-metoxinaftaleno

40



45

Paso 1

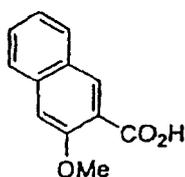
50

3-Metoxi-2-naftoato de metilo

55

Una suspensión espesa de 3-hidroxi-2-naftoato de metilo (10,1 g, 50,1 mmol) y K₂CO₃ (7,96 g, 57,6 mmol) en DMF (200 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 15 min, y se trató luego con yodometano (3,43 ml, 55,1 mmol). La mezcla se dejó mantenida en agitación a la temperatura ambiente durante una noche, y se trató luego con agua (200 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con una solución saturada de NaCl (100 ml), se secaron (MgSO₄), y se concentraron a presión reducida (0,4-1,332·10² Pa (0,4 mmHg) durante una noche) para dar 3-metoxi-2-naftoato de metilo como un aceite ambarino (10,30 g): ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,70 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 7,38 (t app, *J* = 8,09 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,53 (t app, *J* = 8,09 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,09 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H).

60



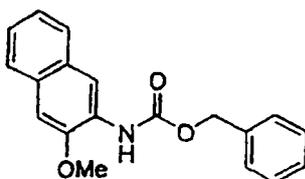
65

ES 2 272 203 T3

Paso 2

Ácido 3-metoxi-2-naftoico

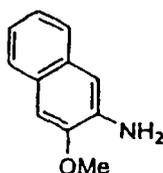
5 Una solución de 3-metoxi-2-naftoato de metilo (6,28 g, 29,10 mmol) y agua (10 ml) en MeOH (100 ml) a la temperatura ambiente se trató con una solución 1N de NaOH (33,4 ml, 33,4 mmol). La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante 3 h, se enfrió a la temperatura ambiente, y se acidificó con una solución de ácido cítrico al 10%. La solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron (MgSO₄), y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con hexano y se lavó luego varias veces con hexano para dar ácido 3-metoxi-2-naftoico como un sólido blanco (5,40 g, 92%): ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3,88 (s, 3H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,09 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,09 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 12,83 (br s, 1H).



Paso 3

2-(*N*-(Carbobenciloxi)amino-3-metoxinaftaleno

25 Una solución de ácido 3-metoxi-2-naftoico (3,36 g, 16,6 mmol) y Et₃N (2,59 ml, 18,6 mmol) en tolueno anh. (70 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 15 min, y se trató luego con una solución de DPPA (5,12 g, 18,6 mmol) en tolueno (10 ml) mediante una pipeta. La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 2 h. Después de enfriar la mezcla a la temperatura ambiente, se añadió alcohol bencílico (2,06 ml, 20 mmol) mediante una jeringuilla. La mezcla se calentó luego a 80°C durante una noche. La mezcla resultante se enfrió a la temperatura ambiente, se extinguió con una solución de ácido cítrico al 10%, y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (14% EtOAc/86% hexano) para dar 2-(*N*-(carbobenciloxi)amino-3-metoxinaftaleno como un aceite amarillo pálido (5,1 g, 100%): ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3,89 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 7,27-7,44 (m, 8H), 7,72-7,75 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,76 (s, 1H).

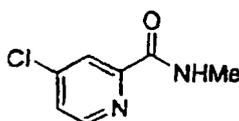


Paso 4

2-Amino-3-metoxinaftaleno

50 Una suspensión espesa de 2-(*N*-(carbobenciloxi)amino-3-metoxinaftaleno (5,0 g, 16,3 mmol) y Pd/C al 10% (0,5 g) en EtOAc (70 ml) se mantuvo bajo una atm de H₂ (balón) a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se filtró a través de Celite® y se concentró a presión reducida para dar 2-amino-3-metoxinaftaleno como un polvo de color rosa pálido (2,40 g, 85%): ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3,86 (s, 3H), 6,86 (s, 2H), 7,04-7,16 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,0, 1H); EI-MS *m/z* 173 (M⁺).

A2. Síntesis de ω-Carbamil-Anilinas por Formación de una Carbamilpiridina Seguida por Acoplamiento Nucleófilo con una Aril-Amina. Síntesis de 4-(2-*N*-Metilcarbamil-4-piridiloxi)anilina

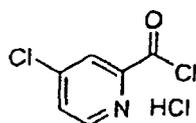


ES 2 272 203 T3

Paso 1a

Síntesis de 4-Cloro-N-metil-2-piridinacarboxamida por la reacción de Menisci

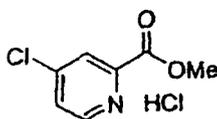
5 *Precaución:* Ésta es una reacción muy peligrosa, potencialmente explosiva. A una solución mantenida en agitación de 4-cloropiridina (10,0 g) en *N*-metilformamida (250 ml) a la temperatura ambiente, se añadió H₂SO₄ conc. (3,55 ml) para generar una exotermia. Se añadió a esta mezcla H₂O₂ (al 30% en peso en H₂O, 17 ml) seguido por FeSO₄ · 7H₂O (0,56 g) para generar otra exotermia. La mezcla resultante se agitó en la oscuridad a la temperatura ambiente durante 1 h, y se calentó luego lentamente durante 4 h a 45°C. Cuando hubo disminuido el borboteo, se calentó la
10 mezcla de reacción a 60°C durante 16 h. La solución resultante opaca de color pardo se diluyó con H₂O (700 ml) seguido por una solución de NaOH al 10% (250 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Las fases orgánicas se lavaron por separado con una solución saturada de NaCl (3 x 150 ml), se combinaron luego, se secaron (MgSO₄) y se filtraron a través de un taco de gel de sílice con ayuda de EtOAc. El aceite pardo resultante se purificó por cromatografía en columna (gradiente desde 50% EtOAc/50% hexano a 80% EtOAc/20% hexano). El
15 aceite amarillo resultante cristalizó a 0°C durante 72 h para dar 4-cloro-*N*-metil-2-piridinacarboxamida (0,61 g, 5,3%): TLC (50% EtOAc/50% hexano) R_f 0,50; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3,04 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H), 7,43 (dd, *J* = 5,4, 2,4 Hz, 1H), 7,96 (br s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); CI-MS *m/z* 171 ((M+H)⁺).



25 Paso 1b

Síntesis de la sal cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo.HCl por la vía del ácido picolínico

30 Se añadió lentamente DMF anhidra (6,0 ml) a SOCl₂ (180 ml) entre 40° y 50°C. La solución se agitó en dicho intervalo de temperatura durante 10 min, y se añadió luego ácido picolínico (60,0 g, 487 mmol) en porciones durante 30 min. La solución resultante se calentó a 72°C (desprendimiento energético de SO₂) durante 16 h para generar un precipitado sólido amarillo. La mezcla resultante se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con tolueno (500 ml) y se concentró a 200 ml. El proceso de adición de tolueno/concentración se repitió dos veces. El residuo prácticamente seco resultante se filtró y los sólidos se lavaron con tolueno (2 x 200 ml) y se secaron a alto vacío durante 4 h para
35 proporcionar la sal cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo.HCl como un sólido amarillo-anaranjado (92,0 g, 89%).



40

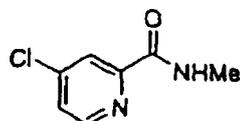
Paso 2

Síntesis de la sal 4-cloropiridina-2-carboxilato de metilo.HCl

45 Se añadió lentamente DMF anh. (10,0 ml) a SOCl₂ (300 ml) a 40-48°C. La solución se agitó en dicho intervalo de temperatura durante 10 min, y se añadió luego ácido picolínico (100 g, 812 mmol) durante 30 min. La solución resultante se calentó a 72°C (desprendimiento energético de SO₂) durante 16 h para generar un sólido amarillo. La mezcla resultante se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con tolueno (500 ml) y se concentró a 200 ml. El
50 proceso de adición de tolueno/concentración se repitió dos veces. El residuo prácticamente seco resultante se filtró, y los sólidos se lavaron con tolueno (50 ml) y se secaron a alto vacío durante 4 horas para proporcionar la sal cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo.HCl como un sólido blanquecino (27,2 g, 16%). Este material se dejó aparte.

55 El filtrado de color rojo se añadió a MeOH (200 ml) a una tasa tal que mantuvo la temperatura interna por debajo de 55°C. Los contenidos se agitaron a la temperatura ambiente durante 45 min, se enfriaron a 5°C y se trataron con Et₂O (200 ml) gota a gota. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con Et₂O (200 ml) y se secaron a presión reducida a 35°C para proporcionar la sal 4-cloropiridina-2-carboxilato de metilo.HCl como un sólido blanco (110 g, 65%); pf 108-112°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3,88 (s, 3H); 7,82 (dd, *J* = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H); 10,63 (br s, 1H); HPLC ES-MS *m/z* 172 ((M+H)⁺).

60



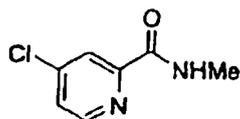
65

ES 2 272 203 T3

Paso 3a

Síntesis de 4-cloro-N-metil-2-piridinacarboxamida a partir de 4-cloropiridina-2-carboxilato de metilo

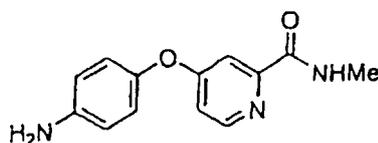
5 Una suspensión espesa de la sal 4-cloropiridina-2-carboxilato de metilo.HCl (89,0 g, 428 mmol) en MeOH (75 ml) a 0°C se trató con una solución 2,0 M de metilamina en THF (1 l) a una tasa que mantuvo la temperatura interna por debajo de 5°C. La mezcla resultante se guardó a 3°C durante 5 h, y se concentró luego a presión reducida. Los sólidos resultantes se suspendieron en EtOAc (1 l) y se filtraron. El filtrado se lavó con una solución saturada de NaCl (500 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-cloro-N-metil-2-piridinacarboxamida como cristales de color amarillo pálido (71,2 g, 97%): pf 41-43°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,81 (s, 3H), 7,74 (dd, J = 5,1, 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,2, 1H), 8,61 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,85 (br d, 1H); CI-MS m/z 171 ((M+H)⁺).



Paso 3b

Síntesis de 4-cloro-N-metil-2-piridinacarboxamida a partir de cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo

25 Se añadió la sal cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo.HCl (7,0 g, 32,95 mmol) en porciones a una mezcla de una solución 2,0 M de metilamina en THF (100 ml) y MeOH (20 ml) a 0°C. La mezcla resultante se guardó a 3°C durante 4 h y se concentró luego a presión reducida. Los sólidos prácticamente secos resultantes se suspendieron en EtOAc (100 ml) y se filtraron. El filtrado se lavó con una solución saturada de NaCl (2 x 100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-cloro-N-metil-2-piridinacarboxamida como un sólido amarillo cristalino (4,95 g, 88%): pf 37-40°C.

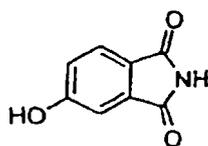


Paso 4

Síntesis de 4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina

45 Una solución de 4-aminofenol (9,60 g, 88,0 mmol) en DMF anh. (150 ml) se trató con *tert*-butóxido de potasio (10,29 g, 91,7 mmol), y la mezcla de color pardo rojizo se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. El contenido se trató con 4-cloro-N-metil-2-piridinacarboxamida (15,0 g, 87,9 mmol) y K₂CO₃ (6,50 g, 47,0 mmol) y se calentó luego a 80°C durante 8 h. La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente y se separó entre EtOAc (500 ml) y una solución saturada de NaCl (500 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (300 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con una solución saturada de NaCl (4 x 1000 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. 50 Los sólidos resultantes se secaron a presión reducida a 35°C durante 3 h para proporcionar 4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina como un sólido de color pardo claro (17,9 g, 84%): ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,77 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 5,17 (br s, 2H), 6,64-6,86 (cuartete AA'BB', J = 8,4 Hz, 4H), 7,06 (dd, J = 5,5, 2,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,73 (br d, 1H); HPLC ES-MS m/z 244 ((M+H)⁺).

55 A3. Método General para la Síntesis de Anilinas por Adición Nucleófila Aromática Seguida por Reducción de Nitroareno. Síntesis de 5-(4-aminofenoxi)isoindolina-1,3-diona



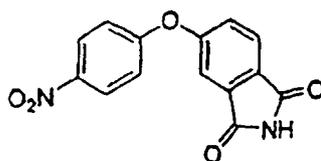
ES 2 272 203 T3

Paso 1

Síntesis de 5-hidroxiisoindolina-1,3-diona

5 A una mezcla de carbonato de amonio (5,28 g, 54,9 mmol) en AcOH conc. (25 ml) se añadió lentamente ácido 4-hidroxiiftálico (5,0 g, 27,45 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120°C durante 45 min, y a continuación la mezcla clara de color amarillo brillante se calentó a 160°C durante 2 h. La mezcla resultante se mantuvo a 160°C y se concentró a 15 ml, se enfrió luego a la temp. ambiente y se ajustó a pH 10 con una solución 1N de NaOH. Esta mezcla se enfrió a 0°C y se acidificó lentamente a pH 5 utilizando una solución 1N de HCl. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar 5-hidroxiisoindolina-1,3-diona como un polvo de color amarillo pálido como producto (3,24 g, 72%): ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7,00-7,03 (m, 2H), 7,56 (d, J = 9,3 Hz, 1H).

15



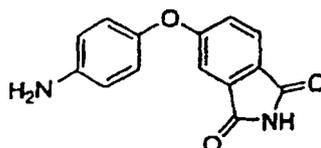
20

Paso 2

Síntesis de 5-(4-nitrofenoxi)isoindolina-1,3-diona

30 A una suspensión espesa de NaH (1,1 g, 44,9 mmol) en DMF (40 ml) mantenida en agitación a 0°C se añadió una solución de 5-hidroxiisoindolina-1,3-diona (3,2 g, 19,6 mmol) en DMF (40 ml) gota a gota. La mezcla de color amarillo-verde brillante se dejó volver a la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, después de lo cual se añadió 1-fluoro-4-nitrobenceno (2,67 g, 18,7 mmol) mediante una jeringuilla en 3-4 porciones. La mezcla resultante se calentó a 70°C durante una noche, se enfrió luego a la temp. ambiente y se diluyó lentamente con agua (150 ml), después de lo cual se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para dar 5-(4-nitrofenoxi)isoindolina-1,3-diona como un sólido amarillo (3,3 g, 62%): TLC (30% EtOAc/70% hexano) R_f 0,28; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7,32 (d, J = 12 Hz, 2H), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 9 Hz, 2H), 11,43 (br s, 1H); CI-MS m/z 285 ((M+H)⁺, 100%).

40



45

Paso 3

Síntesis de 5-(4-aminofenoxi)isoindolina-1,3-diona

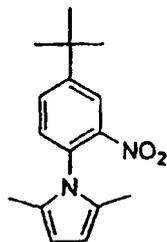
55 Una solución de 5-(4-nitrofenoxi)isoindolina-1,3-diona (0,6 g, 2,11 mmol) en AcOH conc. (12 ml) y agua (0,1 ml) se agitó en corriente de argón mientras se añadía lentamente hierro en polvo (0,59 g, 55,9 mmol). Esta mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 72 h, se diluyó luego con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para dar 5-(4-aminofenoxi)isoindolina-1,3-diona como un sólido pardusco (0,4 g, 75%): TLC (50% EtOAc/50% hexano) R_f 0,27; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 5,14 (br s, 2H), 6,62 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H); HPLC ES-MS m/z 255 ((M+H)⁺, 100%).

60

65

ES 2 272 203 T3

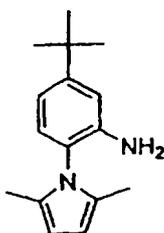
A4. Método General para la Síntesis de Pirrolil-anilinas. Síntesis de 5-*terc*-Butil-2-(2,5-dimetilpirrolil)anilina



Paso 1

Síntesis de 1-(4-*terc*-butil-2-nitrofenil)-2,5-dimetilpirrol

A una solución de 2-nitro-4-*terc*-butilanilina (0,5 g, 2,57 mmol) en ciclohexano (10 ml) mantenida en agitación se añadieron AcOH (0,1 ml) y acetilacetona (0,299 g, 2,63 mmol) mediante una jeringuilla. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 72 h con separación azeotrópica de las materias volátiles. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con CH₂Cl₂ (10 ml) y se lavó secuencialmente con una solución 1N de HCl (15 ml), una solución 1N de NaOH (15 ml) y una solución saturada de NaCl (15 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. Los sólidos de color pardo anaranjado resultantes se purificaron por cromatografía en columna (60 g de SiO₂; gradiente desde 6% EtOAc/94% hexano a 25% EtOAc/75% hexano) para dar 1-(4-*terc*-butil-2-nitrofenil)-2,5-dimetilpirrol como un sólido anaranjado-amarillo (0,34 g, 49%): TLC (15% EtOAc/85% hexano) R_f 0,67; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,34 (s, 9H), 1,89 (s, 6H), 5,84 (s, 2H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H); CI-MS m/z 273 ((M+H)⁺, 50%).

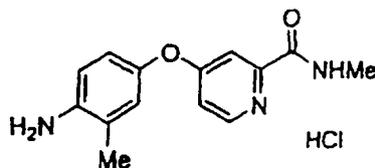


Paso 2

Síntesis de 5-*terc*-butil-2-(2,5-dimetilpirrolil)anilina

Una suspensión espesa de 1-(4-*terc*-butil-2-nitrofenil)-2,5-dimetilpirrol (0,341 g, 1,25 mmol), Pd/C al 10% (0,056 g) y EtOAc (50 ml) en atmósfera de H₂ (balón) se agitó durante 72 h, y se filtró luego a través de un taco de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 5-*terc*-butil-2-(2,5-dimetilpirrolil)anilina como sólidos amarillentos (0,30 g, 99%): TLC (10% EtOAc/90% hexano) R_f 0,43; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,28 (s, 9H), 1,87-1,91 (m, 8H), 5,85 (br s, 2H), 6,73-6,96 (m, 3H), 7,28 (br s, 1H).

A5. Método General para la Síntesis de Anilinas a partir de Anilinas por Sustitución Nucleófila Aromática. Síntesis de la Sal 4-(2-(*N*-Metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-metil-anilina.HCl

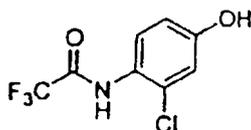


Una solución de 4-amino-3-metilfenol (5,45 g, 44,25 mmol) en dimetilacetamida seca (75 ml) se trató con *terc*-butóxido de potasio (10,86 g, 96,77 mmol) y la mezcla de color negro se agitó a la temperatura ambiente hasta que el matraz hubo alcanzado la temperatura ambiente. El contenido se trató luego con 4-cloro-*N*-metil-2-piridinacarboxamida (Método A2, Paso 3b; 7,52 g, 44,2 mmol) y se calentó a 110°C durante 8 h. La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente y se diluyó con agua (75 ml). La capa orgánica se extrajo con EtOAc (5 x 100 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con una solución saturada de NaCl (200 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión

ES 2 272 203 T3

reducida. El aceite negro residual se trató con Et₂O (50 ml) y se sometió a ultrasonidos. La solución se trató luego con HCl (1 M en Et₂O; 100 ml) y se agitó a la temperatura ambiente durante 5 min. El sólido de color rosa oscuro resultante (7,04 g, 24,1 mmol) se separó por filtración de la solución y se guardó en condiciones anaerobias a 0°C antes de utilizarlo: ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,41 (s, 3H), 2,78 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 4,93 (br s, 2H), 7,19 (dd, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 5,5, 2,6 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,99 (q, *J* = 4,8 Hz, 1H).

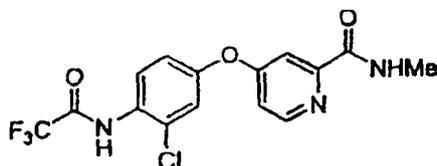
A6. Método General para la Síntesis de Anilinas a partir de Hidroxianilinas por Protección en *N*, Sustitución Nucleófila Aromática y Desprotección. Síntesis de 4-(2-(*N*-Metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-cloroanilina



Paso 1

Síntesis de 3-Cloro-4-(2,2,2-trifluoroacetilamino)fenol

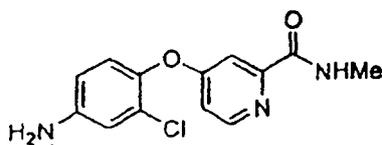
Se añadió hierro (3,24 g, 58,00 mmol) a TFA mantenida en agitación (200 ml). Se añadieron a esta suspensión espesa 2-cloro-4-nitrofenol (10,0 g, 58,0 mmol) y anhídrido trifluoroacético (20 ml). Esta suspensión espesa de color gris se agitó a la temperatura ambiente durante 6 d. Se separó el hierro de la solución por filtración y el material restante se concentró a presión reducida. El sólido gris resultante se disolvió en agua (20 ml). A la solución amarilla resultante se añadió una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml). El sólido que precipitó de la solución se separó. El filtrado se extinguió lentamente con la solución de bicarbonato de sodio hasta que el producto se separó visiblemente de la solución (lo que se determinó utilizando un vial de mini-tratamiento). La solución amarilla ligeramente turbia se extrajo con EtOAc (3 x 125 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con una solución saturada de NaCl (125 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. La ¹H-NMR (DMSO-d₆) indicó una relación 1:1 del material nitrofenol de partida y el producto 3-cloro-4-(2,2,2-trifluoroacetilamino)fenol deseado. El material bruto se llevó al paso siguiente sin purificación ulterior.



Paso 2

Síntesis de 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-clorofenil-(2,2,2-trifluoro)acetamida

Una solución de 3-cloro-4-(2,2,2-trifluoroacetilamino)fenol bruto (5,62 g, 23,46 mmol) en dimetilacetamida seca (50 ml) se trató con *tert*-butóxido de potasio (5,16 g, 45,98 mmol) y la mezcla de color negro pardusco se agitó a la temperatura ambiente hasta que el matraz se hubo enfriado a la temperatura ambiente. La mezcla resultante se trató con 4-cloro-*N*-metil-2-piridinacarboxamida (Método A2, Paso 3b; 1,99 g, 11,7 mmol) y se calentó a 100°C bajo argón durante 4 d. La mezcla de reacción de color negro se enfrió a la temperatura ambiente y se vertió luego en agua fría (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x75 ml) y las capas orgánicas reunidas se concentraron a presión reducida. El aceite pardo residual se precipitó por cromatografía en columna (gradiente desde 20% EtOAc/éter pet. a 40% EtOAc/éter pet.) para dar 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-clorofenil-(2,2,2-trifluoro)acetamida como un sólido amarillo (8,59 g, 23,0 mmol).



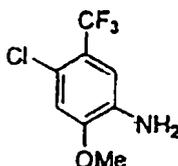
ES 2 272 203 T3

Paso 3

Síntesis de 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-cloroanilina

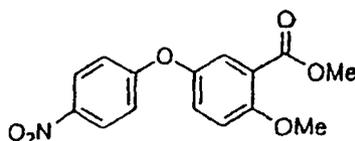
5 Una solución de 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-clorofenil-(2,2,2-trifluoro)acetamida bruta (8,59 g, 23,0 mmol) en 4-dioxano seco (20 ml) se trató con una solución 1N de NaOH (20 ml). Esta solución parda se mantuvo mantenida en agitación durante 8 h. Se añadió a esta solución EtOAc (40 ml). La capa orgánica de color verde se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml) y el disolvente se concentró para dar 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-cloroanilina como un aceite verde que solidificó al dejarlo en reposo (2,86 g, 10,30 mmol): ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,77 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 5,51 (s, 2H), 6,60 (dd, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 5,5, 2,6 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,75 (q, *J* = 4,8 Hz, 1H).

15 A7. Método General para la Desprotección de una Anilina Acilada. Síntesis de 4-Cloro-2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina



25 Una suspensión espesa de 3-cloro-6-(*N*-acetil)-4-(trifluorometil)anisol (4,00 g, 14,95 mmol) en una solución 6 M de HCl (24 ml) se calentó a la temperatura de reflujo durante 1 h. La solución resultante se dejó enfriar a la temperatura ambiente, durante cuyo tiempo solidificó ligeramente. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml), y se trató luego con una combinación de NaOH sólido y una solución saturada de NaHCO₃ hasta que la solución adquirió carácter básico. La capa orgánica se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para dar 4-cloro-2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina como un aceite pardo (3,20 g, 14,2 mmol): ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3,84 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 7,01 (s, 2H).

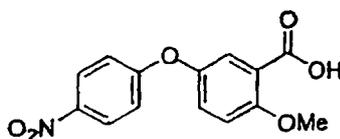
35 A8. Método General para la Síntesis de ω-Alcoxi-ω-Carboxifenil-Anilinas. Síntesis de 4-(3-(*N*-Metilcarbamoil)-4-metoxifenoxi)anilina



Paso 1

4-(3-Metoxicarbonil-4-metoxifenoxi)-1-nitrobenceno

50 A una solución de 4-(3-carboxi-4-hidroxifenoxi)-1-nitrobenceno (preparado a partir de ácido 2,5-dihidroxibenzoico de manera análoga a la descrita en el método A13, Paso 1, 12 mmol) en acetona (50 ml) se añadieron K₂CO₃ (5 g) y sulfato de dimetilo (3,5 ml). La mezcla resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante una noche, se enfrió luego a la temperatura ambiente y se filtró a través de un taco de Celite[®]. La solución resultante se concentró a presión reducida, se absorbió en SiO₂, y se purificó por cromatografía en columna (50% EtOAc/50% hexano) para dar 4-(3-metoxicarbonil-4-metoxifenoxi)-1-nitrobenceno como un polvo amarillo (3 g): pf. 115-118°C.

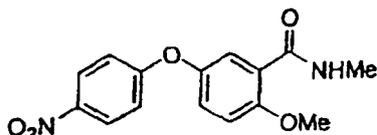


ES 2 272 203 T3

Paso 2

4-(3-Carboxi-4-metoxifenoxi)-1-nitrobenceno

5 Una mezcla de 4-(3-metoxicarbonil-4-metoxifenoxi)-1-nitrobenceno (1,2 g), KOH (0,33 g) y agua (5 ml) en MeOH (45 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante una noche y se calentó luego a la temperatura de reflujo durante 4 h. La mezcla resultante se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (50 ml), y la mezcla acuosa se acidificó con una solución 1N de HCl. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para dar 4-(3-carboxi-4-metoxifenoxi)-
10 1-nitrobenceno (1,04 g).

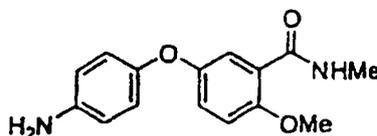


Paso 3

4-(3-(N-Metilcarbamoil)-4-metoxifenoxi)-1-nitrobenceno

25 A una solución de 4-(3-carboxi-4-metoxifenoxi)-1-nitrobenceno (0,50 g, 1,75 mmol) en CH₂Cl₂ (12 ml) se añadió SOCl₂ (0,64 ml, 8,77 mmol) en porciones. La solución resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 18 h, se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Los sólidos amarillos resultantes se disolvieron en CH₂Cl₂ (3 ml) y la solución resultante se trató luego con una solución de metilamina (2,0 M en THF, 3,5 ml, 7,02 mmol) en porciones (Precaución: desprendimiento de gas), y se agitó a la temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla
30 resultante se trató con una solución 1N de NaOH, y se extrajo luego con CH₂Cl₂ (25 ml).

La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para dar 4-(3-(N-metilcarbamoil)-4-metoxifenoxi)-1-nitrobenceno como un sólido amarillo (0,50 g, 95%).

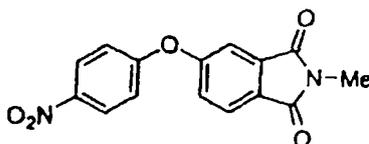


Paso 4

4-(3-(N-Metilcarbamoil)-4-metoxifenoxi)anilina

50 Una suspensión espesa de 4-(3-(N-metilcarbamoil)-4-metoxifenoxi)-1-nitrobenceno (0,78 g, 2,60 mmol) y Pd/C al 10% (0,20 g) en EtOH (55 ml) se agitó bajo 1 atm de H₂ (balón) durante 2,5 d, y se filtró luego a través de un taco de Celite[®]. La solución resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(3-(N-metilcarbamoil)-4-metoxifenoxi)anilina como un sólido blanquecino (0,68 g, 96%): TLC (0,1% Et₃N/99,9% EtOAc) R_f 0,36.

55 A9. Método General para Preparación de Anilinas que Contienen ω-Alquilftalimida. Síntesis de 5-(4-Aminofenoxi)-2-metilisoindolina-1,3-Diona

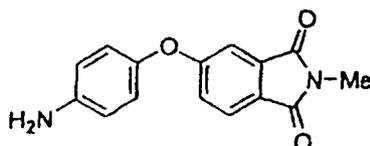


ES 2 272 203 T3

Paso 1

Síntesis de 5-(4-Nitrofenoxi)-2-metilisoindolina-1,3-diona

5 Una suspensión espesa de 5-(4-nitrofenoxi)isoindolina-1,3-diona (A3, Paso 2; 1,0 g, 3,52 mmol) y NaH (0,13 g, 5,27 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h, y se trató luego con yoduro de metilo (0,3 ml, 4,57 mmol). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, se enfrió luego a 0°C y se trató con agua (10 ml). Los sólidos resultantes se recogieron y se secaron a presión reducida para dar 5-(4-nitrofenoxi)-2-metilisoindolina-1,3-diona como un sólido amarillo brillante (0,87 g, 83%): TLC (35% EtOAc/65% hexano) R_f 0,61.

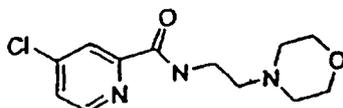


Paso 2

Síntesis de 5-(4-aminofenoxi)-2-metilisoindolina-1,3-diona

25 Una suspensión espesa de nitrofenoxi)-2-metilisoindolina-1,3-diona (0,87 g, 2,78 mmol) y Pd/C al 10% (0,10 g) en MeOH se agitó bajo 1 atm de H₂ (balón) durante una noche. La mezcla resultante se filtró a través de un taco de Celite® y se concentró a presión reducida. Los sólidos amarillos resultantes se disolvieron en EtOAc (3 ml) y se filtraron a través de un taco de SiO₂ (60% EtOAc/40% hexano) para proporcionar 5-(4-aminofenoxi)-2-metilisoindolina-1,3-diona como un sólido amarillo (0,67 g, 86%): TLC (40% EtOAc/60% hexano) R_f 0,27.

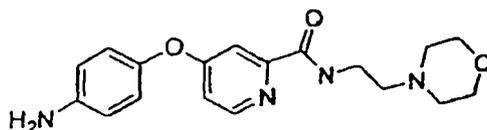
30 A10. Método General para la Síntesis de ω -Carbamoilaril-Anilinas por Reacción de Precursores de ω -Alcoxicarbamoilarilo con Aminas. Síntesis de 4-(2-(N-(2-morfolin-4-iletíl)carbamoil)piridiloxi)anilina



Paso 1

Síntesis de 4-Cloro-2-(N-(2-morfolin-4-iletíl)carbamoil)piridina

45 A una solución de sal 4-cloropiridina-2-carboxilato de metilo.HCl (Método A2, Paso 2; 1,01 g, 4,86 mmol) en THF (20 ml) se añadió 4-(2-aminoetil)morfolina (2,55 ml, 19,4 mmol) gota a gota y la solución resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 20 h, se enfrió a la temperatura ambiente, y se trató con agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-cloro-2-(N-(2-morfolin-4-iletíl)carbamoil)piridina como un aceite amarillo (1,25 g, 95%): TLC (10% MeOH/90 EtOAc) R_f 0,50.



Paso 2

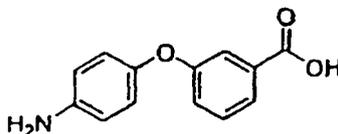
Síntesis de 4-(2-(N-(2-Morfolin-4-iletíl)carbamoil)piridiloxi)anilina

65 Una solución de 4-aminofenol (0,49 g, 4,52 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (0,53 g, 4,75 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h, y se trató luego sucesivamente con 4-cloro-2-(N-(2-morfolin-4-iletíl)carbamoil)piridina (1,22 g, 4,52 mmol) y K₂CO₃ (0,31 g, 2,26 mmol). La mezcla resultante se calentó a 75°C durante una noche, se enfrió a la temperatura ambiente, y se separó entre EtOAc (25 ml) y una solución saturada de

ES 2 272 203 T3

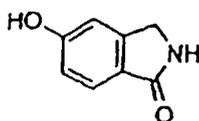
NaCl (25 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (25 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con una solución saturada de NaCl (3 x 25 ml) y se concentraron a presión reducida. Los sólidos de color pardo resultantes se purificaron por cromatografía en columna (58 g; gradiente desde 100% EtOAc a 25% MeOH/75% EtOAc) para proporcionar 4-(2-(N-(2-morfolin-4-iletil)carbamoil)piridiloxi)anilina (1,0 g, 65%): TLC (10% MeOH/90 EtOAc) R_f 0,32.

A11. Método General para la Reducción de Nitroarenos a Arilaminas. Síntesis de 4-(3-Carboxifenoxi)anilina



Una suspensión espesa de 4-(3-carboxifenoxi)-1-nitrobenceno (5,38 g, 20,7 mmol) y Pd/C al 10% (0,50 g) en MeOH (120 ml) se agitó en atmósfera de H₂ (balón) durante 2 d. La mezcla resultante se filtró a través de un taco de Celite®, y se concentró luego a presión reducida para proporcionar 4-(3-carboxifenoxi)anilina como un sólido pardo (2,26 g, 48%): TLC (10% MeOH/90 CH₂Cl₂) R_f 0,44 (formación de bandas).

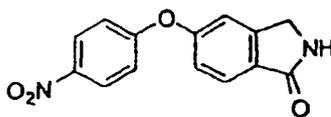
A12. Método General para la Síntesis de Anilinas que Contienen Isoindolinona. Síntesis de 4-(1-Oxoisindolin-5-iloxi)anilina



Paso 1

Síntesis de 5-hidroxiisindolin-1-ona

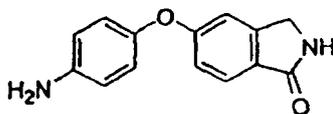
A una solución de 5-hidroxitálumida (19,8 g, 121 mmol) en AcOH (500 ml) se añadió lentamente cinc en polvo (47,6 g, 729 mmol) en porciones, y la mezcla se calentó luego a la temperatura de reflujo durante 40 min, se filtró en caliente, y se concentró a presión reducida. La reacción se repitió en la misma escala y el residuo aceitoso reunido se purificó por cromatografía en columna (1,1 kg SiO₂; gradiente desde 60% EtOAc/40% hexano a 25% MeOH/75% EtOAc) para dar 5-hidroxiisindolin-1-ona (3,77 g): TLC (100% EtOAc) R_f 0,17; HPLC ES-MS m/z 150 ((M+H)⁺).



Paso 2

Síntesis de 4-(1-isindolinon-5-iloxi)-1-nitrobenceno

A una suspensión espesa de NaH (0,39 g, 16,1 mmol) en DMF a 0°C se añadió 5-hidroxiisindolin-1-ona (2,0 g, 13,4 mmol) en porciones. La suspensión espesa resultante se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante 45 min, se añadió luego 4-fluoro-1-nitrobenceno y la mezcla se calentó después a 70°C durante 3 h. Se enfrió la mezcla a 0°C y se trató con agua gota a gota hasta que se formó un precipitado. Los sólidos resultantes se recogieron para dar 4-(1-isindolinon-5-iloxi)-1-nitrobenceno como un sólido amarillo oscuro (3,23 g, 89%): TLC (100% EtOAc) R_f 0,35.



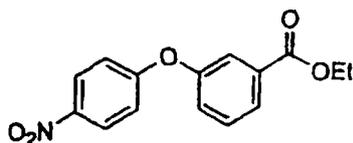
ES 2 272 203 T3

Paso 3

Síntesis de 4-(1-oxoisoindolin-5-iloxi)anilina

5 Una suspensión espesa de 4-(1-isoindolinon-5-iloxi)-1-nitrobenceno (2,12 g, 7,8 mmol) y Pd/C al 10% (0,20 g) en EtOH (50 ml) se agitó en atmósfera de H₂ (balón) durante 4 h y se filtró luego a través de un taco de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(1-oxoisoindolin-5-iloxi)anilina como un sólido amarillo oscuro: TLC (100% EtOAc) R_f 0,15.

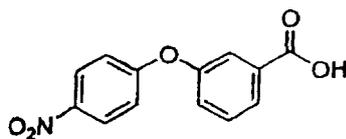
10 A13. Método General para la Síntesis de ω-Carbamoil-Anilinas por la vía de la Formación de Amida Mediada por EDCI, Seguida por Reducción de Nitroareno. Síntesis de 4-(3-N-metilcarbamoilfenoxi)anilina



Paso 1

Síntesis de 4-(3-etoxicarbonilfenoxi)-1-nitrobenceno

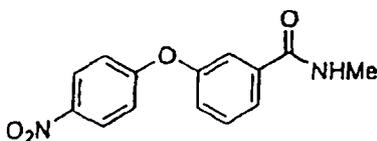
25 Una mezcla de 4-fluoro-1-nitrobenceno (16 ml, 150 mmol), 3-hidroxibenzoato de etilo (25 g, 150 mmol) y K₂CO₃ (41 g, 300 mmol) en DMF (125 ml) se calentó a la temperatura de reflujo durante una noche, se enfrió a la temperatura ambiente y se trató con agua (250 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron sucesivamente con agua (3 x 100 ml) y una solución saturada de NaCl (2 x 100 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (10% EtOAc/90% hexano) para proporcionar 4-(3-etoxi-carbonilfenoxi)-1-nitrobenceno como un aceite (38 g).



Paso 2

Síntesis de 4-(3-carboxifenoxi)-1-nitrobenceno

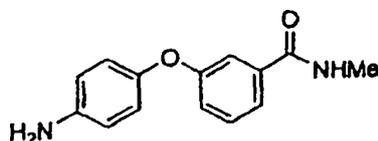
40 A una mezcla agitada enérgicamente de 4-(3-etoxicarbonilfenoxi)-1-nitrobenceno (5,14 g, 17,9 mmol) en una solución THF/agua 3:1 (75 ml) se añadió una solución de LiOH·H₂O (1,50 g, 35,8 mmol) en agua (36 ml). La mezcla resultante se calentó a 50°C durante una noche, se enfrió luego a la temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, y se ajustó a pH 2 con una solución 1M de HCl. Los sólidos de color amarillo brillante resultantes se separaron por filtración y se lavaron con hexano para dar 4-(3-carboxifenoxi)-1-nitrobenceno (4,40 g, 95%).



Paso 3

Síntesis de 4-(3-(N-metilcarbamoil)fenoxi)-1-nitrobenceno

55 Una mezcla de 4-(3-carboxifenoxi)-1-nitrobenceno (3,72 g, 14,4 mmol), EDCI·HCl (3,63 g, 18,6 mmol), N-metilmorfolina (1,6 ml, 14,5 mmol) y metilamina (2,0 M en THF; 8 ml, 16 mmol) en CH₂Cl₂ (45 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 3 d, y se concentró luego a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con una solución 1M de HCl (50 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución saturada de NaCl (50 ml), se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron a presión reducida para dar 4-(3-(N-metilcarbamoil)fenoxi)-1-nitrobenceno como un aceite (1,89 g).



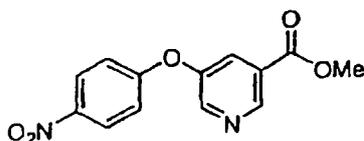
Paso 4

5 *Síntesis de 4-(3-(N-metilcarbamoil)fenoxi)anilina*

Una suspensión espesa de 4-(3-(N-metilcarbamoil)fenoxi)-1-nitrobenceno (1,89 g, 6,95 mmol) y Pd/C al 5% (0,24 g) en EtOAc (20 ml) se agitó en una atmósfera de H₂ (balón) durante una noche. La mezcla resultante se filtró a través de un taco de Celite® y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (5% MeOH/95% CH₂Cl₂). El aceite resultante se solidificó a vacío durante una noche para dar 4-(3-(N-metilcarbamoil)fenoxi)anilina como un sólido amarillo (0,95 g, 56%).

A14. *Método General Para la Síntesis de ω-Carbamoil-Anilinas por la vía de la Formación de Amida Mediada por EDCI Seguida por Reducción de Nitroareno. Síntesis de 4-(3-(5-Metilcarbamoil)piridiloxi)anilina*

15



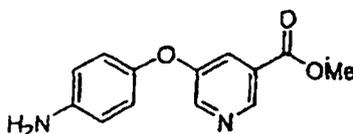
20

25 Paso 1

Síntesis de 4-(3-(5-metoxicarbonil)piridiloxi)-1-nitrobenceno

A una suspensión espesa de NaH (0,63 g, 26,1 mmol) en DMF (20 ml) se añadió una solución de 5-hidroxinicotina de metilo (2,0 g, 13,1 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla resultante se añadió a una solución de 4-fluoronitrobenceno (1,4 ml, 13,1 mmol) en DMF (10 ml) y la mezcla resultante se calentó a 70°C durante una noche, se enfrió a la temperatura ambiente, y se trató con MeOH (5 ml) seguido por agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (30% EtOAc/70% hexano) para proporcionar 4-(3-(5-metoxicarbonil)piridiloxi)-1-nitrobenceno (0,60 g).

35



40

45 Paso 2

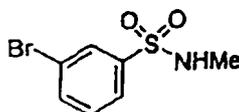
Síntesis de 4-(3-(5-metoxicarbonil)piridiloxi)anilina

Una suspensión espesa de 4-(3-(5-metoxicarbonil)piridiloxi)-1-nitrobenceno (0,60 g, 2,20 mmol) y Pd/C al 10% en MeOH/EtOAc se agitó en atmósfera de H₂ (balón) durante 72 h. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente desde 10% EtOAc/90% hexano a 30% EtOAc/70% hexano a 50% EtOAc/50% hexano) para proporcionar 4-(3-(5-metoxicarbonil)piridiloxi)anilina (0,28 g, 60%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 3,92 (s, 3H), 6,71 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 7,73 (, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,87 (d, 1H).

55

A15. *Síntesis de una Anilina por Nitración Electrófila Seguida por Reducción. Síntesis de 4-(3-Metilsulfamoilfenoxi)anilina*

60



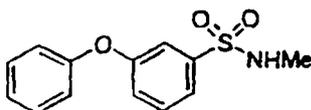
65

ES 2 272 203 T3

Paso 1

Síntesis de *N*-metil-3-bromobencenosulfonamida

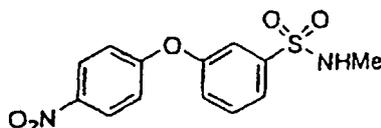
5 A una solución de cloruro de 3-bromobencenosulfonylo (2,5 g, 11,2 mmol) en THF (15 ml) a 0°C se añadió metilamina (2,0 M en THF; 28 ml, 56 mmol). La solución resultante se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se separó entre EtOAc (25 ml) y una solución 1M de HCl (25 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 25 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron sucesivamente con agua (2 x 25 ml) y una solución saturada de NaCl (25 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para dar *N*-metil-3-bromobencenosulfonamida como un sólido blanco (2,8 g, 99%).



Paso 2

Síntesis de 4-(3-(*N*-metilsulfamoil)feniloxi)benceno

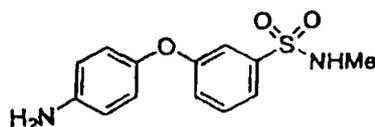
25 A una suspensión espesa de fenol (1,9 g, 20 mmol), K₂CO₃ (6,0 g, 40 mmol), y CuI (4 g, 20 mmol) en DMF (25 ml) se añadió *N*-metil-3-bromobencenosulfonamida (2,5 g, 10 mmol), y la mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche, se enfrió a la temperatura ambiente, y se separó entre EtOAc (50 ml) y una solución 1N de HCl (50 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron sucesivamente con agua (2 x 50 ml) y una solución saturada de NaCl (50 ml), se secaron (MgSO₄), y se concentraron a presión reducida. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna (30% EtOAc/70% hexano) para dar 4-(3-(*N*-metilsulfamoil)feniloxi)benceno (0,30 g).



Paso 3

Síntesis de 4-(3-(*N*-metilsulfamoil)feniloxi)-1-nitrobenceno

45 A una solución de 4-(3-(*N*-metilsulfamoil)feniloxi)benceno (0,30 g, 1,14 mmol) en TFA (6 ml) a -10°C se añadió NaNO₂ (0,097 g, 1,14 mmol) en porciones durante 5 min. La solución resultante se agitó a -10°C durante 1 h, se dejó calentar luego a la temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se separó entre EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (10 ml) y una solución saturada de NaCl (10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para dar 4-(3-(*N*-metilsulfamoil)feniloxi)-1-nitrobenceno (0,20 g). Este material se llevó al paso siguiente sin purificación ulterior.



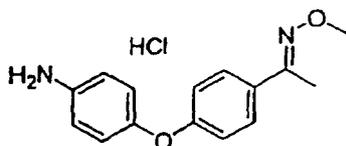
Paso 4

Síntesis de 4-(3-(*N*-metilsulfamoil)feniloxi)anilina

60 Una suspensión espesa de 4-(3-(*N*-metilsulfamoil)feniloxi)-1-nitrobenceno (0,30 g) y Pd/C al 10% (0,030 g) en EtOAc (20 ml) se agitó en atmósfera de H₂ (balón) durante una noche. La mezcla resultante se filtró a través de un taco de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (30% EtOAc/70% hexano) para dar 4-(3-(*N*-metilsulfamoil)feniloxi)anilina (0,070 g).

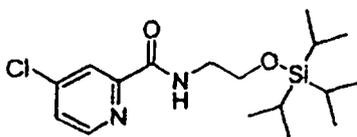
ES 2 272 203 T3

A16. Modificación de ω -Cetonas. Síntesis de la sal 4-(4-(1-(*N*-metoxi)iminoetil)fenoxianilina).HCl



A una suspensión espesa de sal 4-(4-acetilfenoxi)anilina.HCl (preparada de una manera análoga al Método A13, Paso 4; 1,0 g, 3,89 mmol) en una mezcla de EtOH (10 ml) y piridina (1,0 ml) se añadió la sal *O*-metilhidroxilamina.HCl (0,65 g, 7,78 mmol, 2,0 equiv.). La solución resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 30 min, se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Los sólidos resultantes se trituraron con agua (10 ml) y se lavaron con agua para dar la sal 4-(4-(1-(*N*-metoxi)iminoetil)fenoxianilina).HCl como un sólido amarillo (0,85 g); TLC (50% EtOAc/50% éter pet.) R_f 0,78. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3,90 (s, 3H), 5,70 (s, 3H); HPLC-MS m/z 257 (($M+H$) $^+$).

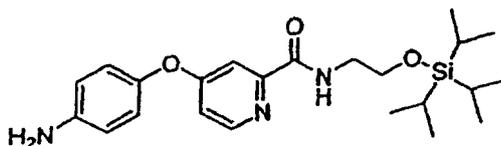
A17. Síntesis de *N*-(ω -Sililoxialquil)amidas. Síntesis de 4-(4-(2-(*N*-(2-Triisopropilsililo)etilcarbamoil)piridilo)xianilina



Paso 1

4-Cloro-*N*-(2-triisopropilsililo)etilpiridina-2-carboxamida

A una solución de 4-cloro-*N*-(2-hidroxietil)piridina-2-carboxamida (preparada de una manera análoga al Método A2, Paso 3b; 1,5 g, 7,4 mmol) en DMF anh. (7 ml) se añadieron cloruro de triisopropilsililo (1,59 g, 8,2 mmol, 1,1 equiv.) e imidazol (1,12 g, 16,4 mmol, 2,2 equiv.). La solución amarilla resultante se agitó durante 3 h a la temperatura ambiente, y se concentró luego a presión reducida. El residuo se separó entre agua (10 ml) y EtOAc (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4), y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-cloro-2-(*N*-(2-triisopropilsililo)etil)piridinacarboxamida como un aceite anaranjado (2,32 g, 88%). Este material se utilizó en el paso siguiente sin purificación ulterior.



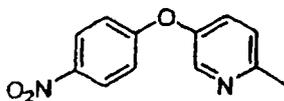
Paso 2

4-(4-(2-(*N*-(2-Triisopropilsililo)etilcarbamoil)piridilo)xianilina

A una solución de 4-hidroxianilina (0,70 g, 6,0 mmol) en DMF anh. (8 ml) se añadió *tert*-butóxido de potasio (0,67 g, 6,0 mmol, 1,0 equiv.) en una sola porción causando una exoterma. Cuando esta mezcla se hubo enfriado a la temperatura ambiente, se añadió una solución de 4-cloro-2-(*N*-(2-triisopropilsililo)etil)piridinacarboxamida (2,32 g, 6 mmol, 1 equiv.) en DMF (4 ml), seguida por K_2CO_3 (0,42 g, 3,0 mmol, 0,50 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante una noche. Se añadió luego una porción adicional de *tert*-butóxido de potasio (0,34 g, 3 mmol, 0,5 equiv.) y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 h más. La mezcla se enfrió a 0°C con un baño hielo/agua, y se añadió luego agua (aprox. 1 ml) gota a gota lentamente. La capa orgánica se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con una solución saturada de NaCl (20 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo aceitoso pardo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 ; 30% EtOAc/70% éter pet.) para proporcionar 4-(4-(2-(*N*-(2-triisopropilsililo)etilcarbamoil)piridilo)xianilina como un aceite transparente pardo claro (0,99 g, 38%).

ES 2 272 203 T3

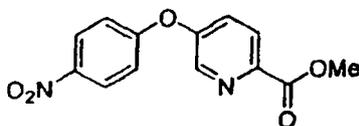
A18. Síntesis de los Ésteres de 2-Piridinacarboxilato por Oxidación de 2-Metilpiridinas. Síntesis de 4-(5-(2-metoxicarbonil)piridiloxi)anilina



Paso 1

4-(5-(2-Metil)piridiloxi)-1-nitrobenceno

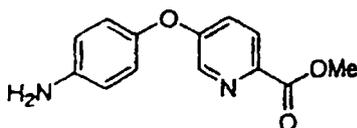
Una mezcla de 5-hidroxi-2-metilpiridina (10,0 g, 91,6 mmol), 1-fluoro-4-nitrobenceno (9,8 ml, 91,6 mmol, 1,0 equiv.), K_2CO_3 (25 g, 183 mmol, 2,0 equiv.) en DMF (100 ml) se calentó a la temperatura de reflujo durante una noche. La mezcla resultante se enfrió a la temperatura ambiente, se trató con agua (200 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron sucesivamente con agua (2 x 100 ml) y una solución saturada de NaCl (100 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida para dar 4-(5-(2-metil)piridiloxi)-1-nitrobenceno como un sólido pardo (12,3 g).



Paso 2

Síntesis de 4-(5-(2-Metoxicarbonil)piridiloxi)-1-nitrobenceno

Una mezcla de 4-(5-(2-metil)piridiloxi)-1-nitrobenceno (1,70 g, 7,39 mmol) y dióxido de selenio (2,50 g, 22,2 mmol, 3,0 equiv.) en piridina (20 ml) se calentó a la temperatura de reflujo durante 5 h, y se enfrió luego a la temperatura ambiente. La suspensión espesa resultante se filtró, y se concentró luego a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (100 ml). La solución se trató con una solución concentrada de HCl (7 ml), se calentó luego a la temperatura de reflujo durante 3 h, se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se separó entre EtOAc (50 ml) y una solución 1N de NaOH (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron sucesivamente con agua (2 x 50 ml) y una solución saturada de NaCl (50 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 ; 50% EtOAc/50% hexano) para proporcionar 4-(5-(2-metoxicarbonil)piridiloxi)-1-nitrobenceno (0,70 g).

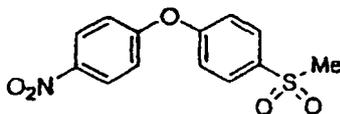


Paso 3

Síntesis de 4-(5-(2-Metoxicarbonil)piridiloxi)anilina

Una suspensión espesa de 4-(5-(2-metoxicarbonil)piridiloxi)-1-nitrobenceno (0,50 g) y Pd/C al 10% (0,050 g) en una mezcla de EtOAc (20 ml) y MeOH (5 ml) se puso bajo una atmósfera de H_2 (balón) durante una noche. La mezcla resultante se filtró a través de un taco de Celite®, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 ; 70% EtOAc/30% hexano) para dar 4-(5-(2-metoxicarbonil)piridiloxi)anilina (0,40 g).

A19. Síntesis de ω -Sulfonilfenil-Anilinas. Síntesis de 4-(4-Metilsulfonilfenoxi)anilina



ES 2 272 203 T3

Paso 1

4-(4-Metilsulfonilfenoxi)-1-nitrobenzono

5 A una solución de 4-(4-metiltiofenoxi)-1-nitrobenzono (2,0 g, 7,7 mmol) en CH_2Cl_2 (75 ml) a 0°C se añadió lentamente *m*-CPBA (57-86%, 4,0 g), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 5 h. Se trató la mezcla de reacción con una solución 1N de NaOH (25 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución 1N de NaOH (25 ml), agua (25 ml) y una solución saturada de NaCl (25 ml), se secó (MgSO_4), y se concentró a presión reducida para dar 4-(4-metilsulfonilfenoxi)-1-nitrobenzono como un sólido (2,1 g).

10

Paso 2

4-(4-Metilsulfonilfenoxi)-1-anilina

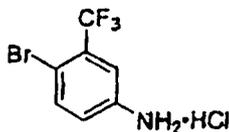
15 Se redujo el 4-(4-metilsulfonilfenoxi)-1-nitrobenzono a la anilina de manera análoga a la descrita en el Método A18, Paso 3.

B. Síntesis de Precursores de Ureas

20

B1. Método General para la Síntesis de Isocianatos a partir de Anilinas Utilizando CDI. Síntesis de Isocianato de 4-Bromo-3-(trifluorometil)fenilo

25



30

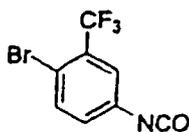
Paso 1

Síntesis de la sal 4-bromo-3-(trifluorometil)anilina.HCl

35

A una solución de 4-bromo-3-(trifluorometil)anilina (64 g, 267 mmol) en Et_2O (500 ml) se añadió una solución de HCl (1M en Et_2O ; 300 ml) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h. El precipitado blanco-rosado resultante se separó por filtración y se lavó con Et_2O (50 ml) para proporcionar la sal 4-bromo-3-(trifluorometil)anilina.HCl (73 g, 98%).

40



45

Paso 2

50

Síntesis de isocianato de 4-bromo-3-(trifluorometil)fenilo

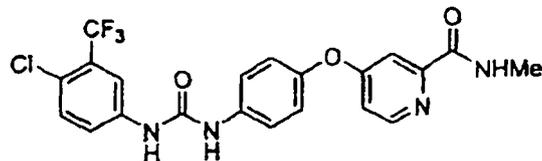
Una suspensión espesa de la sal 4-bromo-3-(trifluorometil)anilina.HCl (36,8 g, 133 mmol) en tolueno (278 ml) se trató con cloroformiato de triclorometilo gota a gota y la mezcla resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 18 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se trató con tolueno (500 ml), y se concentró luego a presión reducida. El residuo se trató con CH_2Cl_2 (500 ml), y se concentró luego a presión reducida. Se repitió el protocolo de tratamiento con CH_2Cl_2 /concentración y el aceite de color ámbar resultante se guardó a -20°C durante 16 h, para proporcionar isocianato de 4-bromo-3-(trifluorometil)fenilo como un sólido de color canela (35,1 g, 86%): GC-MS m/z 265 (M)⁺.

60

65

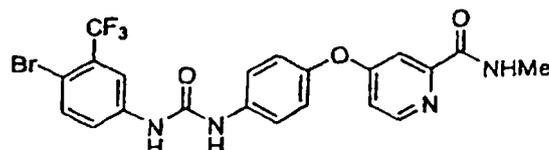
C. Métodos de Formación de Ureas

C1a. Método General para la Síntesis de Ureas por Reacción de un Isocianato con una Anilina. Síntesis de *N*-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)urea



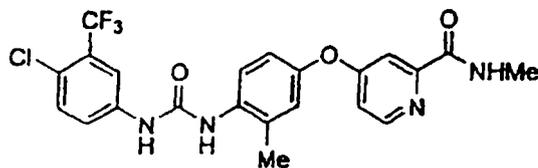
Se añadió gota a gota una solución de isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo (14,60 g, 65,90 mmol) en CH_2Cl_2 (35 ml) a una suspensión de 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina (Método A2, Paso 4; 16,0 g, 65,77 mmol) en CH_2Cl_2 (35 ml) a 0°C . La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 22 h. Los sólidos de color amarillo resultantes se separaron por filtración, se lavaron luego con CH_2Cl_2 (2 x 30 ml) y se secaron a presión reducida ($1 \cdot 1,332 \cdot 10^2$ Pa (mm Hg) (sic) para proporcionar *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)urea como un sólido blanquecino (28,5 g, 93%): pf $207\text{--}209^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 2,77 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 7,16 (m, 3H), 7,37 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,62 (m, 4H), 8,11 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,77 (br d, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); HPLC ES-MS m/z 465 ((M+H) $^+$).

C1b. Método General para la Síntesis de Ureas por Reacción de un Isocianato con una Anilina. Síntesis de *N*-(4-Bromo-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)urea



Una solución de isocianato de 4-bromo-3-(trifluorometil)fenilo (Método B1, Paso 2; 8,0 g, 30,1 mmol) en CH_2Cl_2 (80 ml) se añadió gota a gota a una solución de 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina (Método A2, Paso 4; 7,0 g, 28,8 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) a 0°C . La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h. Los sólidos de color amarillo resultantes se separaron por filtración, se lavaron luego con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml) y se secaron a presión reducida ($1 \cdot 1,332 \cdot 10^2$ Pa (mmHg) (sic) a 40°C para proporcionar *N*-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)urea como un sólido amarillo pálido (13,2 g, 90%): pf $203\text{--}205^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 2,77 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 7,16 (m, 3H), 7,37 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,77 (br d, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); HPLC ES-MS m/z 509 ((M+H) $^+$).

C1c. Método General para la Síntesis de Ureas por Reacción de un Isocianato con una Anilina. Síntesis de *N*-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(2-metil-4-(2-(*N*-metilcarbamoil)(4-piridiloxi))fenil)urea

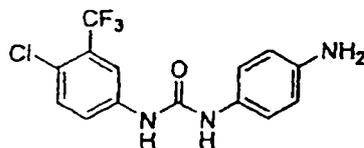


Una solución de 2-metil-4-(2-(*N*-metilcarbamoil)(4-piridiloxi))anilina (Método A5; 0,11 g, 0,45 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se trató con Et_3N (0,16 ml) e isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo (0,10 g, 0,45 mmol). La solución resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 6 d, y se trató luego con agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida para proporcionar *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(2-metil-4-(2-(*N*-metilcarbamoil)(4-piridiloxi))fenil)urea como un aceite pardo (0,11 g, 0,22 mmol): $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 2,27 (s, 3H), 2,77 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 7,03 (dd, $J = 8,5, 2,6$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 5,5, 2,6$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,62 (d app, $J = 2,6$ Hz, 2H), 7,84 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,78 (q, $J = 5,2, 1$ Hz), 9,52 (s, 1H); HPLC ES-MS m/z 479 ((M+H) $^+$).

ES 2 272 203 T3

C1d. Método General para la Síntesis de Ureas por Reacción de un Isocianato con una Anilina. Síntesis de *N*-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-aminofenil)-urea

5



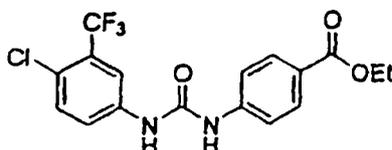
10

A una solución de isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo (2,27 g, 10,3 mmol) en CH_2Cl_2 (308 ml) se añadió *p*-fenilenodiamina (3,32 g, 30,7 mmol) en una sola porción. La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h, se trató con CH_2Cl_2 (100 ml), y se concentró a presión reducida. Los sólidos de color rosado resultantes se disolvieron en una mezcla de EtOAc (110 ml) y MeOH (15 ml), y la solución clara se lavó con una solución 0,05 N de HCl. La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-aminofenil)-urea impura (3,3 g; TLC (100% EtOAc) R_f 0,72).

15

C1e. Método General para la Síntesis de Ureas por Reacción de un Isocianato con una Anilina. Síntesis de *N*-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-etoxicarbonilfenil)-urea

20



25

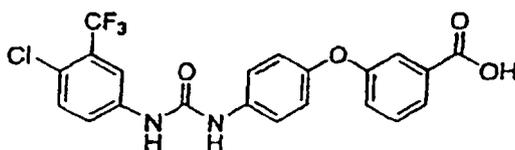
A una solución de 4-isocianatobenzoato de etilo (3,14 g, 16,4 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) se añadió 4-cloro-3-(trifluorometil)anilina (3,21 g, 16,4 mmol), y la solución se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. La suspensión espesa resultante se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml) y se filtró para proporcionar *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-etoxicarbonilfenil)-urea como un sólido blanco (5,93 g, 97%); TLC (40% EtOAc/60% hexano) R_f 0,44.

30

35

C1f. Método General para la Síntesis de Ureas por Reacción de un Isocianato con una Anilina. Síntesis de *N*-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(3-carboxifenil)-urea

40



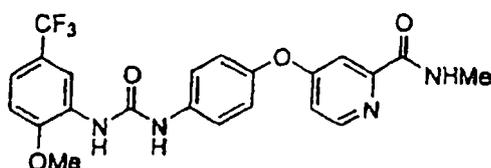
45

A una solución de isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo (1,21 g, 5,46 mmol) en CH_2Cl_2 (8 ml) se añadió 4-(3-carboxifenoxi)anilina (Método A11; 0,81 g, 5,76 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, se trató luego con MeOH (8 ml), y se agitó durante 2 horas más. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. Los sólidos de color pardo resultantes se trituraron con una solución EtOAc/hexano 1:1 para dar *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(3-carboxifenil)-urea como un sólido blanquecino (1,21 g, 76%).

50

C2a. Método General para la Síntesis de Ureas por Reacción de una Anilina con *N,N'*-Carbonil-Diimidazol Seguida por Adición de una Segunda Anilina. Síntesis de *N*-(2-Metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piri-diloxi)fenil)-urea

60

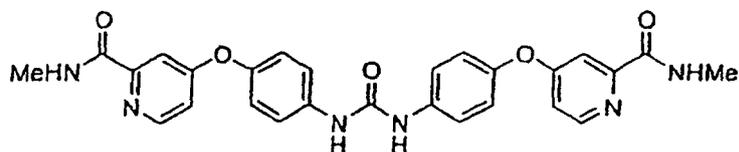


65

ES 2 272 203 T3

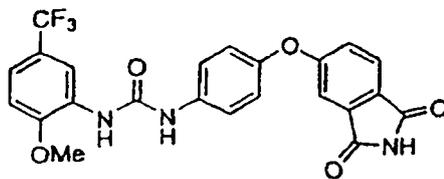
A una solución de 2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina (0,15 g) en CH_2Cl_2 anh. (15 ml) a 0°C se añadió CDI (0,13 g). La solución resultante se dejó calentar a la temperatura ambiente durante 1 h, se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h, y se trató luego con 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina (0,18 g). La solución amarilla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 72 h, y se trató luego con H_2O (125 ml). La mezcla acuosa resultante se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución saturada de NaCl (100 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró (90% EtOAc/10% hexano). Los sólidos blancos resultantes se recogieron por filtración y se lavaron con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida y el aceite residual se purificó por cromatografía en columna (gradiente desde 33% EtOAc/67% hexano a 50% EtOAc/50% hexano hasta 100% EtOAc) para dar *N*-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)-urea como un sólido de color canela claro (0,098 g, 30%): TLC (100% EtOAc) R_f 0,62; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 2,76 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 3,96 (s, 3H), 7,1-7,6 y 8,4-8,6 (m, 11H), 8,75 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 9,55 (s, 1H); FAB-MS m/z 461 (($\text{M}+\text{H}$) $^+$).

C2b. Método General para la Síntesis de Ureas por Reacción de una Anilina con *N,N'*-Carbonil-Diimidazol Seguida por Adición de una Segunda Anilina. Ureas Simétricas como Productos Secundarios de un Procedimiento de Reacción con *N,N'*-Carbonil-Diimidazol. Síntesis de Bis(4-(2-(*N*-Metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)-urea (Compuesto no de acuerdo con la invención)



A una solución mantenida en agitación de 3-amino-2-metoxiquinolona (0,14 g) en CH_2Cl_2 anhidro (15 ml) a 0°C se añadió CDI (0,13 g). La solución resultante se dejó calentar a la temperatura ambiente durante 1 h y se agitó luego a la temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se trató con 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina (0,18 g). La solución amarilla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 72 h, y se trató luego con agua (125 ml). La mezcla acuosa resultante se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución saturada de NaCl (100 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró (90% EtOAc/10% hexano). Los sólidos blancos resultantes se recogieron por filtración y se lavaron con EtOAc para dar bis(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)urea (0,081 g, 44%): TLC (100% EtOAc) R_f 0,50; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 2,76 (d, $J = 5,1$ Hz, 6H), 7,1-7,6 (m, 12H), 8,48 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,75 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 8,86 (s, 2H); HPLC ES-MS m/z 513 (($\text{M}+\text{H}$) $^+$).

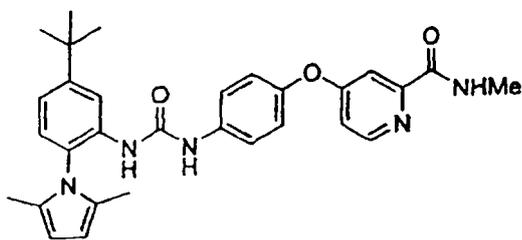
C2c. Método General para la Síntesis de Ureas por Reacción de un Isocianato con una Anilina. Síntesis de *N*-(2-Metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(1,3-dioxoisindolin-5-iloxi)fenil)-urea (Compuesto no de acuerdo con la invención)



A una solución mantenida en agitación de isocianato de 2-metoxi-5-(trifluorometil)fenilo (0,10 g, 0,47 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 ml) se añadió 5-(4-aminofenoxi)isoindolina-1,3-diona (Método A3, Paso 3, 0,12 g, 0,47 mmol) en una sola porción. La mezcla resultante se agitó durante 12 h, y se trató luego con CH_2Cl_2 (10 ml) y MeOH (5 ml). La mezcla resultante se lavó sucesivamente con una solución 1N de HCl (15 ml) y una solución saturada de NaCl (15 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(1,3-dioxoisindolin-5-iloxi)fenil)-urea como un sólido blanco (0,2 g, 96%): TLC (70% EtOAc/30% hexano) R_f 0,50; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 3,95 (s, 3H), 7,31-7,10 (m, 6H), 7,57 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,53 (br s, 2H), 9,57 (s, 1H), 11,27 (br s, 1H); HPLC ES-MS 472,0 (($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 100%).

ES 2 272 203 T3

C2d. Método General para la Síntesis de Ureas por Reacción de una Anilina con *N,N'*-Carbonil-Diimidazol Seguida por Adición de una Segunda Anilina. Síntesis de *N*-(5-(*tert*-Butil)-2-(2,5-dimetilpirrolil)fenil)-*N'*-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-fenil)-urea (compuesto no de acuerdo con la invención)

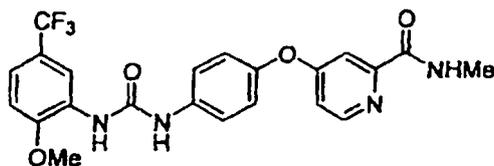


A una solución mantenida en agitación de CDI (0,21 g, 1,30 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se añadió 5-(*tert*-butil)-2-(2,5-dimetilpirrolil)anilina (Método A4, Paso 2; 0,30 g, 1,24 mmol) en una sola porción. La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 4 h, y se añadió luego 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina (0,065 g, 0,267 mmol) en una sola porción. La mezcla resultante se calentó a 36°C durante una noche, se enfrió luego a la temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (5 ml). La mezcla resultante se lavó sucesivamente con agua (15 ml) y con una solución 1N de HCl (15 ml), se secó (MgSO_4), y se filtró a través de un taco de gel de sílice (50 g) para proporcionar *N*-(5-(*tert*-butil)-2-(2,5-dimetilpirrolil)fenil)-*N'*-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)-urea como un sólido amarillento (0,033 g, 24%): TLC (40% EtOAc/60% hexano) R_f 0,24; ^1H NMR (acetona- d_6) δ 1,37 (s, 9H), 1,89 (s, 6H), 2,89 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 5,83 (s, 2H), 6,87-7,20 (m, 6H), 7,17 (dd, 1H), 7,51-7,58 (m, 3H), 8,43 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,57 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,80 (br s, 1H); HPLC ES-MS 512 (($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 100%).

C3. Método Combinatorio para la Síntesis de Difenil-Ureas Utilizando Trifosgeno

Una de las anilinas a acoplar se disolvió en dicloroetano (0,10 M). Esta solución se añadió a un vial de 8 ml (0,5 ml) que contenía dicloroetano (1 ml). Se añadió a esto una solución de carbonato de bis(triclorometilo) (0,12 M en dicloroetano, 0,2 ml, 0,4 equiv.), seguido por diisopropiletilamina (0,35 M en dicloroetano, 0,2 ml, 1,2 equiv.). El vial se tapó y se calentó a 80°C durante 5 h, después de lo cual se dejó enfriar a la temperatura ambiente durante 10 h. Se añadió la segunda anilina (0,10 M en dicloroetano, 0,5 ml, 1,0 equiv.), seguida por diisopropiletilamina (0,35 M en dicloroetano, 0,2 ml, 1,2 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 4 h, se enfrió a la temperatura ambiente, y se trató con MeOH (0,5 ml). La mezcla resultante se concentró a presión reducida y los productos se purificaron por HPLC en fase inversa.

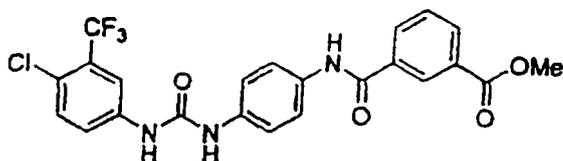
C4. Método General para la Síntesis de Ureas por Reacción de una Anilina con Fosgeno Seguida por Adición de una Segunda Anilina. Síntesis de *N*-(2-Metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)-urea



A una solución mantenida en agitación de fosgeno (1,9 M en tolueno; 2,07 ml, 0,21 g, 1,30 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a 0°C se añadió piridina anh. (0,32 ml) seguida por 2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina (0,75 g). La solución amarilla se dejó calentar a la temperatura ambiente, durante lo cual se formó un precipitado. La mezcla amarilla se agitó durante 1 h, y se concentró luego a presión reducida. Los sólidos resultantes se trataron con tolueno anh. (20 ml) seguido por 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina (preparada como se describe en el Método A2; 0,30 g) y la suspensión espesa resultante se calentó a 80°C durante 20 h, y se dejó enfriar luego a la temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml), y se alcalinizó luego con una solución saturada de NaHCO_3 (2-3 ml). La solución básica se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Las capas orgánicas se lavaron por separado con una solución saturada de NaCl, se reunieron, se secaron (MgSO_4), y se concentraron a presión reducida. El residuo pardo-rosado resultante se disolvió en MeOH y se absorbió sobre SiO_2 (100 g). La cromatografía en columna (300 g SiO_2 ; gradiente desde 1% Et_3N /33% EtOAc/66% hexano a 1% Et_3N /99% EtOAc a 1% Et_3N /20% MeOH/79% EtOAc) seguida por concentración a presión reducida a 45°C proporcionó una solución concentrada caliente en EtOAc, que se trató con hexano (10 ml) para formar lentamente cristales de *N*-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)-urea (0,44 g): TLC (1% Et_3N /99% EtOAc) R_f 0,40.

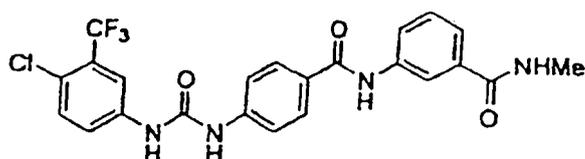
D. Interconversión de Ureas

D1a. Conversión de ω -Aminofenil-Ureas en ω -(Aroilamino)Fenil-Ureas. Síntesis de *N*-(4-Cloro-3-((trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(3-metoxicarbonil-fenil)carboxilamino-fenil)-urea (compuesto no de acuerdo con la invención)



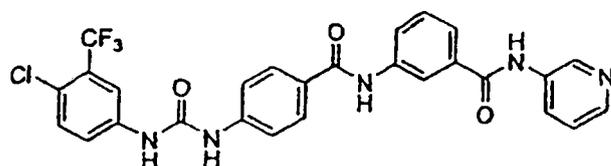
A una solución de *N*-(4-cloro-3-((trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-aminofenil)-urea (Método C1d; 0,050 g, 1,52 mmol), isoftalato de *mono*-metilo (0,25 g, 1,38 mmol), HOBT·H₂O (0,41 g, 3,03 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,33 ml, 3,03 mmol) en DMF (8 ml) se añadió EDCI.HCl (0,29 g, 1,52 mmol). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó sucesivamente con agua (25 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ (25 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), y se concentró a presión reducida. Los sólidos resultantes se trituraron con una solución de EtOAc (80% EtOAc/20% hexano) para dar *N*-(4-cloro-3-((trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(3-metoxicarbonilfenil)carboxilaminofenil)-urea (0,27 g, 43%): pf 121-122; TLC (80% EtOAc/20% hexano) R_f 0,75.

D1b. Conversión de ω -Carboxifenil-Ureas en ω -(Aroilcarbamoil)fenil-Ureas. Síntesis de *N*-(4-Cloro-3-((trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(3-metilcarbamoil-fenil)carbamoilfenil)-urea



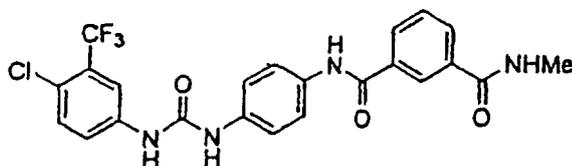
A una solución de *N*-(4-cloro-3-((trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(3-metilcarbamoilfenil)-carboxiaminofenil)-urea (0,14 g, 0,48 mmol), 3-metilcarbamoilánilina (0,080 g, 0,53 mmol), HOBT·H₂O (0,14 g, 1,07 mmol), y *N*-metilmorfolina (0,5 ml, 1,07 mmol) en DMF (3 ml) a 0°C se añadió EDCI.HCl (0,10 g, 0,53 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla resultante se trató con agua (10 ml), y se extrajo con EtOAc (25 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida. Los sólidos amarillos resultantes se disolvieron en EtOAc (3 ml), y se filtraron luego a través de un taco de gel de sílice (17 g, gradiente desde 70% EtOAc/30% hexano a 10% MeOH/90% EtOAc) para dar *N*-(4-cloro-3-((trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(3-metilcarbamoilfenil)carbamoil-fenil)-urea como un sólido blanco (0,097 g, 41%): pf 225-229; TLC (100% EtOAc) R_f 0,23.

D1c. Enfoque Combinatorio para la Conversión de ω -Carboxifenil-Ureas en ω -(Aroilcarbamoil)fenil-Ureas. Síntesis de *N*-(4-Cloro-3-((trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(*N*-(3-*N*-(3-piridil)carbamoil)fenil)carbamoil)fenil)-urea (compuesto no de acuerdo con la invención)



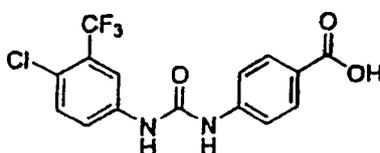
Una mezcla de *N*-(4-cloro-3-((trifluorometil)fenil)-*N'*-(3-carboxifenil)-urea (Método C1f; 0,030 g, 0,067 mmol) y *N*-ciclohexil-*N'*-(metilpoliestireno)carbodiimida (55 mg) en 1,2- dicloroetano (1 ml) se trató con una solución de 3-aminopiridina en CH₂Cl₂ (1M; 0,074 ml, 0,074 mmol). (En casos de insolubilidad o turbidez, se añadió también una pequeña cantidad de DMSO.) La mezcla resultante se calentó a 36°C durante una noche. Las mezclas de reacción turbias se trataron luego con THF (1 ml) y se continuó el calentamiento durante 18 h. Las mezclas resultantes se trataron con poli(4-(isocianatometil)estireno) (0,040 g) y la mezcla resultante se agitó a 36°C durante 72 h, se enfrió luego a la temperatura ambiente y se filtró. La solución resultante se filtró a través de un taco de gel de sílice (1 g). La concentración a presión reducida proporcionó *N*-(4-cloro-3-((trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(*N*-(3-(*N*-(3-piridil)carbamoil)fenil)carbamoil)fenil)-urea (0,024 g, 59%): TLC (70% EtOAc/30% hexano) R_f 0,12.

D2. Conversión de ω -Carboalcoxiaril-Ureas en ω -Carbamoilaril-Ureas. Síntesis de N-(4-Cloro-3-((trifluorometil)fenil)-N'-(4-(3-metilcarbamoilfenil)-carboxiaminofenil)-urea (compuesto no de acuerdo con la invención)



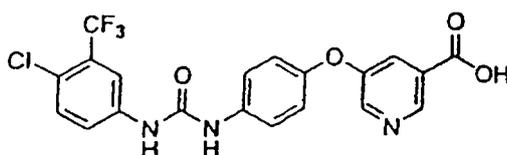
A una muestra de *N*-(4-cloro-3-((trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(3-carbometoxifenil)carboxiaminofenil)-urea (0,17 g, 0,34 mmol) se añadió metilamina (2 M en THF; 1 ml, 1,7 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, y se concentró luego a presión reducida para dar *N*-(4-cloro-3-((trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(3-metilcarbamoilfenil)carboxiaminofenil)-urea como un sólido blanco: pf 247; TLC (100% EtOAc) R_f 0,35.

D3. Conversión de ω -Carboalcoxiaril-Ureas en ω -Carboxiaril-Ureas. Síntesis de N-(4-Cloro-3-((trifluorometil)fenil)-N'-(4-carboxifenil)-urea



A una suspensión espesa de *N*-(4-cloro-3-((trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-etoxicarbonilfenil)-urea (Método C1e; 5,93 g, 15,3 mmol) en MeOH (75 ml) se añadió una solución acuosa de KOH (2,5 N, 10 ml, 23 mmol). La mezcla resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 12 h, se enfrió a la temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (50 ml), y se trató luego con una solución 1N de HCl para ajustar el pH a un valor comprendido entre 2 y 3. Los sólidos resultantes se recogieron y se secaron a presión reducida para dar *N*-(4-cloro-3-((trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-carboxifenil)-urea como un sólido blanco (5,05 g, 92%).

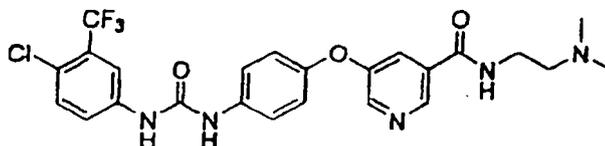
D4. Método General para la Conversión de ω -Alcoxi-Ésteres en ω -Alquil-Amidas. Síntesis de N-(4-Cloro-3-((trifluorometil)fenil)-N'-(4-(3-(5-(2-dimetilaminoetil)-carbamoil)piridil)oxifenil)-urea



Paso 1

Síntesis de N-(4-Cloro-3-((trifluorometil)fenil)-N'-(4-(3-(5-carboxipiridil)-oxifenil)-urea

Se sintetizó *N*-(4-cloro-3-((trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(3-(5-metoxicarbonilpiridil)-oxifenil)-urea a partir de isocianato de 4-cloro-3-((trifluorometil)fenil) y 4-(3-(5-metoxicarbonilpiridil)oxianilina (Método A14, Paso 2) de una manera análoga al Método C1a. Una suspensión de *N*-(4-cloro-3-((trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(3-(5-metoxi-carbonilpiridil)oxifenil)-urea (0,26 g, 0,56 mmol) en MeOH (10 ml) se trató con una solución de KOH (0,14 g, 2,5 mmol) en agua (1 ml) y se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se ajustó a pH 5 con una solución 1N de HCl. El precipitado resultante se separó por filtración y se lavó con agua. Los sólidos resultantes se disolvieron en EtOAc (10 ml) y la solución resultante se concentró a presión reducida. Se repitió dos veces el procedimiento de EtOH/concentración para dar *N*-(4-cloro-3-((trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(3-(5-carboxipiridil)oxifenil)-urea (0,18 g, 71%).



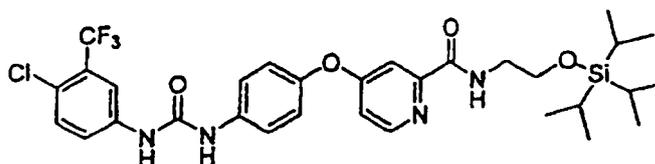
ES 2 272 203 T3

Paso 2

Síntesis de *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-((4-(3-(5-(2-dimetilaminoetil)carbamoil)piridil)oxifenil)-urea

5 Una mezcla de *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-((4-(3-(5-(carboxipiridil)-oxifenil)-urea (0,050 g, 0,011 mmol), *N,N*-dimetiletilenodiamina (0,22 mg, 0,17 mmol), HOBT (0,028 g, 0,17 mmol), *N*-metilmorfolina (0,035 g, 0,28 mmol), y EDCI.HCl (0,032 g, 0,17 mmol) en DMF (2,5 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. La solución resultante se separó entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (35 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de CH₂Cl₂ (aproximadamente 2 ml). La solución resultante se trató con Et₂O gota a gota para dar *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-((4-(3-(5-(2-dimetilaminoetil)carbamoil)piridil)oxifenil)-urea como un precipitado blanco (0,48 g, 84%): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,10 (s, 6H), 3,26 (s, H), 7,03 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,60 (m, 3H), 8,05 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,58 (t, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,14 (s, 1H); HPLC ES-MS *m/z* 522 ((M+H)⁺).

15 D5. Método General para la Desprotección de *N*-(ω-Sililoxialquil)amidas. Síntesis de *N*-(4-Cloro-3-((trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(4-(2-(*N*-(2-hidroxi)-etilcarbamoil)-piridiloxifenil)-urea



25 A una solución de *N*-(4-cloro-3-((trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(4-(2-(*N*-(2-triisopropilsililoxi)-etilcarbamoil)piridiloxifenil)-urea (preparada de una manera análoga al Método C1a; 0,25 g, 0,37 mmol) en THF anh. (2 ml) se (sic) fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF; 2 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 5 min, y se trató luego con agua (10 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂; gradiente desde 100% hexano a 40% EtOAc/60% hexano) para dar *N*-(4-cloro-3-((trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(4-(2-(*N*-(2-hidroxi)etilcarbamoil)piridiloxifenil)-urea como un sólido blanco (0,019 g, 10%).

35 A continuación se enumeran compuestos incluidos en las Tablas siguientes que se han sintetizado de acuerdo con los Procedimientos Experimentales Detallados dados anteriormente.

Síntesis de los Compuestos Citados como Ejemplos

(Véanse las Tablas para caracterización de los compuestos)

40 Entrada 1: Se preparó 4-(3-*N*-metilcarbamoilfenoxi)anilina de acuerdo con el Método A13. De acuerdo con el Método C3, se hizo reaccionar 3-*tert*-butilanilina con carbonato de bis(triclorometilo) seguido por 4-(3-*N*-metilcarbamoilfenoxi)anilina para proporcionar la urea.

45 Entrada 2: Se hicieron reaccionar 4-fluoro-1-nitrobenceno y *p*-hidroxiacetofenona de acuerdo con el método A13, Paso 1 para proporcionar el 4-(4-acetilfenoxi)-1-nitrobenceno. Se redujo el 4-(4-acetoxifenoxi)-1-nitrobenceno de acuerdo con el método A13, Paso 4 para proporcionar 4-(4-acetilfenoxi)anilina. De acuerdo con el método C3, se hizo reaccionar 3-*tert*-butilanilina con carbonato de bis(triclorometilo) seguido por 4-(4-acetilfenoxi)anilina para proporcionar la urea.

50 Entrada 3: De acuerdo con el Método C2d, se trató 3-*tert*-butilanilina con CDI, seguido por 4-(3-*N*-metilcarbamoil)-4-metoxifenoxi)anilina, que se había preparado de acuerdo con el método A8, para proporcionar la urea.

55 Entrada 4: Se convirtió 5-*tert*-butil-2-metoxianilina en isocianato de 5-*tert*-butil-2-metoxifenilo de acuerdo con el Método B1. Se hizo reaccionar 4-(3-*N*-metilcarbamoilfenoxi)anilina, preparada de acuerdo con el Método A13, con el isocianato de acuerdo con el Método C1a para proporcionar la urea.

60 Entrada 5: De acuerdo con el Método C2d, se hizo reaccionar 5-*tert*-butil-2-metoxianilina con CDI seguido por 4-(3-*N*-metilcarbamoil)-4-metoxifenoxi)anilina, que se había preparado de acuerdo con el Método A8, para proporcionar la urea.

65 Entrada 6: Se preparó 5-(4-aminofenoxi)isoindolina-1,3-diona de acuerdo con el Método A3. De acuerdo con el Método 2d, se hizo reaccionar 5-*tert*-butil-2-metoxianilina con CDI seguido por 5-(4-aminofenoxi)isoindolina-1,3-diona para proporcionar la urea.

Entrada 7: Se sintetizó 4-(1-oxoindolin-5-ilo)anilina de acuerdo con el método A12. De acuerdo con el Método 2d, se hizo reaccionar 5-*tert*-butil-2-metoxianilina con CDI seguido por 4-(1-oxoindolin-5-ilo)anilina para proporcionar la urea.

ES 2 272 203 T3

Entrada 8: Se sintetizó 4-(3-*N*-metilcarbamoilfenoxi)anilina de acuerdo con el Método A13. De acuerdo con el Método C2a, se hizo reaccionar 2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina con CDI seguido por 4-(3-*N*-metilcarbamoilfenoxi)anilina para proporcionar la urea.

5 Entrada 9: Se hizo reaccionar 4-hidroxiacetofenona con 2-cloro-5-nitropiridina para dar 4-(4-acetilfenoxi)-5-nitropiridina de acuerdo con el Método A3, Paso 2. De acuerdo con el Método A8, Paso 4, se redujo el 4-(4-acetilfenoxi)-5-nitropiridina a 4-(4-acetilfenoxi)-5-aminopiridina. Se convirtió 2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina en isocianato de 2-metoxi-5-(trifluorometil)fenilo de acuerdo con el Método B1. El isocianato se hizo reaccionar con 4-(4-acetilfenoxi)-5-aminopiridina de acuerdo con el Método C1a para proporcionar la urea.

10 Entrada 10: Se hicieron reaccionar 4-fluoro-1-nitrobenceno y *p*-hidroxiacetofenona de acuerdo con el Método A13, Paso 1 para proporcionar el 4-(4-acetilfenoxi)-1-nitrobenceno. Se redujo el 4-(4-acetilfenoxi)-1-nitrobenceno de acuerdo con el Método A13, Paso 4 para proporcionar 4-(4-acetilfenoxi)anilina. De acuerdo con el Método C3, se hizo reaccionar 5-(trifluorometil)-2-metoxibutilanilina con carbonato de bis(triclorometilo) seguido por 4-(4-acetilfenoxi)anilina para proporcionar la urea.

15 Entrada 11: 4-(Cloro-*N*-metil-2-piridinacarboxamida, que se sintetizó de acuerdo con el Método A2, Paso 3a, se hizo reaccionar con 3-aminofenol de acuerdo con el Método A2, Paso 4 utilizando DMAC en lugar de DMF para dar 3-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina. De acuerdo con el Método C4, se hizo reaccionar 2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina con fosgeno, seguido por 3-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina para proporcionar la urea.

20 Entrada 12: Se hizo reaccionar la sal cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo.HCl con amoníaco de acuerdo con el Método A2, Paso 3b para formar 4-cloro-2-piridinacarboxamida. La 4-cloro-2-piridinacarboxamida se hizo reaccionar con 3-aminofenol de acuerdo con el Método A2, Paso 4 utilizando DMAC en lugar de DMF para dar 3-(2-carbamoil-4-piridiloxi)anilina. De acuerdo con el Método C2a, se hizo reaccionar 2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina con fosgeno seguido por 3-(2-carbamoil-4-piridiloxi)anilina para proporcionar la urea.

30 Entrada 13: Se sintetizó 4-cloro-*N*-metil-2-piridinacarboxamida de acuerdo con el Método A2, Paso 3b. Se hizo reaccionar 4-cloro-*N*-metil-2-piridinacarboxamida con 4-aminofenol de acuerdo con el Método A2, Paso 4 utilizando DMAC en lugar de DMF para dar 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina. De acuerdo con el Método C2a, se hizo reaccionar 2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina con CDI seguido por 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina para proporcionar la urea.

35 Entrada 14: Se hizo reaccionar la sal cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo.HCl con amoníaco de acuerdo con el Método A2, Paso 3b para formar 4-cloro-2-piridinacarboxamida. Se hizo reaccionar la 4-cloro-2-piridinacarboxamida con 4-aminofenol de acuerdo con el Método A2, Paso 4 utilizando DMAC en lugar de DMF para dar 4-(2-carbamoil-4-piridiloxi)anilina. De acuerdo con el Método C4, se hizo reaccionar 2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina con fosgeno seguido por 4-(2-carbamoil)-4-piridiloxi)anilina para proporcionar la urea.

40 Entrada 15: De acuerdo con el Método C2d, se hizo reaccionar 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina con CDI seguido por 4-(3-*N*-metilcarbamoil)-4-metoxifenoxi)anilina, que se había preparado de acuerdo con el Método A8, para proporcionar la urea.

45 Entrada 16: Se sintetizó 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-metilnilina de acuerdo con el Método A5. Se convirtió 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina en isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo de acuerdo con el Método B1. El isocianato se hizo reaccionar con 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-metilnilina de acuerdo con el Método C1c para proporcionar la urea.

50 Entrada 17: Se sintetizó 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-cloroanilina de acuerdo con el Método A6. Se convirtió 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina en isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo de acuerdo con el Método B1. El isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo se hizo reaccionar con 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-cloroanilina de acuerdo con el Método C1a para proporcionar la urea.

55 Entrada 18: De acuerdo con el Método A2, Paso 4, se hizo reaccionar 5-amino-2-metilfenol con 4-cloro-*N*-metil-2-piridinacarboxamida, que se había sintetizado de acuerdo con el Método A2, Paso 3b, para dar 3-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-4-metilnilina. Se convirtió 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina en isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo de acuerdo con el Método B1. El isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo se hizo reaccionar con 3-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-4-metilnilina de acuerdo con el Método C1a para proporcionar la urea.

60 Entrada 19: Se hizo reaccionar cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo con etilamina de acuerdo con el Método A2, Paso 3b. La 4-cloro-*N*-etil-2-piridinacarboxamida resultante se hizo reaccionar con 4-aminofenol de acuerdo con el Método A2, Paso 4 para dar 4-(2-(*N*-etilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina. Se convirtió 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina en isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo de acuerdo con el Método B1. Se hizo reaccionar el isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo con 4-(2-(*N*-etilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina de acuerdo con el Método C1a para proporcionar la urea.

ES 2 272 203 T3

Entrada 20: De acuerdo con el Método A2, Paso 4, se hizo reaccionar 4-amino-2-clorofenol con 4-cloro-*N*-metil-2-piridinacarboxamida, que se había sintetizado de acuerdo con el Método A2, Paso 3b, para dar 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-3-cloroanilina. Se convirtió 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina en isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo de acuerdo con el Método B1. El isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo se hizo reaccionar con 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-3-cloroanilina de acuerdo con el Método C1a para proporcionar la urea.

Entrada 21: Se oxidó 4-(4-metiltiofenoxi)-1-nitrobenceno de acuerdo con el Método A19, Paso 1 para dar 4-(4-metilsulfonilfenoxi)-1-nitrobenceno. El nitrobenceno se redujo de acuerdo con el Método A19, Paso 2 para dar 4-(4-metilsulfonilfenoxi)-1-anilina. De acuerdo con el Método C1a, el isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo se hizo reaccionar con 4-(4-metilsulfonilfenoxi)-1-anilina para proporcionar la urea.

Entrada 22: Se redujo el 4-(3-carbamoilfenoxi)-1-nitrobenceno a 4-(3-carbamoilfenoxi)anilina de acuerdo con el Método A15, Paso 4. De acuerdo con el Método C1a, se hizo reaccionar isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo con 4-(3-carbamoilfenoxi)anilina para proporcionar la urea.

Entrada 23: Se sintetizó 5-(4-(aminofenoxi)isoindolina-1,3-diona de acuerdo con el Método A3. Se convirtió 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina en isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo de acuerdo con el Método B1. El isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo se hizo reaccionar con 5-(4-(aminofenoxi)isoindolina-1,3-diona de acuerdo con el Método C1a para proporcionar la urea.

Entrada 24: Se hizo reaccionar cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo con dimetilamina de acuerdo con el Método A2, Paso 3b. La 4-cloro-*N,N*-dimetil-2-piridinacarboxamida resultante se hizo reaccionar con 4-aminofenol de acuerdo con el Método A2, Paso 4 para dar 4-(2-(*N,N*-dimetilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina. Se convirtió 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina en isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo de acuerdo con el Método B1. El isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo se hizo reaccionar con 4-(2-(*N,N*-dimetilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina de acuerdo con el Método C1a para proporcionar la urea.

Entrada 25: Se sintetizó 4-(1-oxoisindolin-5-iloxi)anilina de acuerdo con el Método A12. Se trató 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina con CDI, seguido por 4-(1-oxoisindolin-5-iloxi)anilina de acuerdo con el Método C2d para proporcionar la urea.

Entrada 26: Se hizo reaccionar 4-hidroxiafetofenona con 4-fluoronitrobenceno de acuerdo con el Método A13, Paso 1 para dar 4-(4-acetilfenoxi)nitrobenceno. El nitrobenceno se redujo de acuerdo con el Método A13, Paso 4 para proporcionar 4-(4-acetilfenoxi)anilina, que se convirtió en la sal 4-(4-(1-(*N*-metoxi)iminoetil)fenoxi)anilina.HCl de acuerdo con el Método A16. Se convirtió 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina en isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo de acuerdo con el Método B1. El isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo se hizo reaccionar con la sal 4-(4-(1-(*N*-metoxi)imino-etil)fenoxianilina.HCl de acuerdo con el Método C1a para proporcionar la urea.

Entrada 27: Se sintetizó 4-cloro-*N*-metilpiridinacarboxamida como se describe en el Método A2, Paso 3b. La cloropiridina se hizo reaccionar con 4-aminotiofenol de acuerdo con el Método A2, Paso 4 para dar 4-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)feniltio)anilina. Se convirtió 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina en isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo de acuerdo con el Método B1. El isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo se hizo reaccionar con 4-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)feniltio)anilina de acuerdo con el Método C1a para proporcionar la urea.

Entrada 28: Se sintetizó 5-(4-aminofenoxi)-2-metilisoindolina-1,3-diona de acuerdo con el Método A9. Se convirtió 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina en isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo de acuerdo con el Método B1. Se hizo reaccionar el isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo con 5-(4-aminofenoxi)-2-metilisoindolina-1,3-diona de acuerdo con el Método C1a para proporcionar la urea.

Entrada 29: Se sintetizó 4-cloro-*N*-metilpiridinacarboxamida como se describe en el Método A2, Paso 3b. La cloropiridina se hizo reaccionar con 3-aminotiofenol de acuerdo con el Método A2, Paso 4 para dar 3-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)feniltio)anilina. Se convirtió 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina en isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo de acuerdo con el Método B1. El isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo se hizo reaccionar con 3-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)feniltio)anilina de acuerdo con el Método C1a para proporcionar la urea.

Entrada 30: Se hizo reaccionar cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo con isopropil-amina de acuerdo con el Método A2, Paso 3b. La 4-cloro-*N*-isopropil-2-piridinacarboxamida resultante se hizo reaccionar con 4-aminofenol de acuerdo con el Método A2, Paso 4 para dar 4-(2-(*N*-isopropilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina. Se convirtió 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina en isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo de acuerdo con el Método B1. El isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo se hizo reaccionar con 4-(2-(*N*-isopropilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina de acuerdo con el Método C1a para proporcionar la urea.

Entrada 31: Se sintetizó 4-(3-(5-metoxicarbonil)piridiloxi)anilina de acuerdo con el Método A14. Se convirtió 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina en isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo de acuerdo con el Método B1. El isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo se hizo reaccionar con 4-(3-(5-metoxi-carbonil)piridiloxi)anilina de acuerdo con el Método C1a para proporcionar la urea. Se saponificó *N*-(5-(trifluorometil)-2-metoxifenil)-*N'*-(4-(3-(5-

ES 2 272 203 T3

metoxicarbonilpiridil)-oxi)fenil)-urea de acuerdo con el método D4, Paso 1, y el ácido correspondiente se acopló con 4-(2-aminoetil)morfolina para proporcionar la amida de acuerdo con el Método D4, Paso 2.

5 Entrada 32: Se sintetizó 4-(3-(5-metoxicarbonil)piridiloxi)anilina de acuerdo con el Método A14. Se convirtió 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina en isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo de acuerdo con el Método B1. Se hizo reaccionar el isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo con 4-(3-(5-metoxicarbonil)piridil-oxi)anilina de acuerdo con el Método C1a para proporcionar la urea. Se saponificó *N*-(5-(trifluorometil)-2-metoxifenil)-*N'*-(4-(3-(5-metoxicarbonilpiridil)oxi)fenil)-urea de acuerdo con el método D4, Paso 1, y el ácido correspondiente se acopló con metilamina de acuerdo con el Método D4, Paso 2 para proporcionar la amida.

10 Entrada 33: Se sintetizó 4-(3-(5-metoxicarbonil)piridiloxi)anilina de acuerdo con el Método A14. Se convirtió 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina en isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo de acuerdo con el Método B1. El isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo se hizo reaccionar con 4-(3-(5-metoxicarbonil)piridiloxi)anilina de acuerdo con el Método C1a para proporcionar la urea. Se saponificó *N*-(5-(trifluorometil)-2-metoxifenil)-*N'*-(4-(3-(5-metoxicarbonil-piridil)oxi)fenil)-urea de acuerdo con el método D4, Paso 1, y el ácido correspondiente se acopló con *N,N*-dimetiletilenodiamina de acuerdo con el Método D4, Paso 2 para proporcionar la amida.

15 Entrada 34: Se sintetizó 4-(3-carboxifenoxi)anilina de acuerdo con el Método A11. Se convirtió 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina en isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo de acuerdo con el Método B1. Se hizo reaccionar 4-(3-carboxifenoxi)anilina con isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo de acuerdo con el Método C1f para proporcionar *N*-(5-(trifluorometil)-2-metoxifenil)-*N'*-(3-carboxifenil)-urea, que se acopló con 3-aminopiridina de acuerdo con el Método D1c.

20 Entrada 35: Se sintetizó 4-(3-carboxifenoxi)anilina de acuerdo con el Método A11. Se convirtió 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina en isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo de acuerdo con el Método B1. Se hizo reaccionar 4-(3-carboxifenoxi)anilina con isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo de acuerdo con el Método C1f para proporcionar *N*-(5-(trifluorometil)-2-metoxifenil)-*N'*-(3-carboxifenil)-urea, que se acopló con *N*-(4-fluorofenil)piperazina de acuerdo con el Método D1c.

25 Entrada 36: Se sintetizó 4-(3-carboxifenoxi)anilina de acuerdo con el Método A11. Se convirtió 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina en isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo de acuerdo con el Método B1. Se hizo reaccionar 4-(3-carboxifenoxi)anilina con el isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo de acuerdo con el Método C1f para proporcionar *N*-(5-(trifluorometil)-2-metoxifenil)-*N'*-(3-carboxifenil)-urea, que se acopló con 4-fluoroanilina de acuerdo con el Método D1c.

30 Entrada 37: Se sintetizó 4-(3-carboxifenoxi)anilina de acuerdo con el Método A11. Se convirtió 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina en isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo de acuerdo con el Método B1. Se hizo reaccionar 4-(3-carboxifenoxi)anilina con el isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo de acuerdo con el Método C1f para proporcionar *N*-(5-(trifluorometil)-2-metoxifenil)-*N'*-(3-carboxifenil)-urea, que se acopló con 4-(dimetilamino)anilina de acuerdo con el Método D1c.

35 Entrada 38: Se sintetizó 4-(3-carboxifenoxi)anilina de acuerdo con el Método A11. Se convirtió 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina en isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo de acuerdo con el Método B1. Se hizo reaccionar 4-(3-carboxifenoxi)anilina con el isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo de acuerdo con el Método C1f para proporcionar *N*-(5-(trifluorometil)-2-metoxifenil)-*N'*-(3-carboxifenil)-urea, que se acopló con 5-amino-2-metoxipiridina de acuerdo con el Método D1c.

40 Entrada 39: Se sintetizó 4-(3-carboxifenoxi)anilina de acuerdo con el Método A11. Se convirtió 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina en isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo de acuerdo con el Método B1. Se hizo reaccionar 4-(3-carboxifenoxi)anilina con el isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo de acuerdo con el Método C1f para proporcionar *N*-(5-(trifluorometil)-2-metoxifenil)-*N'*-(3-carboxifenil)-urea, que se acopló con 4-morfolinoanilina de acuerdo con el Método D1c.

45 Entrada 40: Se sintetizó 4-(3-carboxifenoxi)anilina de acuerdo con el Método A11. Se convirtió 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina en isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo de acuerdo con el Método B1. Se hizo reaccionar 4-(3-carboxifenoxi)anilina con el isocianato de 5-(trifluorometil)-2-metoxifenilo de acuerdo con el Método C1f para proporcionar *N*-(5-(trifluorometil)-2-metoxifenil)-*N'*-(3-carboxifenil)-urea, que se acopló con *N*-(2-piridil)piperazina de acuerdo con el Método D1c.

50 Entrada 41: Se sintetizó 4-(3-*N*-metilcarbamoil)fenoxi)anilina de acuerdo con el Método A13. De acuerdo con el Método C3, se convirtió 4-cloro-3-(trifluorometil)anilina en el isocianato, y se hizo reaccionar luego con 4-(3-*N*-metilcarbamoil)fenoxi)anilina para proporcionar la urea.

55 Entrada 42: Se sintetizó 4-(2-*N*-metilcarbamoil-4-piridiloxi)anilina de acuerdo con el Método A2. Se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 4-(2-*N*-metilcarbamil-4-piridiloxi)anilina de acuerdo con el Método C1a para proporcionar la urea.

ES 2 272 203 T3

Entrada 43: Se hizo reaccionar la sal cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo.HCl con amoníaco de acuerdo con el Método A2, Paso 3b para formar 4-cloro-2-piridinacarboxamida. Se hizo reaccionar la 4-cloro-2-piridinacarboxamida con 4-aminofenol de acuerdo con el Método A2, Paso 4, para formar 4-(2-carbamoil-4-piridiloxi)anilina. De acuerdo con el Método C1a, se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 4-(2-carbamoil-4-piridiloxi) anilina para proporcionar la urea.

Entrada 44: Se hizo reaccionar la sal cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo.HCl con amoníaco de acuerdo con el Método A2, Paso 3b para formar 4-cloro-2-piridinacarboxamida. Se hizo reaccionar la 4-cloro-2-piridinacarboxamida con 3-aminofenol de acuerdo con el Método A2, Paso 4 para formar 3-(2-carbamoil-4-piridiloxi)anilina. De acuerdo con el Método C1a, se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 3-(2-carbamoil-4-piridiloxi) anilina para proporcionar la urea.

Entrada 45: 4-Cloro-*N*-metil-2-piridinacarboxamida, que se sintetizó de acuerdo con el Método A2, Paso 3a, se hizo reaccionar con 3-aminofenol de acuerdo con el Método A2, Paso 4 para formar 3-(2-*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina. De acuerdo con el Método C1a, se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 3-(2-*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina para proporcionar la urea.

Entrada 46: Se sintetizó 5-(4-aminofenoxi)isoindolina-1,3-diona de acuerdo con el Método A3. De acuerdo con el Método C1a, se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 5-(4-aminofenoxi)isoindolina-1,3-diona para proporcionar la urea.

Entrada 47: Se sintetizó 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-metil-anilina de acuerdo con el Método A5. De acuerdo con el Método C1c, se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 5-(4-aminofenoxi)isoindolina-1,3-diona para proporcionar la urea.

Entrada 48: Se sintetizó 4-(3-*N*-metilsulfamoil)-feniloxi)anilina de acuerdo con el Método A15. De acuerdo con el Método C1a, se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 4-(3-*N*-metilsulfam-oi)feniloxi)anilina para proporcionar la urea.

Entrada 49: Se sintetizó 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-cloroanilina de acuerdo con el Método A6. De acuerdo con el Método C1a, se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-cloroanilina para proporcionar la urea.

Entrada 50: De acuerdo con el Método A2, Paso 4, se hizo reaccionar 5-amino-2-metilfenol con 4-cloro-*N*-metil-2-piridinacarboxamida, que se había sintetizado de acuerdo con el Método A2, Paso 3b, para dar 3-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-4-metil-anilina. De acuerdo con el Método C1a, se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 3-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-4-metil-anilina para proporcionar la urea.

Entrada 51: Se hizo reaccionar cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo con etilamina de acuerdo con el Método A2, Paso 3b. La 4-cloro-*N*-etil-2-piridinacarboxamida resultante se hizo reaccionar con 4-aminofenol de acuerdo con el Método A2, Paso 4 para dar 4-(2-(*N*-etilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina. De acuerdo con el Método C1a, se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 4-(2-*N*-etilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina para proporcionar la urea.

Entrada 52: De acuerdo con el Método A2, Paso 4, se hizo reaccionar 4-amino-2-clorofenol con 4-cloro-*N*-metil-2-piridinacarboxamida, que se había sintetizado de acuerdo con el Método A2, Paso 3b, para dar 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-3-cloroanilina. De acuerdo con el Método C1a, se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-3-cloroanilina para proporcionar la urea.

Entrada 53: Se oxidó 4-(4-metiltiofenoxi)-1-nitrobenceno de acuerdo con el Método A19, Paso 1 para dar 4-(4-metilsulfonilfenoxi)-1-nitrobenceno. El nitrobenceno se redujo de acuerdo con el Método A19, Paso 2 para dar 4-(4-metilsulfonilfenoxi)-1-anilina. De acuerdo con el Método C1a, se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 4-(4-metilsulfonil-fenoxi)-1-anilina para proporcionar la urea.

Entrada 54: Se hizo reaccionar cloruro de 4-bromobencenosulfonilo con metilamina de acuerdo con el Método A15, Paso 1 para proporcionar *N*-metil-4-bromobencenosulfonamida. Se acopló la *N*-metil-4-bromobencenosulfonamida con fenol de acuerdo con el Método A15, Paso 2 para proporcionar 4-(4-(*N*-metilsulfamoil)fenoxi)benceno. Se convirtió el 4-(4-(*N*-metilsulfamoil)fenoxi)benceno en 4-(4-(*N*-metilsulfamoil)fenoxi)-1-nitrobenceno de acuerdo con el Método A15, Paso 3. El 4-(4-(*N*-metilsulfamoil)fenoxi)-1-nitrobenceno se redujo a 4-(4-*N*-metilsulfamoil)feniloxi)anilina de acuerdo con el Método A15, Paso 4. De acuerdo con el Método C1a, se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 4-(3-*N*-metilsulfamoil)feniloxi)anilina para proporcionar la urea.

Entrada 55: Se acopló 5-hidroxi-2-metilpiridina con 1-fluoro-4-nitrobenceno de acuerdo con el Método A18, Paso 1 para dar 4-(5-(2-metil)piridiloxi)-1-nitrobenceno. La metilpiridina se oxidó de acuerdo con el ácido carboxílico, y se esterificó luego de acuerdo con el Método A18, Paso 2 para dar 4-(5-(2-metoxicarbonil)piridiloxi)-1-nitrobenceno. Se redujo el nitrobenceno de acuerdo con el Método A18, Paso 3 para dar 4-(5-(2-metoxicarbonil)piridiloxi)anilina. La anilina se hizo reaccionar con isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo de acuerdo con el Método C1a para proporcionar la urea.

ES 2 272 203 T3

- Entrada 56: Se acopló 5-hidroxi-2-metilpiridina con 1-fluoro-4-nitrobenzoceno de acuerdo con el Método A18, Paso 1 para dar 4-(5-(2-metil)piridiloxi)-1-nitrobenzoceno. La metilpiridina se oxidó de acuerdo con el ácido carboxílico, y se esterificó luego de acuerdo con el Método A18, Paso 2 para dar 4-(5-(2-metoxicarbonil)piridiloxi)-1-nitrobenzoceno. Se redujo el nitrobenzoceno de acuerdo con el Método A18, Paso 3 para dar 4-(5-(2-metoxi-carbonil)piridiloxi)anilina.
- 5 La anilina se hizo reaccionar con isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo de acuerdo con el Método C1a para dar *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(2-(metoxicarbonil)-5-piridiloxi)fenil)-urea. El éster metílico se hizo reaccionar con metilamina de acuerdo con el Método D2 para proporcionar *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(2-(*N'*-metilcarbamoil)-5-piridiloxi)fenil)-urea.
- 10 Entrada 57: Se preparó *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-aminofenil)-urea de acuerdo con el Método C1d. Se acopló *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-aminofenil)-urea con isoftalato de *mono*-metilo de acuerdo con el Método D1a para proporcionar la urea.
- Entrada 58: Se preparó *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-aminofenil)-urea de acuerdo con el Método C1d.
- 15 Se acopló *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-aminofenil)-urea con isoftalato de *mono*-metilo de acuerdo con el Método D1a para proporcionar *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(3-metoxicarbonil-fenil)carboxiaminofenil)-urea. De acuerdo con el Método D2, se hizo reaccionar *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)-fenil)-*N'*-(4-(3-metoxicarbonilfenil)carboxiaminofenil)-urea con metilamina para proporcionar la metil-amida correspondiente.
- 20 Entrada 59: Se hizo reaccionar cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo con dimetilamina de acuerdo con el Método A2, Paso 3b. La 4-cloro-*N,N*-dimetil-2-piridinacarboxamida resultante se hizo reaccionar con 4-aminofenol de acuerdo con el Método A2, Paso 4 para dar 4-(2-(*N,N*-dimetilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina. De acuerdo con el Método C1a, se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 4-(2-(*N,N*-dimetilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina para proporcionar la urea.
- 25 Entrada 60: Se hizo reaccionar 4-hidroxiacetofenona con 4-fluoronitrobenzoceno de acuerdo con el Método A13, Paso 1 para dar 4-(4-acetilfenoxi)nitrobenzoceno. El nitrobenzoceno se redujo de acuerdo con el Método 13, Paso 4 para proporcionar 4-(4-acetilfenoxi)anilina, que se convirtió en la sal 4-(4-(1-(*N*-metoxi)iminometil)fenoxianilina.HCl de acuerdo con el Método A16. De acuerdo con el Método C1a, se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)
- 30 fenilo con 4-(4-acetilfenoxi)anilina para proporcionar la urea.
- Entrada 61: Se sintetizó 4-(3-carboxifenoxi)-1-nitrobenzoceno de acuerdo con el Método A13, Paso 2. Se acopló 4-(3-carboxifenoxi)-1-nitrobenzoceno con 4-(2-aminoetil)morfolina de acuerdo con el Método A13, Paso 3 para dar 4-(3-(*N*-(2-morfoliniletíl)carbamoil)fenoxi)-1-nitrobenzoceno. De acuerdo con el Método A13, Paso 4, se redujo el 4-(3-(*N*-(2-morfoliniletíl)carbamoil)fenoxi)-1-nitrobenzoceno a 4-(3-(*N*-(2-morfoliniletíl)carbamoil)fenoxi)anilina. De acuerdo con el Método C1a, se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 4-(3-(*N*-(2-morfoliniletíl)carbamoil)fenoxi)anilina para proporcionar la urea.
- 35 Entrada 62: Se sintetizó 4-(3-carboxifenoxi)-1-nitrobenzoceno de acuerdo con el Método A13, Paso 2. Se acopló 4-(3-carboxifenoxi)-1-nitrobenzoceno con 1-(2-aminoetil)piperidina de acuerdo con el Método A13, Paso 3 para dar 4-(3-(*N*-(2-piperidiletíl)carbamoil)fenoxi)-1-nitrobenzoceno. De acuerdo con el Método A13, Paso 4, se redujo el 4-(3-(*N*-(2-piperidiletíl)carbamoil)fenoxi)-1-nitrobenzoceno a 4-(3-(*N*-(2-piperidiletíl)carbamoil)fenoxi)anilina. De acuerdo con el Método C1a, se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 4-(3-(*N*-(2-piperidiletíl)carbamoil)fenoxi)anilina para proporcionar la urea.
- 40 Entrada 63: Se sintetizó 4-(3-carboxifenoxi)-1-nitrobenzoceno de acuerdo con el Método A13, Paso 2. Se acopló 4-(3-carboxifenoxi)-1-nitrobenzoceno con tetrahidrofurfurilamina de acuerdo con el Método A13, Paso 3 para dar 4-(3-(*N*-(tetrahidrofurilmetil)carbamoil)fenoxi)-1-nitrobenzoceno. De acuerdo con el Método A13, Paso 4, se redujo el 4-(3-(*N*-(tetrahidrofurilmetil)carbamoil)fenoxi)-1-nitrobenzoceno a 4-(3-(*N*-(tetrahidrofurilmetil)carbamoil)fenoxi)anilina. De acuerdo con el Método C1a, se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 4-(3-(*N*-(tetrahidrofurilmetil)carbamoil)fenoxi)anilina para proporcionar la urea.
- 50 Entrada 64: Se sintetizó 4-(3-carboxifenoxi)-1-nitrobenzoceno de acuerdo con el Método A13, Paso 2. Se acopló 4-(3-carboxifenoxi)-1-nitrobenzoceno con 2-aminometil-1-etilpirrolidina de acuerdo con el Método A13, Paso 3 para dar 4-(3-(*N*-((1-metilpirrolidinil)-metil)carbamoil)fenoxi)-1-nitrobenzoceno. De acuerdo con el Método A13, Paso 4, se redujo el 4-(3-(*N*-((1-metilpirrol-idinil)-metil)carbamoil)fenoxi)-1-nitrobenzoceno a 4-(3-(*N*-((1-metilpirrolidinil)metil)carbamoil)fenoxi)anilina. De acuerdo con el Método C1a, se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 4-(3-(*N*-((1-metilpirrolidinil)metil)carbamoil)fenoxi)anilina para proporcionar la urea.
- 55 Entrada 65: Se sintetizó 4-cloro-*N*-metilpiridinacarboxamida como se describe en el Método A2, Paso 3b. Se hizo reaccionar la cloropiridina con 4-aminotiofenol de acuerdo con el Método A2, Paso 4 para dar 4-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)feniltio)anilina. De acuerdo con el Método C1a, se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 4-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-feniltio)anilina para proporcionar la urea.
- 60 Entrada 66: Se hizo reaccionar cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo con isopropilamina de acuerdo con el Método A2, Paso 3b. Se hizo reaccionar la 4-cloro-*N*-isopropil-2-piridinacarboxamida resultante con 4-aminofenol de acuerdo con el Método A2, Paso 4 para dar 4-(2-(*N*-isopropilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina. De acuerdo con el Méto-
- 65

ES 2 272 203 T3

do C1a, se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 4-(2-(*N*-isopropilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina para proporcionar la urea.

5 Entrada 67: Se sintetizó *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-etoxicarbonilfenil)-urea de acuerdo con el Método C1e. Se saponificó *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-etoxicarbonilfenil)-urea de acuerdo con el Método D3 para dar *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-carboxifenil)-urea. Se acopló *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-carboxifenil)-urea con 3-metilcarbamoilanilina de acuerdo con el Método D1b para dar *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(3-metilcarbamoilfenil)carbamoilfenil)-urea.

10 Entrada 68: Se sintetizó 5-(4-aminofenoxi)-2-metilisoindolina-1,3-diona de acuerdo con el Método A9. De acuerdo con el Método C1a, se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 5-(4-aminofenoxi)-2-metilisoindolina-1,3-diona para proporcionar la urea.

15 Entrada 69: Se sintetizó 4-cloro-*N*-metilpiridinacarboxamida como se describe en el Método A2, Paso 3b. Se hizo reaccionar la cloropiridina con 3-aminotiofenol de acuerdo con el Método A2, Paso 4 para dar 3-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)feniltio)anilina). De acuerdo con el Método C1a, se hizo reaccionar 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 3-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)feniltio)anilina para proporcionar la urea.

20 Entrada 70: Se sintetizó 4-(2-(*N*-(2-morfolin-4-iletil)carbamoil)piridiloxi)anilina de acuerdo con el Método A10. De acuerdo con el Método C1a, se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 4-(2-(*N*-(2-morfolin-4-iletil)carbamoil)piridiloxi)anilina para proporcionar la urea.

25 Entrada 71: Se sintetizó 4-(3-(5-metoxicarbonil)piridiloxi)anilina de acuerdo con el Método A14. Se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)-2-metoxifenilo con 4-(3-(5-metoxicarbonil)piridiloxi)anilina de acuerdo con el Método C1a para proporcionar la urea. Se saponificó *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(3-(5-metoxicarbonil)piridil)oxi)fenil)-urea de acuerdo con el Método D4, Paso 1, y el ácido correspondiente se acopló con 4-(2-aminoetil)morfolina para proporcionar la amida.

30 Entrada 72: Se sintetizó 4-(3-(5-metoxicarbonil)piridiloxi)anilina de acuerdo con el Método A14. Se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 4-(3-(5-metoxicarbonil)piridiloxi)anilina de acuerdo con el Método C1a para proporcionar la urea. Se saponificó *N*-(5-(trifluorometil)-2-metoxifenil)-*N'*-(4-(3-(5-metoxicarbonil)piridil)oxi)fenil)-urea de acuerdo con el Método D4, Paso 1, y el ácido correspondiente se acopló con metilamina de acuerdo con el Método D4, Paso 2, para proporcionar la amida.

35 Entrada 73: Se sintetizó 4-(3-(5-metoxicarbonil)piridiloxi)anilina de acuerdo con el Método A14. Se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 4-(3-(5-metoxicarbonil)piridiloxi)anilina de acuerdo con el Método C1a para proporcionar la urea. Se saponificó *N*-(5-(trifluorometil)-2-metoxifenil)-*N'*-(4-(3-(5-metoxicarbonil)piridil)oxi)fenil)-urea de acuerdo con el Método D4, Paso 1, y el ácido correspondiente se acopló con *N,N*-dimetiletilenodiamina de acuerdo con el Método D4, Paso 2, para proporcionar la amida.

40 Entrada 74: Se hizo reaccionar la sal cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo.HCl con 2-hidroxietilamina de acuerdo con el Método A2, Paso 3b para formar 4-cloro-*N*-(2-triisopropilsililoxi)etilpiridina-2-carboxamida. Se hizo reaccionar la 4-cloro-*N*-(2-triisopropilsililoxi)-etilpiridina-2-carboxamida con cloruro de triisopropilsililo, seguido por 4-aminofenol de acuerdo con el Método A17 para formar 4-(4-(2-(*N*-(2-triisopropilsililoxi)-etilcarbamoil)piridiloxi)anilina). De acuerdo con el Método C1a, se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 4-(4-(2-(*N*-(2-triisopropil-sililoxi)etilcarbamoil)piridiloxi)anilina para proporcionar *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(4-(2-(*N*-(2-triisopropilsililoxi)-etilcarbamoil)piridiloxi)fenil)-urea.

50 Entrada 75: Se sintetizó 4-(3-carboxifenoxi)anilina de acuerdo con el Método A11. Se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 4-(3-(5-metoxicarbonil)piridiloxi)anilina de acuerdo con el Método C1f para proporcionar la urea, que se acopló con 3-aminopiridina de acuerdo con el Método D1c.

55 Entrada 76: Se sintetizó 4-(3-carboxifenoxi)anilina de acuerdo con el Método A11. Se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 4-(3-carboxifenoxi)anilina de acuerdo con el Método C1f para proporcionar la urea, que se acopló con *N*-(4-acetilfenil)piperazina de acuerdo con el Método D1c.

60 Entrada 77: Se sintetizó 4-(3-carboxifenoxi)anilina de acuerdo con el Método A11. Se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 4-(3-carboxifenoxi)anilina de acuerdo con el Método C1f para proporcionar la urea, que se acopló con 4-fluoroanilina de acuerdo con el Método D1c.

65 Entrada 78: Se sintetizó 4-(3-carboxifenoxi)anilina de acuerdo con el Método A11. Se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 4-(3-carboxifenoxi)anilina de acuerdo con el Método C1f para proporcionar la urea, que se acopló con 4-(dimetilamino)anilina de acuerdo con el Método D1c.

70 Entrada 79: Se sintetizó 4-(3-carboxifenoxi)anilina de acuerdo con el Método A11. Se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 4-(3-carboxifenoxi)anilina de acuerdo con el Método C1f para proporcionar la urea, que se acopló con *N*-feniletilenodiamina de acuerdo con el Método D1c.

ES 2 272 203 T3

Entrada 80: Se sintetizó 4-(3-carboxifenoxi)anilina de acuerdo con el Método A11. Se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 4-(3-carboxifenoxi)anilina de acuerdo con el Método C1f para proporcionar la urea, que se acopló con 2-metoxietilamina de acuerdo con el Método D1c.

5 Entrada 81: Se sintetizó 4-(3-carboxifenoxi)anilina de acuerdo con el Método A11. Se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 4-(3-carboxifenoxi)anilina de acuerdo con el Método C1f para proporcionar la urea, que se acopló con 5-amino-2-metoxipiridina de acuerdo con el Método D1c.

10 Entrada 82: Se sintetizó 4-(3-carboxifenoxi)anilina de acuerdo con el Método A11. Se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 4-(3-carboxifenoxi)anilina de acuerdo con el Método C1f para proporcionar la urea, que se acopló con 4-morfolinoanilina de acuerdo con el Método D1c.

15 Entrada 83: Se sintetizó 4-(3-carboxifenoxi)anilina de acuerdo con el Método A11. Se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 4-(3-carboxifenoxi)anilina de acuerdo con el Método C1f para proporcionar la urea, que se acopló con *N*-(2-piridil)piperazina de acuerdo con el Método D1c.

20 Entrada 84: Se hizo reaccionar la sal cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo.HCl con 2-hidroxi-etilamina de acuerdo con el Método A2, Paso 3b para formar 4-cloro-*N*-(2-triisopropilsililoxi)etilpiridina-2-carboxamida. Se hizo reaccionar la 4-cloro-*N*-(2-triisopropilsililoxi)-etilpiridina-2-carboxamida con cloruro de triisopropilsililo, seguido por 4-aminofenol de acuerdo con el Método A17 para formar 4-(4-(2-(*N*-(2-triisopropilsililoxi)-etilcarbamoil)piridiloxianilina. De acuerdo con el Método C1a, se hizo reaccionar isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo con 4-(4-(2-(*N*-(2-triisopropilsililoxi)etilcarbamoil)piridiloxianilina para dar *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(4-(2-(*N*-(2-triisopropilsililoxi)etilcarbamoil)piridiloxifenil)-urea. La urea se desprotegió de acuerdo con el Método D5 para proporcionar *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(4-(2-(*N*-(2-hidroxi)etilcarbamoil)piridiloxifenil)-urea.

25 Entrada 85: Se sintetizó 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina de acuerdo con el Método A2. Se convirtió 4-bromo-3-(trifluorometil)anilina en isocianato de 4-bromo-3-(trifluorometil)fenilo de acuerdo con el Método B1. De acuerdo con el Método C1a, se hizo reaccionar isocianato de 4-bromo-3-(trifluorometil)fenilo con 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina para proporcionar la urea.

30 Entrada 86: Se sintetizó 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-cloroanilina de acuerdo con el Método A6. Se convirtió 4-bromo-3-(trifluorometil)anilina en isocianato de 4-bromo-3-(trifluorometil)fenilo de acuerdo con el Método B1. De acuerdo con el Método C1a, se hizo reaccionar isocianato de 4-bromo-3-(trifluorometil)fenilo con 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-cloroanilina para proporcionar la urea.

35 Entrada 87: De acuerdo con el Método A2, Paso 4, se hizo reaccionar 4-amino-2-clorofenol con 4-cloro-*N*-metil-2-piridinacarboxamida, que se había sintetizado de acuerdo con el Método A2, Paso 3b, para dar 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-3-cloroanilina. Se convirtió 4-bromo-3-(trifluorometil)anilina en isocianato de 4-bromo-3-(trifluorometil)fenilo de acuerdo con el Método B1. De acuerdo con el Método C1a, el isocianato de 4-bromo-3-(trifluorometil)fenilo se hizo reaccionar con 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-3-cloroanilina para proporcionar la urea.

40 Entrada 88: Se hizo reaccionar cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo con etilamina de acuerdo con el Método A2, Paso 3b. La 4-cloro-*N*-etil-2-piridinacarboxamida resultante se hizo reaccionar con 4-aminofenol de acuerdo con el Método A2, Paso 4, para dar 4-(2-(*N*-etilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina. Se convirtió 4-bromo-3-(trifluorometil)anilina en isocianato de 4-bromo-3-(trifluorometil)fenilo de acuerdo con el Método B1. De acuerdo con el Método C1a, se hizo reaccionar el isocianato de 4-bromo-3-(trifluorometil)fenilo con 4-(2-(*N*-etilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina para proporcionar la urea.

50 Entrada 89: 4-Cloro-*N*-metil-2-piridinacarboxamida, que se sintetizó de acuerdo con el Método A2, Paso 3a, se hizo reaccionar con 3-aminofenol de acuerdo con el Método A2, Paso 4, para formar 3-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina. Se convirtió 4-bromo-3-(trifluorometil)anilina en isocianato de 4-bromo-3-(trifluorometil)fenilo de acuerdo con el Método B1. De acuerdo con el Método C1a, se hizo reaccionar el isocianato de 4-bromo-3-(trifluorometil)fenilo con 3-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina para proporcionar la urea.

55 Entrada 90: De acuerdo con el Método A2, Paso 4, se hizo reaccionar 5-amino-2-metilfenol con 4-cloro-*N*-metil-2-piridinacarboxamida, que se había sintetizado de acuerdo con el Método A2, Paso 3b, para dar 3-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-4-metil-anilina. Se convirtió 4-bromo-3-(trifluorometil)anilina en isocianato de 4-bromo-3-(trifluorometil)fenilo de acuerdo con el Método B1. De acuerdo con el Método C1a, se hizo reaccionar el isocianato de 4-bromo-3-(trifluorometil)fenilo con 3-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-4-metil-anilina para proporcionar la urea.

60 Entrada 91: Se hizo reaccionar cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo con dimetilamina de acuerdo con el Método A2, Paso 3b. La 4-cloro-*N,N*-dimetil-2-piridinacarboxamida resultante se hizo reaccionar con 4-aminofenol de acuerdo con el Método A2, Paso 4, para dar 4-(2-(*N,N*-dimetilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina. Se convirtió 4-bromo-3-(trifluorometil)anilina en isocianato de 4-bromo-3-(trifluorometil)fenilo de acuerdo con el Método B1. De acuerdo con el Método C1a, el isocianato de 4-bromo-3-(trifluorometil)fenilo se hizo reaccionar con 4-(2-(*N,N*-dimetilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina para proporcionar la urea.

ES 2 272 203 T3

Entrada 92: Se sintetizó 4-cloro-*N*-metilpiridinacarboxamida como se describe en el Método A2, Paso 3b. Se hizo reaccionar la cloropiridina con 4-aminotiofenol de acuerdo con el Método A2, Paso 4 para dar 4-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)feniltio)anilina. Se convirtió 4-bromo-3-(trifluorometil)anilina en isocianato de 4-bromo-3-(trifluorometil)fenilo de acuerdo con el Método B1. De acuerdo con el Método C1a, el isocianato de 4-bromo-3-(trifluorometil)fenilo se hizo reaccionar con 4-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)feniltio)anilina para proporcionar la urea.

Entrada 93: Se sintetizó 4-cloro-*N*-metilpiridinacarboxamida como se describe en el Método A2, Paso 3b. La cloropiridina se hizo reaccionar con 3-aminotiofenol de acuerdo con el Método A2, Paso 4 para dar 3-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)feniltio)anilina. Se convirtió 4-bromo-3-(trifluorometil)anilina en isocianato de 4-bromo-3-(trifluorometil)fenilo de acuerdo con el Método B1. De acuerdo con el Método C1a, se hizo reaccionar el isocianato de 4-bromo-3-(trifluorometil)fenilo con 3-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)feniltio)anilina para proporcionar la urea.

Entrada 94: Se sintetizó 4-(2-(*N*-(2-morfolin-4-iletil)carbamoil)piridiloxi)anilina de acuerdo con el Método A10. Se convirtió 4-bromo-3-(trifluorometil)anilina en isocianato de 4-bromo-3-(trifluorometil)fenilo de acuerdo con el Método B1. De acuerdo con el Método C1a, se hizo reaccionar el isocianato de 4-bromo-3-(trifluorometil)fenilo con 4-(2-(*N*-(2-morfolin-4-iletil)carbamoil)piridiloxi)anilina para proporcionar la urea.

Entrada 95: Se sintetizó 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina de acuerdo con el Método A2. Se sintetizó 4-cloro-2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina de acuerdo con el Método A7. Se convirtió la 4-cloro-2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina en isocianato de 4-cloro-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenilo de acuerdo con el Método B1. De acuerdo con el Método C1a, el isocianato de 4-cloro-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenilo se hizo reaccionar con 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina para proporcionar la urea.

Entrada 96: Se sintetizó 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-cloroanilina de acuerdo con el Método A6. Se sintetizó 4-cloro-2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina de acuerdo con el Método A7. La 4-cloro-2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina se convirtió en isocianato de 4-cloro-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenilo de acuerdo con el Método B1. De acuerdo con el Método C1a, el isocianato de 4-cloro-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenilo se hizo reaccionar con 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-cloroanilina para proporcionar la urea.

Entrada 97: De acuerdo con el Método A2, Paso 4, se hizo reaccionar 4-amino-2-clorofenol con 4-cloro-*N*-metil-2-piridinacarboxamida, que se había sintetizado de acuerdo con el Método A2, Paso 3b, para dar 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-3-cloroanilina. Se sintetizó 4-cloro-2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina de acuerdo con el Método A7. La 4-cloro-2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina se convirtió en isocianato de 4-cloro-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenilo de acuerdo con el Método B1. De acuerdo con el Método C1a, el isocianato de 4-cloro-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenilo se hizo reaccionar con 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-3-cloroanilina para proporcionar la urea.

Entrada 98: 4-Cloro-*N*-metil-2-piridinacarboxamida, que se sintetizó de acuerdo con el Método A2, Paso 3a, se hizo reaccionar con 3-aminofenol de acuerdo con el Método A2, Paso 4 para formar 3-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina. Se sintetizó 4-cloro-2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina de acuerdo con el Método A7. La 4-cloro-2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina se convirtió en isocianato de 4-cloro-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenilo de acuerdo con el Método B1. De acuerdo con el Método C1a, el isocianato de 4-cloro-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenilo se hizo reaccionar con 3-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina para proporcionar la urea.

Entrada 99: Se hizo reaccionar cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo con etilamina de acuerdo con el Método A2, Paso 3b. La 4-cloro-*N*-etil-2-piridinacarboxamida resultante se hizo reaccionar con 4-aminofenol de acuerdo con el Método A2, Paso 4, para dar 4-(2-(*N*-etilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina. Se sintetizó 4-cloro-2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina de acuerdo con el Método A7. La 4-cloro-2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina se convirtió en isocianato de 4-cloro-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenilo de acuerdo con el Método B1. De acuerdo con el Método C1a, el isocianato de 4-cloro-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenilo se hizo reaccionar con 4-(2-(*N*-etilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina para proporcionar la urea.

Entrada 100: Se hizo reaccionar cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo con dimetilamina de acuerdo con el Método A2, Paso 3b. La 4-cloro-*N,N*-dimetil-2-piridinacarboxamida resultante se hizo reaccionar con 4-aminofenol de acuerdo con el Método A2, Paso 4, para dar 4-(2-(*N,N*-dimetilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina. Se sintetizó 4-cloro-2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina de acuerdo con el Método A7. La 4-cloro-2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina se convirtió en isocianato de 4-cloro-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenilo de acuerdo con el Método B1. De acuerdo con el Método C1a, el isocianato de 4-cloro-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenilo se hizo reaccionar con 4-(2-(*N,N*-dimetilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina para proporcionar la urea.

Entrada 101: 4-Cloro-*N*-metil-2-piridinacarboxamida, que se sintetizó de acuerdo con el Método A2, Paso 3a, se hizo reaccionar con 3-aminofenol de acuerdo con el Método A2, Paso 4 para formar 3-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina. Se sintetizó 2-amino-3-metoxi-naftaleno como se describe en el Método A1. De acuerdo con el Método C3, se hizo reaccionar 2-amino-3-metoxinaftaleno con carbonato de bis(triclorometilo) seguido por 3-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina para formar la urea.

ES 2 272 203 T3

Entrada 102: Se sintetizó 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina de acuerdo con el Método A2. Se sintetizó 5-*terc*-butil-2-(2,5-dimetilpirrolil)anilina de acuerdo con el Método A4. Se hizo reaccionar la 5-*terc*-butil-2-(2,5-dimetilpirrolil)anilina con CDI seguido por 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina de acuerdo con el Método C2d para proporcionar la urea.

5

Entrada 103: Se sintetizó 4-cloro-*N*-metil-2-piridinacarboxamida de acuerdo con el Método A2, Paso 3b. Se hizo reaccionar 4-cloro-*N*-metil-2-piridinacarboxamida con 4-aminofenol de acuerdo con el método A2, Paso 4 utilizando DMAC en lugar de DMF para dar 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina. De acuerdo con el Método C2b, la reacción de 3-amino-2-metoxiquinolina con CDI seguido por 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina proporcionó bis(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)urea.

10

En las Tablas siguientes se enumeran compuestos que se han sintetizado de acuerdo con los Procedimientos Experimentales Detallados proporcionados anteriormente:

15

Tablas

Los compuestos enumerados en las Tablas 1-6 siguientes se sintetizaron de acuerdo con los métodos generales expuestos anteriormente, y los procedimientos ilustrativos más detallados se encuentran en los listados de entrada anteriores, indicándose las caracterizaciones en las tablas.

20

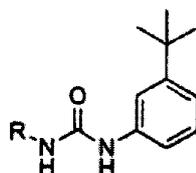
Los compuestos designados con un asterisco no son materia-objeto de la invención.

25

TABLA 1

3-terc-Butilfenil-Ureas

30



35

40

45

50

55

60

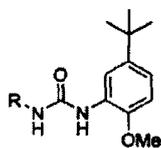
65

Entrada	R	pf (°C)	HPLC (min.)	TLC R _f	Sistema Disolvente de TLC	Espec. Masas [Fuente]	Método Sint.
1				0.22	50% EtOAc / 50% hexano	418 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A13 C3
2*				0.58	50% EtOAc / 50% hexano	403 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A13 C3
3		133-135		0.68	100% EtOAc	448 (M+H) ⁺ (FAB)	A8 C2d

ES 2 272 203 T3

TABLA 2

3-terc-Butil-2-metoxifenil-Ureas

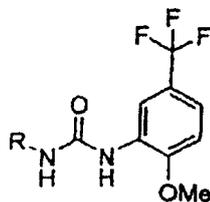


Entrada	R	pf (°C)	HPLC (min.)	TLC R _f	Sistema Disolvente de TLC	Espec. Masas [Fuente]	Método Sint.
4			5.93			448 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A13 B1 C1a
5		120-122		0.67	100% EtOAc	478 (M+H)+ (FAB)	A8 C2d
6*				0.40	50% EtOAc / 50% hexano	460 (M-H)+ (HPLC ES-MS)	A3 C2d
7*				0.79	50% EtOAc / 50% hexano	448 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A12 C2d

ES 2 272 203 T3

TABLA 3

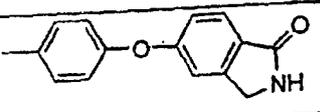
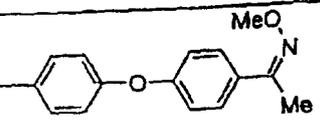
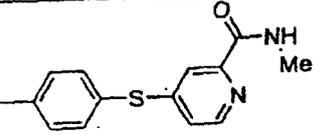
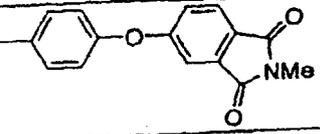
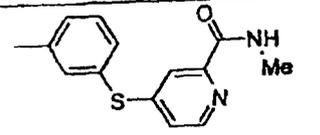
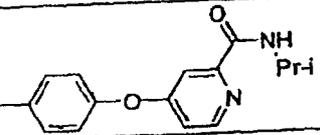
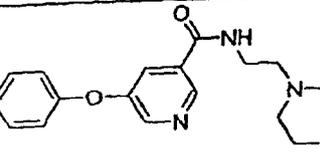
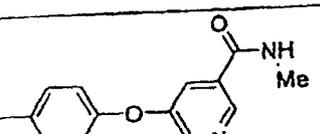
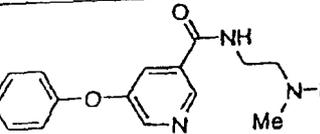
5-(Trifluorometil)-2-metoxifenil-Ureas

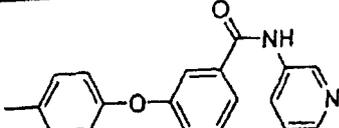
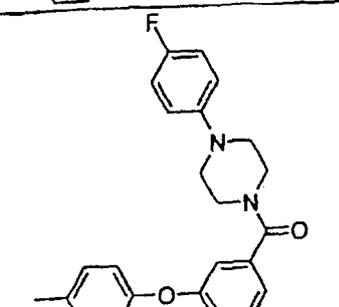
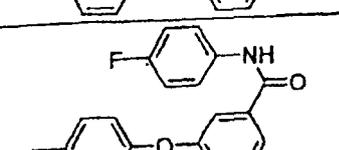
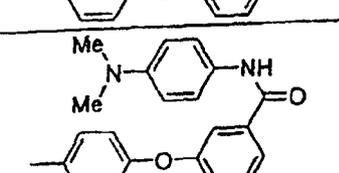
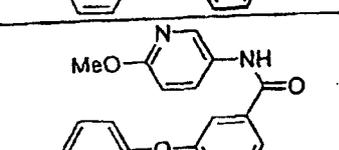
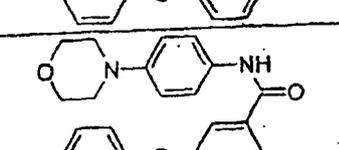
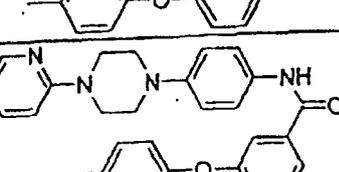


Entrada	R	pf (°C)	HPLC (min.)	TLC R _f	Sistema Disolvente TLC	Espec Masas [Fuente]	Metodo de Síntesis
8		250 (desc)				460 (M+H) ⁺ (FAB)	A13 C2a
9		206- 208		0.54	10% MeOH / 90% CH ₂ Cl 2	446 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A3 peso 2, A8 peso 4, B1, C1a
10				0.33	50% EtOAc / 50% éter pet.	445 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A13 C3
11				0.20	2% Et3N/ 98% EtOAc	461 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 C4
12				0.27	1% Et3N/ 99% EtOAc	447 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 C4
13				0.62	100% EtOAc	461 (M+H) ⁺ (FAB)	A2 C2a
14		114- 117		0.40	1% Et3N/ 99% EtOAc	447 (M+H) ⁺ (FAB)	A2 C4

15		232-235	0.54	100% EtOAc	490 (M+H) ⁺ (FAB)	A8 C2d
16		210-213	0.29	5% MeOH / 45% EtOAc / 50% éter pet	475 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A5 B1 C1c
17		187-188	0.17	50% EtOAc / 50% éter pet	495 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A6 B1 C1a
18			0.48	100% EtOAc	475 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 paso 4, B1 C1a
19		194-196	0.31	5% MeOH / 45% EtOAc / 50% éter pet	475 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a
20		214-216	0.25	5% MeOH / 45% EtOAc / 50% éter pet	495 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
21		208-210	0.30	50% EtOAc / 50% hexano	481 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A19 C2a
22		188-190	0.30	70% EtOAc / 50% hexano	447 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A15, paso 4, C1a
23			0.50	70% EtOAc / 30% hexano	472 (M+H) ⁺ (FAB)	A3 B1 C1a
24		203-205	0.13	100% EtOAc	479 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a

ES 2 272 203 T3

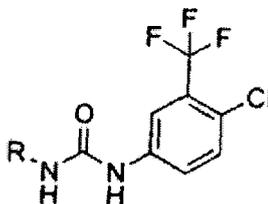
25				0.09	75% EtOAc / 25% hexano	458 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A12 C2d
26		169- 171		0.67	50% EtOAc / 50% éter pet	474 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A13 paso 1. A13 paso 4, A16, B1 C1a
27		218- 219		0.40	50% EtOAc / 50% éter pet	477 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 paso 3b, A2 paso 4, B1, C1a
28		212- 214		0.30	40% EtOAc / 60% hexano		A9 B1 C1a
29				0.33	50% EtOAc / 50% éter pet.	474 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 paso 3b, A2 paso 4, B1, C1a
30		210- 211					A2 B1 C1a
31		210- 204		0.43	10% MeOH / CH2Cl 2		A14 B1 C1a D4
32		247- 249		0.57	10% MeOH / CH2Cl 2		A14 B1 C1a D4
33		217- 219		0.07	10% MeOH / CH2Cl 2		A14 B1 C1a D4

34				0.11	70% EtOAc / 30% hexano		All B1 C1f D1c
35				0.38	70% EtOAc / 30% hexano		All B1 C1f D1c
36				0.77	70% EtOAc / 30% hexano		All B1 C1f D1c
37				0.58	70% EtOAc / 30% hexano		All B1 C1f D1c
38				0.58	70% EtOAc / 30% hexano		All B1 C1f D1c
39				0.17	70% EtOAc / 30% hexano		All B1 C1f D1c
40				0.21	70% EtOAc / 30% hexano		All B1 C1f D1c

ES 2 272 203 T3

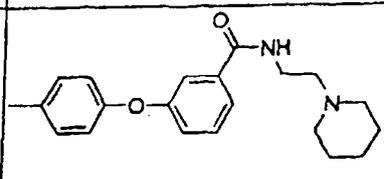
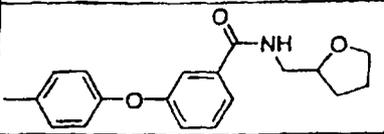
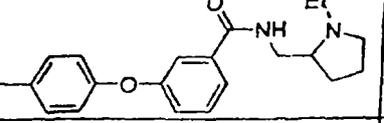
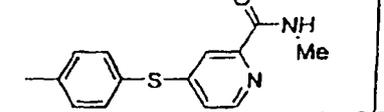
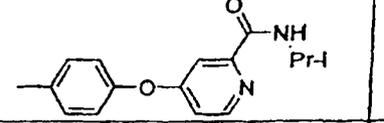
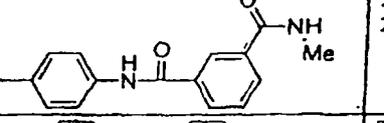
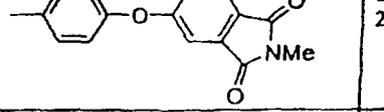
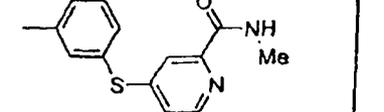
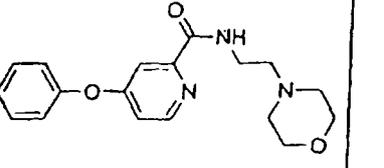
TABLA 4

3-(Trifluorometil)-4-clorofenil-Ureas



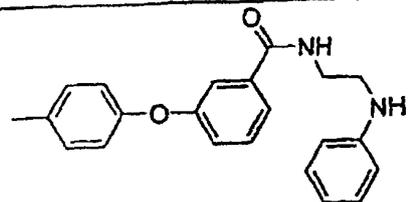
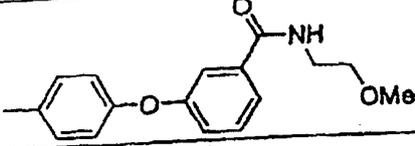
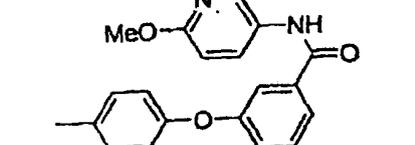
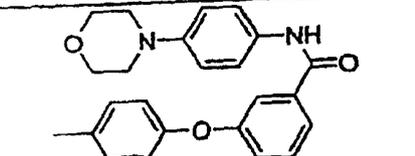
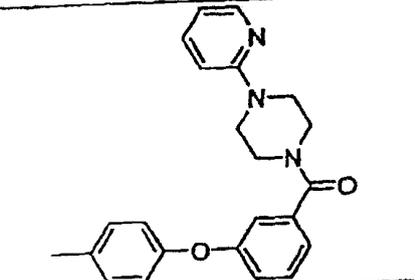
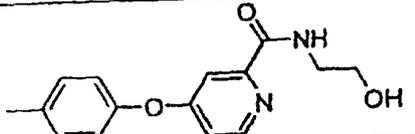
Entrada	R	pf (°C)	HPLC (min.)	TLC R _f	Sistema Disolvente TLC	Espec. Masas [Fuente]	Método de Síntesis
41		163-165		0.08	50% EtOAc/ 50% éter pet.	464 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A13 C3
42		215		0.06	50% EtOAc/ 50% éter pet.	465 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
43				0.10	50% EtOAc/ 50% éter pet.	451 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
44				0.25	30% EtOAc/ 50% éter pet.	451 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
45				0.31	30% EtOAc/ 70% éter pet.	465 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
46		176-179		0.23	40% EtOAc/ 60% hexano	476 (M+H)+ (FAB)	A3 C1a
47				0.29	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% éter pet.	478 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A5 C1c
48		206-209					A15 C1a
49		147-151		0.22	50% EtOAc/ 50% éter pet.	499 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A6 C1a
50				0.54	100% EtOAc	479 (M+H)- (HPLC ES-MS)	A2 C1a

51		187-189		0.33	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% éter pet.	479 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
52		219		0.18	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% éter pet.	499 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
53		246-248		0.30	50% EtOAc/ hexano	485 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A19, C1a
54		196-200		0.30	70% EtOAc/ 30% hexano	502 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A15 C1a
55		228-230		0.30	30% EtOAc/ 70% CH2Cl2	466 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	
56		238-245					
57		221-222		0.75	80% EtOAc/ 20% hexano	492 (M+H)+ (FAB)	C1d D1a
58		247		0.35	100% EtOAc		C1d D1a D2
59		198-200		0.09	100% EtOAc	479 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
60		158-160		0.64	50% EtOAc/ 50% éter pet.		
61		195-197		0.39	10% MeOH/ CH2Cl2 2		A13 C1a

62		170-172	0.52	10% MeOH/ CH ₂ Cl ₂ 2	A13 C1a
63		168-171	0.39	10% MeOH/ CH ₂ Cl ₂ 2	A13 C1a
64		176-177	0.35	10% MeOH/ CH ₂ Cl ₂ 2	A13 C1a
65		130-133			487 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)
66		155			A2 C1a
67		225-229	0.23	100% EtOAc	C1c D3 D1b
68		234-236	0.29	40% EtOAc/ 60% hexano	A9 C1a
69			0.48	50% EtOAc/ 50% éter pet.	481 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)
70			0.46	5% MeOH/ 95% CH ₂ Cl ₂	564 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)

ES 2 272 203 T3

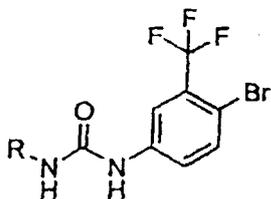
71		199-201	0.50	10% MeOH/ CH ₂ Cl ₂ 2	A14 Cl _a D4	
72		235-237	0.55	10% MeOH/ CH ₂ Cl ₂ 2	A14 Cl _a D4	
73		200-201	0.21	50% MeOH/ CH ₂ Cl ₂ 2	A14 Cl _a D4	
74		145-148				
75			0.12	70% EtOAc/ 30% hexano	527 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A11 Cl _f D1c
76			0.18	70% EtOAc/ 30% hexano		A11 Cl _f D1c
77			0.74	70% EtOAc/ 30% hexano		A11 Cl _f D1c
78			0.58	70% EtOAc/ 30% hexano		A11 Cl _f D1c

5	79				0.47	70% EtOAc/ 30% hexano	569 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
10	80				0.18	70% EtOAc/ 30% hexano	508 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
15	81				0.58	70% EtOAc/ 30% hexano	557 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
20	82				0.37	70% EtOAc/ 30% hexano	611 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
25	83				0.19	70% EtOAc/ 30% hexano		A11 C1f D1c
30	84		179- 183					A2 A17 C1a D5

ES 2 272 203 T3

TABLA 5

3-(Trifluorometil)-4-bromofenil-Ureas

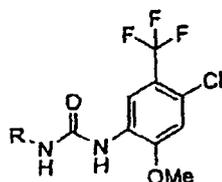


Entrada	R	pf (°C)	HPLC (min.)	TLC R _f	Sistema Disolvente TLC	Espec. Masas [Fuente]	Método de Síntesis
85		186-187		0.13	50% EtOAc / 50% éter pet.	509 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a
86		150-152		0.31	50% EtOAc / 50% éter pet.	545 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A6 B1 C1a
87		217-219		0.16	50% EtOAc / 50% éter pet.	545 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a
88		183-184		0.31	50% EtOAc / 50% éter pet.	525 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a
89				0.21	50% EtOAc / 50% éter pet.	511 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a
90				0.28	50% EtOAc / 50% éter pet.	525 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a
91		214-216		0.28	50% EtOAc / 50% éter pet.	522 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a
92				0.47	50% EtOAc / 50% éter pet.	527 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 paso 3b, A2 paso 4, B1, C1a
93				0.46	50% EtOAc / 50% éter pet.	527 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 paso 3b, A2 paso 4, B1, C1a
94		145-150		0.41	5% MeOH / 95% CH2Cl2		A10 B1 C1a

ES 2 272 203 T3

TABLA 6

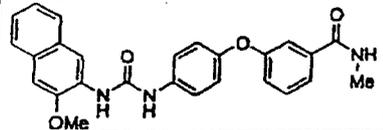
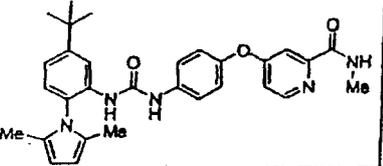
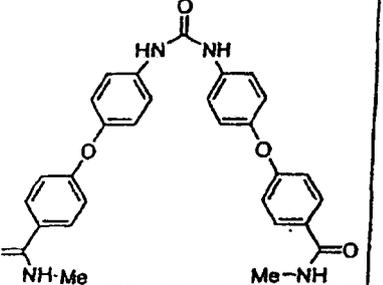
5-(Trifluorometil)-4-cloro-2-metoxifenil-Ureas



Entrada	R	pf (°C)	HPLC (min.)	TLC R _f	Sistema Disolvente TLC	Espec. Masas (Fuente)	Método de Síntesis
95		140- 144		0.29	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% éter pet.	495 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 A7 B1 C1a
96		244- 245		0.39	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% éter pet.	529 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A6 A7 B1 C1a
97		220- 221		0.25	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% éter pet.	529 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 A7 B1 C1a
98				0.27	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% éter pet.	495 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 A7 B1 C1a
99		180- 181		0.52	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% éter pet.	509 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 A7 B1 C1a
100		162- 165					A2 A7 B1 C1a

ES 2 272 203 T3

TABLA 7
Ureas adicionales

Entrada	R	pf (°C)	HPLC (min.)	TLC R _f	Sistema Disolvente TLC	Espec. Masas [Fuente]	Método de Síntesis
101		162- 165					A1 A2 C3
102				0.10	50% EtOAc/ 50% hexano	442 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 A4 C2d
103		125- 130		0.24	40% EtOAc/ 60% hexano	512 (M+H)+ (FAB)	A2 C2b

Los ejemplos que anteceden pueden repetirse con éxito similar empleando las sustancias reaccionantes y/o las condiciones de operación de esta invención descritas genérica o específicamente en sustitución de las utilizadas en los ejemplos que anteceden.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de Fórmula I:

5

A-D-B

(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

10

D es -NH-C(O)-NH-,

15

A es un resto sustituido de hasta 40 átomos de carbono de la fórmula: -L-(M-L¹)_q, donde L es un resto fenilo o piridilo sustituido o insustituido unido directamente a D, L¹ comprende un resto fenilo o piridilo sustituido, M es un grupo formador de puente que tiene al menos un átomo, q es un número entero de 1-3; y

B es un grupo fenilo sustituido o insustituido unido directamente a D, en donde L¹ está sustituido por C(O)R_x;

20

en donde R_x es NR_aR_b, y R_a y R_b son independientemente hidrógeno y un resto basado en carbono de hasta 30 átomos de carbono que contiene opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y está sustituido opcionalmente con sustituyentes basados en halógeno, hidroxilo y carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y están sustituidos opcionalmente con halógeno;

25

en donde los sustituyentes para B y L y los sustituyentes adicionales para L¹, se seleccionan del grupo constituido por C₁-C₁₀alquilo hasta C₁-C₁₀alquilo per-halosustituido, CN, OH, halógeno, C₁-C₁₀alcoxi y hasta C₁-C₁₀alcoxi per-halosustituido, y

en donde M es un grupo formador de puente seleccionado del grupo constituido por -O- o -S-;

30

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un crecimiento de células cancerosas mediado por la quinasa raf.

2. El uso de un compuesto de la reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I se selecciona del grupo constituido por:

35

a) sales básicas de ácidos orgánicos y ácidos inorgánicos seleccionados del grupo constituido por ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico (sal tosilato), ácido 1-naftalenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético y ácido mandélico; y

40

b) sales ácidas de bases orgánicas e inorgánicas que contienen cationes seleccionados del grupo constituido por cationes alcalinos, cationes alcalinotérreos, el catión amonio, cationes amonio con sustituyentes alifáticos y cationes amonio con sustituyentes aromáticos.

45

3. El uso de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el crecimiento de células cancerosas mediado por la quinasa raf es un carcinoma de pulmón, de páncreas, tiroides, vejiga o colon, leucemia mieloide o adenoma vellosa de colon.

50

55

60

65