

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 154 253**

⑮ Int. Cl.:
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- ⑯ Número de solicitud europea: **98964709 .4**
⑯ Fecha de presentación: **22.12.1998**
⑯ Número de publicación de la solicitud: **1041982**
⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **11.10.2000**

⑭

Título: **INHIBICIÓN DE LA ACTIVIDAD DE P38 CINASA USANDO UREAS HETEROCÍCLICAS SUSTITUIDAS.**

⑯ Prioridad:
22.12.1997 US 995750

⑮ Titular/es:
**BAYER HEALTHCARE LLC
555 WHITE PLAINS ROAD
TARRYTOWN, NY 10591, US**

⑯ Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.01.2012

⑮ Inventor/es:
**DUMAS, Jacques;
KHIRE, Uday;
LOWINGER, Timothy, B.;
PAULSEN, Holger;
RIEDL, Bernd;
SCOTT, William, J.;
SMITH, Roger, A.;
WOOD, Jill, E.;
HATOUM-MOKDAD, Holia;
JOHNSON, Jeffrey;
LEE, Wendy y
REDMAN, Aniko**

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.01.2012

⑮ Agente: **Lehmann Novo, Isabel**

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

Inhibición de la actividad de p38 cinasa usando ureas heterocíclicas sustituidas

Campo de la Invención

Esta invención se refiere al uso de un grupo de arilureas en el tratamiento de enfermedades mediadas por citocinas y enfermedades mediadas por enzimas proteolíticas, y a composiciones farmacéuticas para uso en tal terapia.

Antecedentes de la Invención

Dos clases de moléculas efectoras que son críticas para la progresión de la artritis reumatoide son las citocinas proinflamatorias y las proteasas que degradan tejidos. Recientemente, se ha descrito una familia de cinasas que es instrumental controlando la transcripción y traducción de los genes estructurales que codifican estas moléculas efectoras.

La familia de las proteína cinasas activadas por mitógenos (MAP) está constituida por una serie de serina/treonina cinasas dirigidas por prolina estructuralmente relacionadas que son activadas por factores de crecimiento (tales como EGF) y ésteres de forbol (ERK), o por IL-1, TNF α o estrés (p38, JNK). Las MAP cinasas son responsables de la activación de una gran diversidad de factores de transcripción y proteínas implicados en el control transcripcional de la producción de citocinas. Un par de nuevas proteína cinasas implicadas en la regulación de la síntesis de citocinas ha sido descrito recientemente por un grupo de SmithKline Beecham (Lee et al., *Nature* **1994**, 372, 739). Estas enzimas se aislaron basándose en su afinidad para unirse a una clase de compuestos, denominados CSAIDs (fármacos antiinflamatorios supresores de citocinas) por SKB. Se ha demostrado que los CSAIDs, piridinilimidazoles bíclicos, tienen actividad inhibidora de citocinas tanto *in vitro* como *in vivo*. Las enzimas aisladas, CSBP-1 y -2 (proteína de unión de CSAID 1 y 2), han sido clonadas y expresadas. Se ha dado a conocer también un homólogo murino para CSBP-2, p38 (Han et al. *Science* **1994**, 265, 808).

Estudios iniciales sugirieron que los CSAIDs funcionan interfiriendo con los sucesos de traducción de ARNm durante la biosíntesis de las citocinas. Se ha demostrado que la inhibición de p38 inhibe tanto la producción de citocinas (v.g., TNF α , IL-1, IL-6, IL-8) como la producción de enzimas proteolíticas (v.g., MMP-1, MMP-3) *in vitro* y/o *in vivo*.

Estudios clínicos han relacionado la producción y/o señalización de TNF α con un número de enfermedades que incluyen artritis reumatoide (Maini, *J. Royal Coll. Physicians, Londres* **1996**, 30, 344). Adicionalmente, los niveles excesivos de TNF α han sido implicados en una gran variedad de enfermedades inflamatorias y/o inmunomoduladoras, incluyendo fiebre reumática aguda (Yegin et al. *Lancet* **1997**, 349, 170), resorción ósea (Pacifici et al. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* **1997**, 82, 29), osteoporosis postmenopáusica (Pacifici et al. *J. Bone Mineral Res.* **1996**, 11, 1043), septicemia (Blackwell et al. *Br. J. Anaesth.* **1996**, 77, 110), septicemia por bacterias gramnegativas (Debets et al. *Prog. Clin. Biol. Res.* **1989**, 308, 463), choque séptico (Tracey et al. *Nature* **1987**, 330, 362; Girardin et al. *New England J. Med.* **1988**, 319, 397), choque endotóxico (Beutler et al. *Science* **1985**, 229, 869; Ashkenasi et al. *Proc. Nat'l. Acad. Sci., USA* **1991**, 88, 10535), síndrome de choque tóxico (Saha et al. *J. Immunol.* **1996**, 157, 3869; Lina et al. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **1996**, 13, 81), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (Anon. *Crit. Care Med.* **1992**, 20, 864), enfermedades inflamatorias del intestino (Stokkers et al. *J. Inflamm.* **1995-6**, 47, 97), incluyendo la enfermedad de Crohn (van Deventer et al. *Aliment. Pharmacol. Therapeu.* **1996**, 10 (Supl. 2), 107; van Dullemen et al. *Gastroenterology* **1995**, 109, 129) y colitis ulcerosa (Masuda et al. *J. Clin. Lab. Immunol.* **1995**, 46, 111), reacciones de Jarisch-Herxheimer (Fekade et al. *New England J. Med.* **1996**, 335, 311), asma (Amrani et al. *Rev. Malad. Respir.* **1996**, 13, 539), síndrome disneico del adulto (Roten et al. *Am. Rev. Respir. Dis.* **1991**, 143, 590; Suter et al. *Am. Rev. Respir. Dis.* **1992**, 145, 1016), enfermedades fibróticas pulmonares agudas (Pan et al. *Pathol. Int.* **1996**, 46, 91), sarcoidosis pulmonar (Ishioka et al. *Sarcoidosis Vasculitis Diffuse Lung Dis.* **1996**, 13, 139), enfermedades alérgicas respiratorias (Casale et al. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **1996**, 15, 35), silicosis (Gossart et al. *J. Immunol.* **1996**, 156, 1540; Vanhee et al. *Eur. Respir. J.* **1995**, 8, 834), pneumoconiosis de los mineros del carbón (Born et al. *Am. Rev. Respir. Dis.* **1988**, 138, 1589), lesión alveolar (Horinouchi et al. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **1996**, 14, 1044), insuficiencia hepática (Gantner et al. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **1997**, 280, 53), enfermedad hepática durante inflamación aguda (Kim et al. *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, 1402), hepatitis alcohólica grave (Bird et al. *Ann. Intern. Med.* **1990**, 111, 917), malaria (Grau et al. *Immunol. Rev.* **1989**, 112, 49; Taverne et al. *Parasitol. Today* **1996**, 12, 290), incluyendo malaria por *Plasmodium falciparum* (Perlmann et al. *Infect. Immun.* **1997**, 65, 116) y malaria cerebral (Rudin et al. *Am. J. Pathol.* **1997**, 150, 257), diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM; Stephens et al. *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, 971; Ofei et al. *Diabetes* **1996**, 45, 881), insuficiencia cardiaca congestiva (Doyama et al. *Int. J. Cardiol.* **1996**, 54, 217; McMurray et al. *Br. Heart J.* **1991**, 66, 356), lesión tras enfermedad cardiaca (Malkiel et al. *Mol. Med. Today* **1996**, 2, 336), aterosclerosis (Parums et al. *J. Pathol.* **1996**, 179, A46), enfermedad de Alzheimer (Fagarasan et al. *Brain Res.* **1996**, 723, 241; Aisen et al. *Gerontology* **1997**, 43, 143), encefalitis aguda (Ichiyama et al. *J. Neurol.* **1996**, 243, 457), lesión cerebral (Cannon et al. *Crit. Care Med.* **1992**, 20, 1414; Hansbrough et al. *Surg. Clin. N. Am.* **1987**, 67, 69; Marano et al. *Surg. Gynecol. Obstetr.* **1990**, 170, 32), esclerosis múltiple (M.S.; Coyle. *Adv. Neuroimmunol.* **1996**, 6, 143; Matusevicius et al. *J. Neuroimmunol.* **1996**, 66, 115), incluyendo desmielinización y pérdida de oligodendrocitos en esclerosis múltiple (Brosnan et al. *Brain Pathol.* **1996**, 6, 243), cáncer avanzado (MucWierzgon et al. *J. Biol. Regulators Homeostatic Agents* **1996**, 10, 25), enfermedades malignas linfoides (Levy et al. *Crit. Rev. Immunol.* **1996**, 16, 31), pancreatitis (Exley et al. *Gut* **1992**,

33, 1126), incluyendo complicaciones sistémicas en pancreatitis aguda (McKay et al. *Br. J. Surg.* **1996**, 83, 919), curación alterada de heridas en inflamación, infección y cáncer (Buck et al. *Am. J. Pathol.* **1996**, 149, 195), síndromes mielodisplásicos (Raza et al. *Int. J. Hematol.* **1996**, 63, 265), lupus eritematoso sistémico (Maury et al. *Arthritis Rheum.* **1989**, 32, 146), cirrosis biliar (Miller et al. *Am. J. Gasteroenterol.* **1992**, 87, 465), necrosis intestinal (Sun et al. *J. Clin. Invest.* **1988**, 81, 1328), psoriasis (Christophers. *Austr. J. Dermatol.* **1996**, 37, S4), lesión por radiación (Redlich et al. *J. Immunol.* **1996**, 157, 1705), y toxicidad tras administración de anticuerpos monoclonales tales como OKT3 (Brod et al. *Neurology* **1996**, 46, 1633). Los niveles de TNF α han sido relacionados también con las reacciones de rechazo inverso (Piguet et al. *Immunol. Ser.* **1992**, 56, 409), incluyendo lesión de reperfusión por isquemia (Colletti et al. *J. Clin. Invest.* **1989**, 85, 1333) y rechazos de aloinjertos, incluyendo los de riñón (Maury et al. *J. Exp. Med.* **1987**, 166, 1132), hígado (Imagawa et al. *Transplantation* **1990**, 50, 219), corazón (Bolling et al. *Transplantation* **1992**, 53, 283), y piel (Stevens et al. *Transplant. Proc.* **1990**, 22, 1924), rechazo de aloinjertos de pulmón (Grossman et al. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* **1989**, 9, 153), incluyendo rechazo crónico de aloinjertos de pulmón (bronquitis obliterante; LoCicero et al. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **1990**, 99, 1059), así como complicaciones debidas a sustitución total de la cadera (Cirino et al. *Life Sci.* **1996**, 59, 86). TNF α ha sido relacionado también con enfermedades infecciosas (revisión: Beutler et al. *Crit. Care Med.* **1993**, 21, 5423; Degre. *Biotherapy* **1996**, 8, 219), incluyendo tuberculosis (Rook et al. *Med. Malad. Infect.* **1996**, 26, 204), infección por Helicobacter pylori durante la enfermedad de úlcera péptica (Beales et al. *Gastroenterology* **1997**, 112, 136), enfermedad de Chaga resultante de la infección por Trypanosoma cruzi (Chandrasekar et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1996**, 223, 365), efectos de la toxina similar a Shiga que resulta de la infección por *E. coli* (Harel et al. *J. Clin. Invest.* **1992**, 56, 40), los efectos de la enterotoxina A que resulta de la infección por *Staphylococcus* (Fischer et al. *J. Immunol.* **1990**, 144, 4663), infección meningocócica (Waage et al. *Lancet* **1987**, 355; Ossege et al. *J. Neurolog. Sci.* **1996**, 144, 1), e infecciones por *Borrelia burgdorferi* (Brandt et al. *Infect. Immunol.* **1990**, 58, 983), *Treponema pallidum* (Chamberlin et al. *Infect. Immunol.* **1989**, 57, 2872), citomegalovirus (CMV; Geist et al. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **1997**, 16, 31), virus de la gripe (Beutler et al. *Clin. Res.* **1986**, 34, 491a), virus de Sendai (Goldfield et al. *Proc. Nat'l. Acad. Sci., USA* **1989**, 87, 1490), virus de la encefalomielitis de Theiler (Sierra et al. *Immunology* **1993**, 78, 399), y el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV; Poli. *Proc. Nat'l. Acad. Sci., USA* **1990**, 87, 782; Vyakaram et al. *AIDS* **1990**, 4, 21, Badley et al. *J. Exp. Med.* **1997**, 185, 55).

Dado que la inhibición de p38 conduce a la inhibición de la producción de TNF α , los inhibidores de p38 serán útiles en el tratamiento de las enfermedades anteriormente enumeradas.

Se cree que un número de enfermedades están mediadas por actividad excesiva o indeseada de metaloproteasas destructoras de la matriz (MMP) o por un desequilibrio en la relación de las MMPs a los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMPs). Estas enfermedades incluyen osteoartritis (Woessner et al. *J. Biol. Chem.* **1984**, 259, 3633), artritis reumatoide (Mullins et al. *Biochim. Biophys. Acta* **1983**, 695, 117; Woolley et al. *Arthritis Rheum.* **1997**, 20, 1231; Gravallese et al. *Arthritis Rheum.* **1991**, 34, 1076), artritis séptica (Williams et al. *Arthritis Rheum.* **1990**, 33, 533), metástasis de tumores (Reich et al. *Cancer Res.* **1988**, 48, 3307; Matrisian et al. *Proc. Nat'l. Acad. Sci., USA* **1986**, 83, 9413), enfermedades periodontales (Overall et al. *J. Periodontal Res.* **1987**, 22, 81), ulceración de la córnea (Burns et al. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **1989**, 30, 1569), proteinuria (Baricos et al. *Biochem. J.* **1988**, 254, 609), trombosis coronaria debida a rotura de la placa aterosclerótica (Henney et al. *Proc. Nat'l. Acad. Sci., USA* **1991**, 88, 8154), enfermedad aneurísmica aórtica (Vine et al. *Clin. Sci.* **1991**, 81, 233), control de la natalidad (Woessner et al. *Steroids* **1989**, 54, 491), epidermolisis bulosa distrófica (Kronberger et al. *J. Invest. Dermatol.* **1982**, 79, 208), pérdida degenerativa de cartílago tras lesión traumática de articulaciones, osteopenias mediadas por actividad de MMP, enfermedad de la articulación temporo-mandibular, y enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso (Chantry et al. *J. Neurochem.* **1988**, 50, 688).

Dado que la inhibición de p38 conduce a la inhibición de la producción de MMP, los inhibidores de p38 serán útiles en el tratamiento de las enfermedades anteriormente enumeradas.

Los inhibidores de p38 son activos en modelos animales de producción de TNF α , incluyendo un modelo de lipopolisacárido (LPS) murino de producción de TNF α . Los inhibidores de p38 son activos en un número de modelos animales estándar de enfermedades inflamatorias, incluyendo edema inducido por carragenano en la pata de la rata, edema inducido por ácido araquidónico en la pata de la rata, peritonitis inducida por ácido araquidónico en el ratón, resorción de huesos largos en la rata fetal, artritis murina inducida por colágeno tipo II, y artritis inducida por adyuvante de Freund en la rata. De este modo, los inhibidores de p38 serán útiles tratando enfermedades mediadas por una o más de las citocinas y/o enzimas proteolíticas mencionadas anteriormente.

La necesidad de nuevas terapias es especialmente importante en el caso de las enfermedades artríticas. El efecto incapacitante primario de la osteoartritis, artritis reumatoide y artritis séptica es la pérdida progresiva de cartílago articular y, de ese modo, de la función normal de la articulación. Ningún agente farmacéutico comercializado es capaz de prevenir o ralentizar esta pérdida de cartílago, aunque se han administrado fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) para controlar el dolor y el hinchamiento. El resultado final de estas enfermedades es la pérdida total de la función de la articulación, que puede tratarse únicamente por cirugía de sustitución de la articulación. Los inhibidores de p38 detendrán o invertirán la progresión de la pérdida de cartílago, y obviarán o retardarán la intervención quirúrgica.

5 Han aparecido varias patentes que reivindican poliarilimidazoles y/o compuestos que contienen poliarilimidazoles como inhibidores de p38 (por ejemplo, Lee et al. documento WO 95/07922, Adams et al. WO 95/02591; Adams et al. WO 95/13067; Adams et al. WO 95/31451). Se ha dado a conocer que los arilimidazoles se complejan con la forma férrica del citocromo P450_{cam} (Harris et al. *Mol. Eng.* **1995**, 5, 143, y las referencias citadas allí), causando preocupación de que estos compuestos puedan presentar toxicidad relacionada con la estructura (Howard-Martin et al. *Toxicol. Pathol.* **1987**, 15, 339). El documento US 5.162.360 describe ureas y tioureas sustituidas N-arilo sustituido-N'-heterocíclicas, que son útiles para tratar hipercolesterolemia y arterosclerosis. Además, el documento WO 99/23091 A1 describe compuestos heterocíclicos aromáticos como agentes antiinflamatorios que inhiben la producción de citocinas implicadas en la inmunorregulación e inflamación, tal como la producción de interleucina-1 y factor de necrosis tumoral.

10

Por lo tanto, persiste la necesidad de inhibidores de p38 mejorados.

Sumario de la Invención

15 Esta invención proporciona compuestos, descritos generalmente como arilureas, incluyendo análogos tanto arílicos como heteroarílicos, que inhiben los sucesos mediados por p38 y de este modo inhiben la producción de citocinas (tales como TNF α , IL-1 e IL-8) y enzimas proteolíticas (tales como MMP-1 y MMP-3). La invención proporciona también un medicamento para tratar un estado de enfermedad mediado por citocinas en seres humanos o mamíferos, en el que la citocina es una cuya producción se ve afectada por p38. Ejemplos de tales citocinas incluyen, pero sin limitarse a, TNF α , IL-1 e IL-8. La invención proporciona también un medicamento para tratar un estado de enfermedad mediado por proteasas en seres humanos o mamíferos, en el que la proteasa es una cuya producción se ve afectada por p38. Los ejemplos de tales proteasas incluyen colagenasa (MMP-1) y estromelisina (MMP-3).

20

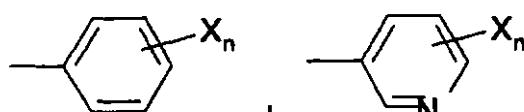
25 En consecuencia, estos compuestos son agentes terapéuticos útiles para enfermedades inflamatorias y/o inmunomoduladoras agudas y crónicas tales como artritis reumatoide, osteoartritis, artritis séptica, fiebre reumática, resorción ósea, osteoporosis postmenopáusica, septicemia, septicemia por bacterias gramnegativas, choque séptico, choque endotóxico, síndrome de choque tóxico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, enfermedades intestinales inflamatorias, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, reacciones de Jarisch-Herxheimer, asma, síndrome disneico del adulto, enfermedades fibróticas pulmonares agudas, sarcoidosis pulmonar, enfermedades alérgicas respiratorias, silicosis, pneumoconiosis de los mineros del carbón, lesión alveolar, insuficiencia hepática, enfermedad hepática durante inflamación aguda, hepatitis alcohólica grave, malaria, incluyendo malaria por *Plasmodium falciparum* y malaria cerebral, diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM), insuficiencia cardíaca congestiva, lesión tras enfermedad cardíaca, atherosclerosis, enfermedad de Alzheimer, encefalitis aguda, lesión cerebral, esclerosis múltiple, incluyendo desmielinización y pérdida de oligodendrocitos en esclerosis múltiple, cáncer avanzado, enfermedades malignas linfoides, metástasis de tumores, 30 pancreatitis, incluyendo complicaciones sistémicas en pancreatitis aguda, curación alterada de heridas en infección, inflamación y cáncer, enfermedades periodontales, ulceración de la córnea, proteinuria, síndromes mielodisplásicos, lupus eritematoso sistémico, cirrosis biliar, necrosis intestinal, psoriasis, lesión por radiación, toxicidad tras la administración de anticuerpos monoclonales tales como OKT3, reacciones de rechazo inverso, incluyendo lesión de reperfusión por isquemia y rechazos de aloinjertos, incluyendo rechazos de aloinjertos de riñón, hígado, corazón y piel, rechazo de aloinjertos de pulmón, incluyendo rechazo crónico de aloinjertos de pulmón (bronquitis obliterante), 35 así como complicaciones debidas a sustitución total de la cadera, y enfermedades infecciosas, incluyendo tuberculosis, infección por *Helicobacter pylori* durante la enfermedad de úlcera péptica, enfermedad de Chaga resultante de la infección por *Trypanosoma cruzi*, efectos de la toxina similar a Shiga resultante de la infección por *E. coli*, efectos de la enterotoxina A resultante de la infección por *Staphylococcus*, infección meningocócica, 40 infecciones por *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, *citomegalovirus*, virus de la gripe, virus de la encefalomielitis de Theiler, y el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

45

En consecuencia, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I



en la que B se selecciona del grupo que consiste en



50 que está no sustituido o sustituido con halógeno, hasta perhalosustitución, y

en el que $n = 0-3$ y cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-CN$, $-CO_2R^5$, $-C(O)NR^5R^5$, $-C(O)R^5$, $-NO_2$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^5$, alquilo de C_1-C_{10} , alquenilo de C_{2-10} , alcoxi de C_{1-10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo de C_6-C_{14} , alquilarilo de C_7-C_{24} , heteroarilo de C_3-C_{13} , alquilheteroarilo de C_4-C_{23} , y alquilo de C_1-C_{10} sustituido, alquenilo de C_{2-10} sustituido, alcoxi de C_{1-10} sustituido, cicloalquilo de C_3-C_{10} sustituido, alquilheteroarilo de C_4-C_{23} sustituido y $-Y-Ar$;

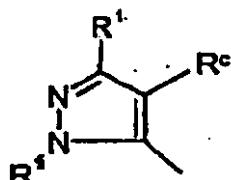
en el que si X es un grupo sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en $-CN$, $-CO_2R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^5R^5$, NO_2 , $-NR^5C(O)R^5$, $-NR^5C(O)OR^5$ y halógeno hasta perhalosustitución;

en los que R^5 y R^{5i} se seleccionan independientemente de H , alquilo de C_1-C_{10} , alquenilo de C_{2-10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo de C_6-C_{14} , heteroarilo de C_3-C_{13} , alquilarilo de C_7-C_{24} , alquilheteroarilo de C_4-C_{23} , alquilo de C_1-C_{10} hasta perhalosustituido, alquenilo de C_{2-10} hasta perhalosustituido, cicloalquilo de C_3-C_{10} hasta perhalosustituido, arilo de C_6-C_{14} y heteroarilo de C_3-C_{13} hasta perhalosustituido,

en los que Y es $-O-$, o $-S-$, y

Ar es una estructura aromática de 5-10 miembros que tiene 0-4 miembros del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está no sustituida o sustituida con halógeno hasta perhalo y está opcionalmente sustituida con Z_{n1} , en la que $n1$ es 0 a 3, y cada Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-CN$, $-CO_2R^5$, $-C(O)R^5$, $=O$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NR^5R^5$, $-C(O)NR^5R^5$, $-CO_2R^5$, $-NO_2$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^5$, alquilo de C_1-C_{10} , alcoxi de C_1-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo de C_6-C_{14} , heteroarilo de C_3-C_{13} , alquilarilo de C_7-C_{24} , alquilheteroarilo C_4-C_{23} , alquilo de C_1-C_{10} sustituido, cicloalquilo de C_3-C_{10} sustituido, alquilarilo de C_7-C_{24} sustituido y alquilheteroarilo de C_4-C_{23} sustituido; en la que si Z es un grupo sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en $-CN$, $-CO_2R^5$, $-C(O)NR^5R^5$, $=O$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^5$, $-NR^5C(O)R^5$, $-NR^5C(O)OR^5$, alquilo de C_1-C_{10} , alcoxi de C_1-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heteroarilo de C_3-C_{10} , arilo de C_6-C_{14} , alquilheteroarilo de C_4-C_{24} y alquilarilo de C_7-C_{24} , y

A es



25

en la que

R^1 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C_3-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heteroarilo de C_1-C_{13} , arilo de C_6-C_{14} , alquilarilo de C_7-C_{24} , alquilo de C_1-C_{10} hasta perhalosustituido, cicloalquilo de C_3-C_{10} hasta perhalosustituido, heteroarilo de C_1-C_{13} hasta perhalosustituido, arilo de C_6-C_{14} hasta perhalosustituido, y alquilarilo de C_7-C_{24} hasta perhalosustituido;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en H , $-C(O)R^4$, $-CO_2R^4$, $-C(O)NR^3R^3$, alquilo de C_1-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , alquilarilo de C_7-C_{24} , alquilheteroarilo de C_4-C_{23} , alquilo de C_1-C_{10} sustituido, cicloalquilo de C_3-C_{10} sustituido, alquilarilo de C_7-C_{24} sustituido y alquilheteroarilo de C_4-C_{23} sustituido,

35 cuando R^2 es un grupo sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en $-CN$, $-CO_2R^4$, $-C(O)NR^3R^3$, $-NO_2$, $-OR^4$, $-SR^4$, y halógeno hasta perhalosustitución,

en la que R^3 y R^{3i} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H , $-OR^4$, $-SR^4$, $-NR^4R^4$, $-C(O)R^4$, $-CO_2R^4$, $-C(O)NR^4R^4$, alquilo de C_1-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo de C_6-C_{14} , heteroarilo de C_3-C_{13} , alquilarilo de C_7-C_{24} , alquilheteroarilo de C_4-C_{23} , alquilo de C_1-C_{10} hasta perhalosustituido, cicloalquilo de C_3-C_{10} hasta perhalosustituido, arilo de C_6-C_{14} hasta perhalosustituido y heteroarilo de C_3-C_{13} hasta perhalosustituido; y

40 en la que R^4 y R^{4i} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H , alquilo de C_1-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo de C_6-C_{14} , heteroarilo de C_3-C_{13} , alquilarilo de C_7-C_{24} , alquilheteroarilo de C_4-C_{23} , alquilo de C_1-C_{10} hasta perhalosustituido, cicloalquilo de C_3-C_{10} hasta perhalosustituido, arilo de C_6-C_{14} hasta perhalosustituido y heteroarilo de C_3-C_{13} hasta perhalosustituido, y

45 R^c es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_1-C_{10} , alquilo de C_1-C_{10} hasta perhalosustituido, o se combina con R^1 y los átomos de carbono anulares a los que están unidos R^1 y R^c para formar un anillo cicloalquílico, arílico o heteroarílico de 5 ó 6 miembros con 0-2 miembros seleccionados de O, N y S, y sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por p38 distinta de cáncer, en la que la enfermedad es una enfermedad inflamatoria o inmunomoduladora.

El resto arílico o heteroarílico de B contiene estructuras cíclicas separadas. Los sustituyentes para estos restos arílicos o heteroarílicos pueden variar ampliamente, e incluyen halógeno, hidrógeno, hidrosulfuro, ciano, nitrógeno, aminas y diversos restos a base de carbono, incluyendo aquellos que contienen uno o más de azufre, nitrógeno, oxígeno y/o halógeno y se explican más particularmente más abajo.

5 Los ejemplos de estructuras de anillos aromáticos adecuadas incluyen fenilo, piridinilo, naftilo, pirimidinilo, benzotiazolilo, quinolina, isoquinolina, ftalimidinilo y combinaciones de los mismos, tales como éter difenílico (feniloxifenilo), tioéter difenílico (feniltiofenilo), difenilamina (fenilaminofenilo), éter fenilpiridinílico (piridinoloxifenilo), piridinilmetylfenilo, tioéter fenilpiridinílico (piridiniltiofenilo), éter fenilbenzotiazolílico (benzotiazoloxifenilo), tioéter fenilbenzotiazolílico (benzotiazoliltiofenilo), éter fenilpirimidinílico, tioéter fenilquinolínico, éter fenilnaftílico, éter 10 piridinilnaftílico, tioéter piridinilnaftílico y feniltalimidilmetilo.

15 Los ejemplos de grupos heteroarílicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, anillos o sistemas anulares aromáticos de 5-12 átomos de carbono que contienen 1-3 anillos, al menos uno de los cuales es aromático, en los que uno o más, por ejemplo 1-4 átomos de carbono, en uno o más de los anillos se pueden sustituir por átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre. Cada anillo tiene típicamente 3-7 átomos. Por ejemplo, B puede ser 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 2- o 4-triazinilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-1,3,4-20 tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-2H-tiopiranilo, 2-, 3- o 4-4H-tiopiranilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzofurilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotienilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benz-1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-isoquinolinilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 9-carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-acridinilo, o 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, o adicionalmente fenilo, 2- o 3-tienilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 3-pirrilo, 3-pirazolilo, 2-tiazolilo o 5-tiazolilo, etc., opcionalmente sustituidos. Por ejemplo, B puede ser 4-metil-fenilo, 5-metil-2-tienilo, 4-metil-2-tienilo, 1-metil-3-pirrilo, 1-metil-3-pirazolilo, 5-metil-2-tiazolilo o 5-metil-1,2,4-tiadiazol-2-ilo.

25 Los grupos alquilo y porciones alquílicas de grupos adecuados, por ejemplo alcoxi, incluyen en toda la memoria metilo, etilo, propilo, butilo, incluyendo todos los isómeros ramificados y de cadena lineal tales como isopropilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo.

30 Los grupos arilo adecuados incluyen, por ejemplo, fenilo y 1- y 2-naftilo.

Los grupos cicloalquilo adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo. El término "cicloalquilo", tal como se usa aquí, se refiere a estructuras cíclicas con o sin sustituyentes alquílicos, de manera que, por ejemplo, "cicloalquilo de C₄" incluye grupos ciclopropilo así como grupos ciclobutilo sustituidos con metilo. El término "cicloalquilo" también incluye grupos heterocíclicos saturados.

35 Los halógenos adecuados incluyen F, Cl, Br, y/o I, siendo posible desde uno hasta persustitución (es decir, todos los átomos de H en el grupo se sustituyen por átomo de halógeno), siendo también posible la sustitución mixta de tipos de átomos de halógeno en un resto dado.

40 Como se indica anteriormente, estos sistemas anulares pueden estar no sustituidos o sustituidos con sustituyentes tales como halógeno hasta perhalosustitución. Otros sustituyentes adecuados para los restos de B incluyen alquilo, alcoxi, carboxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, ciano, hidroxi y amina. Estos otros sustituyentes, generalmente denominados aquí como X, incluyen -CN, -CO₂R⁵, -C(O)NR⁵R⁵, -C(O)R⁵, -NO₂, -OR⁵, -SR⁵, -NR⁵R⁵, -NR⁵C(O)OR⁵, -NR⁵C(O)R⁵, alquilo de C₁-C₁₀, alquenilo de C₂-C₁₀, alcoxi de C₁-C₁₀, cicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo de C₆-C₁₄, alquilarilo de C₇-C₂₄, heteroarilo de C₃-C₁₃, alquilheteroarilo de C₄-C₂₃, alquilo de C₁-C₁₀ sustituido, alquenilo de C₂-C₁₀ sustituido, alquilarilo de C₇-C₂₄, alquilo de C₁-C₁₀ sustituido, alcoxi de C₁-C₁₀ sustituido, cicloalquilo de C₃-C₁₀ sustituido, alquilarilo de C₄-C₂₃ sustituido y -Y-Ar.

45 Cuando un sustituyente X es un grupo sustituido, está preferiblemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -CN, -CO₂R⁵, -C(O)R⁵, -C(O)NR⁵R⁵, -C(O)R⁵, -OR⁵, -SR⁵, -NR⁵R⁵, -NO₂, -NR⁵C(O)R⁵, -NR⁵C(O)OR⁵ y halógeno hasta perhalosustitución.

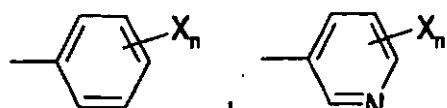
50 Los restos R⁵ y R⁵ se seleccionan de forma preferida independientemente de H, alquilo de C₁-C₁₀, alquenilo de C₂-C₁₀, cicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo de C₆-C₁₄, heteroarilo de C₃-C₁₃, alquilarilo de C₇-C₂₄, alquilheteroarilo de C₄-C₂₃, alquilo de C₁-C₁₀ hasta perhalosustituido, alquenilo de C₂-C₁₀ hasta perhalosustituido, cicloalquilo de C₃-C₁₀ hasta perhalosustituido, arilo de C₆-C₁₄ hasta perhalosustituido y heteroarilo de C₁-C₁₃ hasta perhalosustituido.

El grupo formador de puentes Y es preferiblemente -O- o -S-.

55 El resto Ar es preferiblemente una estructura aromática de 5-10 miembros que contiene 0-4 miembros del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está no sustituida o sustituida con halógeno hasta perhalosustitución y opcionalmente sustituida con Z_{n1}, en el que n1 es 0 a 3.

5 Cada sustituyente Z se selecciona de forma preferida independientemente del grupo que consiste en -CN, -CO₂R⁵, =O, -C(O)NR⁵R⁵, -C(O)-NR⁵, -NO₂, -OR⁵, -SR⁵, -NR⁵R⁵, -NR⁵C(O)OR⁵, -C(O)R⁵, -NR⁵C(O)R⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, alquilo de C₁-C₁₀, alcoxi de C₁-C₁₀, cicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo de C₆-C₁₄, heteroarilo de C₃-C₁₃, alquilarilo de C₇-C₂₄, alquilheteroarilo de C₄-C₂₃, alquilo de C₁-C₁₀ sustituido, cicloalquilo de C₃-C₁₀ sustituido, alquilarilo de C₇-C₂₄ sustituido y alquilheteroarilo de C₄-C₂₃ sustituido. Si Z es un grupo sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -CN, -CO₂R⁵, -C(O)NR⁵R⁵, =O, -OR⁵, -SR⁵, -NO₂, -NR⁵R⁵, -NR⁵C(O)OR⁵, -NR⁵C(O)R⁵, alquilo de C₁-C₁₀, alcoxi de C₁-C₁₀, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heteroarilo de C₁-C₁₀, arilo de C₆-C₁₄, alquilheteroarilo de C₄-C₂₄ y alquilarilo de C₇-C₂₄.

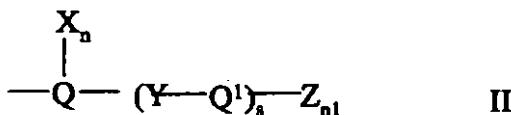
Los restos arilo y heteroarilo de B de la Fórmula I se seleccionan del grupo que consiste en



10

que está no sustituido o sustituido con halógeno, hasta perhalosustitución. X es como se define anteriormente, y n = 0-3.

Los restos arilo y heteroarilo de B son más preferiblemente de la fórmula II:



15

en la que Y se selecciona del grupo que consiste en -O- o -S-.

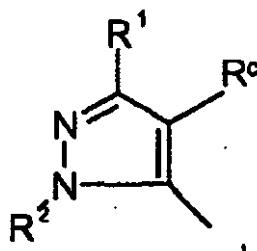
Q es fenilo o 3-piridinilo, no sustituido o sustituido con halógeno, hasta perhalosustitución, y Q¹ es una estructura aromática mono- o bicíclica de 3 a 10 átomos de carbono y 0-4 miembros del grupo que consiste en N, O y S, no sustituido o sustituido con halógeno hasta perhalosustitución. X, Z, n y n1 son como se definen anteriormente, y s = 0 o 1.

20

En realizaciones preferidas, Q es fenilo o 3-piridinilo, no sustituido o sustituido con halógeno, hasta perhalosustitución, y Q¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridinilo, naftilo, pirimidinilo, quinolina, isoquinolina, imidazol y benzotiazolilo, no sustituido o sustituido con halógeno, hasta perhalosustitución, o -Y-Q¹ es ftalimidinilo no sustituido o sustituido con halógeno hasta perhalosustitución. Z y X se seleccionan de manera preferida independientemente del grupo que consiste en -R⁶, -OR⁶ y -NHR⁷, en los que R⁶ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₁₀ o cicloalquilo de C₃-C₁₀, y R⁷ se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₃-C₁₀, cicloalquilo de C₃-C₆ y arilo de C₆-C₁₀, en los que R⁶ y R⁷ pueden estar sustituidos con halógeno o hasta perhalosustitución.

25

El resto heteroarilo de A de fórmula I se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en:



30

El sustituyente R¹ se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₃-C₁₀, heteroarilo de C₁-C₁₃, arilo de C₆-C₁₄, alquilarilo de C₇-C₂₄, cicloalquilo de C₃-C₁₀, alquilo de C₁-C₁₀ hasta perhalosustituido y cicloalquilo de C₃-C₁₀ hasta perhalosustituido, hetero de C₁-C₁₃ hasta perhalosustituido, arilo de C₆-C₁₃ hasta perhalosustituido y alquilarilo de C₇-C₂₄ hasta perhalosustituido.

35

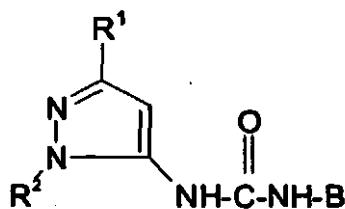
El sustituyente R² se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en H, -C(O)R⁴, -CO₂R⁴, -C(O)NR³R³, alquilo de C₁-C₁₀, cicloalquilo de C₃-C₁₀, alquilarilo de C₇-C₂₄, alquilheteroarilo de C₄-C₂₃, alquilo de C₁-C₁₀ sustituido, cicloalquilo de C₃-C₁₀ sustituido, alquilarilo de C₇-C₂₄ sustituido y alquilheteroarilo de C₄-C₂₃ sustituido. Cuando R² es un grupo sustituido, se sustituye preferiblemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -CN, -CO₂R⁴, -C(O)NR³R³, -NO₂, -OR⁴, -SR⁴, y halógeno hasta perhalosustitución.

R^3 y R^3 , se seleccionan de manera preferida independientemente del grupo que consiste en H, $-OR^4$, $-SR^4$, $-NR^4R^4$, $-C(O)R^4$, $-CO_2R^4$, $-C(O)NR^4R^4$, alquilo de C_1-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo de C_6-C_{14} , heteroarilo de C_3-C_{13} , alquilarilo de C_7-C_{24} , alquilheteroarilo de C_4-C_{23} , alquilo de C_1-C_{10} hasta perhalosustituido, cicloalquilo de C_3-C_{10} hasta perhalosustituido, arilo de C_6-C_{14} hasta perhalosustituido y heteroarilo de C_3-C_{13} hasta perhalosustituido.

5 R^4 y R^4 se seleccionan de manera preferida independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C_1-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo de C_6-C_{14} , heteroarilo de C_3-C_{13} , alquilarilo de C_7-C_{24} , alquilheteroarilo de C_4-C_{23} , alquilo de C_1-C_{10} hasta perhalosustituido, cicloalquilo de C_3-C_{10} hasta perhalosustituido, arilo de C_6-C_{14} hasta perhalosustituido y heteroarilo de C_3-C_{13} hasta perhalosustituido.

10 R^c es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_1-C_{10} , alquilo de C_1-C_{10} hasta perhalosustituido, o se combina con R^1 y los átomos de carbono anulares a los que están unidos R^1 y R^c para formar un anillo cicloalquílico, arílico o heteroarílico de 5 ó 6 miembros con 0-2 miembros seleccionados de O, N y S.

Un compuesto preferido de fórmula I es un compuesto de la fórmula



en la que R^1 y R^2 y B son como se definen anteriormente.

15 R^1 es t-butilo particularmente preferido.

Las pirazolilureas preferidas incluyen aquellas en las que B es 2,3-diclorofenilo, o de la fórmula II anterior, en la que Q es fenilo, Q^1 es fenilo o piridinilo, Y es $-O-$, $-S-$, $-CH_2$ o $-SCH_2$, X es CF_3 , Z es OH, Cl o $-NHC(O)-C_pH_{2p+1}$, en el que $p = 2-4$, s = 0 ó 1, n = 0 ó 1 y $n1 = 0$ ó 1.

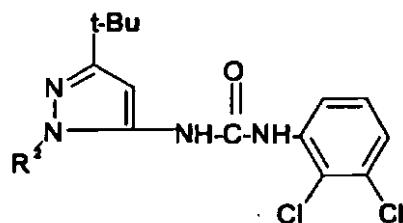
Las pirazolilureas particulares preferidas incluyen:

- 20 N -(3-terc-Butil-5-pirazolil)- N' -(4-(2,3-diclorofenil)urea;
- N -(3-terc-Butil-5-pirazolil)- N' -(3-(4-piridinil)tofenil)urea;
- N -(3-terc-Butil-5-pirazolil)- N' -(4-(4-piridinil)metilfenil)urea;
- N -(3-terc-Butil-5-pirazolil)- N' -(4-(4-piridinil)oxifenil)urea;
- N -(3-terc-Butil-5-pirazolil)- N' -(4-(4-piridinil)tofenil)urea;
- 25 N -(3-terc-Butil-5-pirazolil)- N' -(4-(4-piridinil)metilfenil)urea;
- N -(1-Metil-3-terc-butil-5-pirazolil)- N' -(2,3-diclorofenil)urea;
- N -(1-Metil-3-terc-butil-5-pirazolil)- N' -(4-(4-hidroxifenil)-tofenil)urea;
- N -(1-Metil-3-terc-butil-5-pirazolil)- N' -(4-(4-etylaminocarbonilfenil)-oxifenil)urea;
- N -(1-Metil-3-terc-butil-5-pirazolil)- N' -(4-(4-isobutilaminocarbonil-fenil)-tofenil)urea;
- 30 N -(1-Metil-3-terc-butil-5-pirazolil)- N' -(4-(4-piridinil)tofenil)urea;
- N -(1-Metil-3-terc-butil-5-pirazolil)- N' -(3-(4-piridinil)tofenil)urea;
- N -(1-Metil-3-terc-butil-5-pirazolil)- N' -(4-(4-piridinil)tio-3-(trifluorometil)-fenil)urea;
- N -(1-Metil-3-terc-butil-5-pirazolil)- N' -(4-(4-piridinil)oxifenil)urea;
- N -(1-Metil-3-terc-butil-5-pirazolil)- N' -(4-((4-piridinil)metiltio)-fenil)urea;
- 35 N -(1-(2,2,2-Trifluoroetil)-3-terc-butil-5-pirazolil)- N' -(2,3-diclorofenil)urea;
- N -(1-(2-Hidroxietil)-3-terc-butil-5-pirazolil)- N' -(2,3-diclorofenil)urea;
- N -(1-Etoxicarbonilmetil-3-terc-butil-5-pirazolil)- N' -(2,3-diclorofenil)urea;

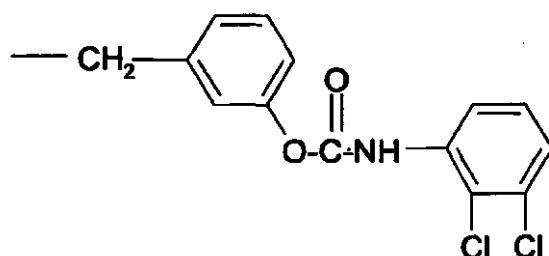
N-(1-(2-Cianoetil)-3-*terc*-butil-5-pirazolil)-*N'*-(2,3-diclorofenil)urea;
N-(1-(3-Hidroxifenil)metil-3-*terc*-butil-5-pirazolil)-*N'*-(2,3-diclorofenil)-urea;
N-(1-Ciclohexil-3-*terc*-butil-5-pirazolil)-*N'*-(4-(4-piridinil)metil-fenil)urea;
N-(1-metil-3-fenil-5-pirazolil)-*N'*-(3-(4-(2-metilcarbamoil)piridil)-tiofenil)urea;
5 *N*-(1-metil-3-*terc*-butil-5-pirazolil)-*N'*-(4-(4-piridil)tiofenil)urea;
N-(1-metil-3-*terc*-butil-5-pirazolil)-*N'*-(3-(4-piridil)tiofenil)urea;
N-(1-metil-3-*terc*-butil-5-pirazolil)-*N'*-(3-trifluorometil-4-(4-piridiltio)fenil)urea;
N-(3-*terc*-butil-5-piralil)-*N'*-(3-(4-piridil)oxifenil)urea; y
N-(3-*terc*-butil-5-pirazolil)-*N'*-(4-(4-piridil)oxifenil)urea.

10 La invención también se refiere a aquellos que están dentro del alcance de la fórmula general I descrita anteriormente, y más específicamente incluyen compuestos de las fórmulas:

5d)

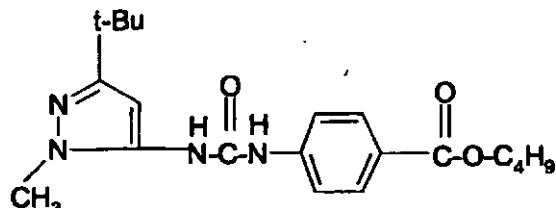


en la que R^2 es $-CH_2-CF_3$, $-C_2H_4-OH$, $-CH_2-(3-HOC_6H_4)$, $-CH_2C(O)NH_3$, $-CH_2C(O)OC_2H_5$, $-C_2H_4CN$, o



15

y e)



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 La presente invención también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de fórmula I. Las 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 sulfónico, 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. Además, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos de bases inorgánicas, tales como sales que contienen cationes alcalinos (por ejemplo, Li^+ , Na^+ o K^+), cationes alcalino-térreos (por ejemplo, Mg^{2+} , Ca^{2+} o Ba^{2+}), el catión amonio, así como sales de ácidos de bases orgánicas, incluyendo amonio alifático y aromático sustituido, y cationes amonio cuaternario, tales como los que surgen de la

protonación o peralquilación de trietilamina, *N,N*-diethylamina, *N,N*-diciclohexilamina, piridina, *N,N*-dimetilaminopiridina, (DMAP), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

5 Varios de los compuestos de fórmula I poseen carbonos asimétricos, y por lo tanto pueden existir en formas racémicas y ópticamente activas. Los métodos de separación de mezclas de enantiómeros y diastereoisómeros son bien conocidos por los expertos en la técnica.

La presente invención abarca cualquier forma racémica u ópticamente activa aislada de los compuestos descritos en la Fórmula I que poseen actividad inhibidora de p38 quinasa.

10 Según una realización de la invención, el compuesto de fórmula I presenta actividad de p38 (IC_{50}) mejor que 10 μM , según se determina mediante un ensayo de cinasa in vitro.

Según una realización de la invención, la enfermedad está mediada por una citocina o proteasa regulada por p38.

Según una realización de la invención, la cantidad del compuesto de fórmula I es efectiva para inhibir p38.

Según una realización de la invención, la cantidad del compuesto de fórmula I es efectiva para inhibir la producción de una citocina o proteasa que media una enfermedad.

15 Según una realización de la invención, la enfermedad está mediada por TNF α , MMP-1, MMP-3, IL-1, IL-6 o IL-8.

Según una realización de la invención, la enfermedad es una enfermedad inflamatoria.

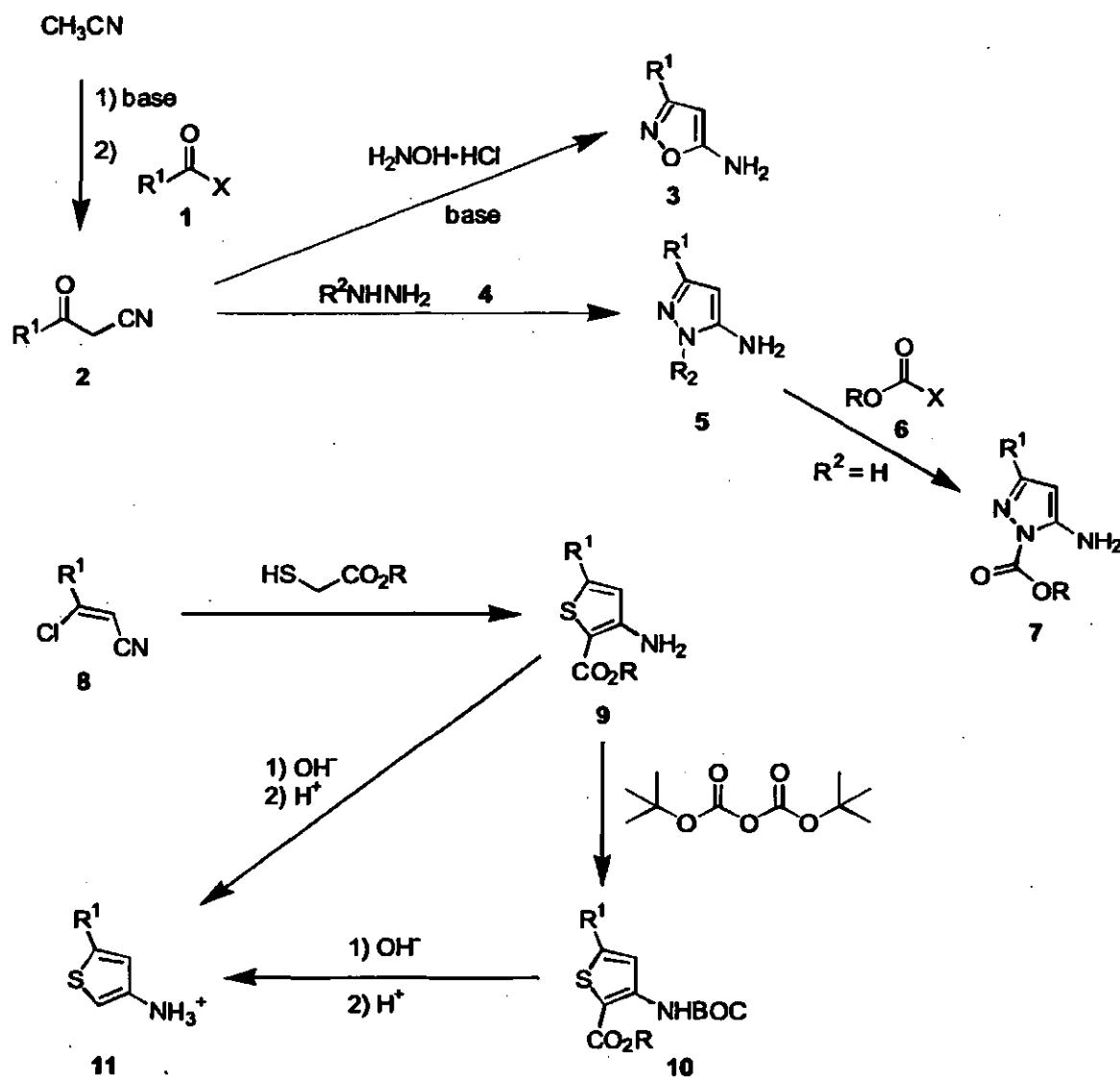
Según una realización de la invención, la enfermedad es una enfermedad immunomoduladora.

Según una realización de la invención, la enfermedad es artritis reumatoide, osteoporosis, osteoartritis, asma, choque séptico, enfermedad intestinal inflamatoria, o el resultado de reacciones de rechazo inverso.

20 Métodos Preparativos Generales

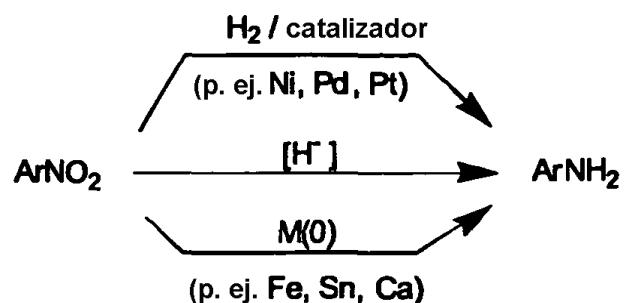
Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar mediante uso de reacciones químicas y procedimientos conocidos, algunos a partir de materiales de partida que están disponibles comercialmente. No obstante, los siguientes métodos preparativos generales se presentan para ayudar a una persona experta en la técnica a sintetizar los inhibidores, presentándose ejemplos particulares más detallados en la sección experimental que describe los ejemplos prácticos.

25 Las aminas heterocíclicas se pueden sintetizar utilizando metodología conocida (Katritzky et al. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, Reino Unido (1984). March, *Advanced Organic Chemistry*, 3^a edición; John Wiley: Nueva York (1985)). Por ejemplo, como se muestra en el Esquema I, los 3-sustituido-5-aminoisoxazoles (**3**) están disponibles mediante la reacción hidroxilamina con una α -cianocetona (**2**). La cianocetona **2**, a su vez, es asequible por la reacción del ion acetamidato con un derivado de acilo apropiado, tal como un éster, un haluro de ácido, o un anhídrido de ácido. La reacción de una α -cianocetona con hidrazina ($R^2=H$), o una hidrazina monosustituida, da el 3-sustituido- o 1,3-disustituido-5-aminopirazol (**5**). Los pirazoles no sustituidos en *N*-1 ($R^2=H$) se pueden acilar en *N*-1, por ejemplo usando bicarbonato de di-*terc*-butilo, para dar el pirazol **7**. De forma similar, la reacción del nitrilo **8** con un éster de α -tioacetato da el 5-sustituido-3-amino-2-tiofencarboxilato (**9**, Ishizaki et al., documento JP 6025221). La descarboxilación del éster **9** se puede lograr mediante protección de la amina, por ejemplo como el *terc*-butoxi (BOC) carbamato (**10**), seguido de la saponificación y tratamiento con ácido. Cuando se utiliza protección con BOC, la descarboxilación puede ir acompañada de desprotección, dando la sal de 3-tiofenoamonio sustituida **11**. Como alternativa, la sal de amonio **11** se puede generar directamente por saponificación del éster **9**, seguido del tratamiento con ácido.



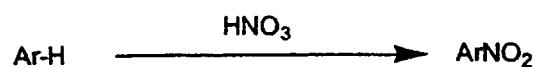
Esquema I. Métodos Generales Seleccionados para la Síntesis de Aminas Heterocíclicas

Las anilinas sustituidas se pueden generar usando métodos estándar (March, *Advanced Organic Chemistry*, 3^a edición; John Wiley: Nueva York (1985). Larock, *Comprehensive Organic Transformations*; VCH Publishers: Nueva York (1989)). Como se muestra en el Esquema II, las arilaminas se sintetizan habitualmente por reducción de nitroarilos usando un catalizador metálico, tal como Ni, Pd o Pt, e H₂ o un agente de transferencia de hidruro, tal como formiato, ciclohexadieno, o un borohidruro (Rylander, *Hydrogenation Methods*; Academic Press: Londres, Reino Unido (1985)). Los nitroarilos también se pueden reducir directamente usando una fuente de hidruro fuerte, tal como LiAlH₄ (Seydel-Penne, *Reduction by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*; VCH Publishers: Nueva York (1991)), o usando un metal en estado 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*, 3^a edición; John Wiley: Nueva York (1985). Larock, *Comprehensive Organic Transformations*; VCH Publishers: Nueva York (1989)).

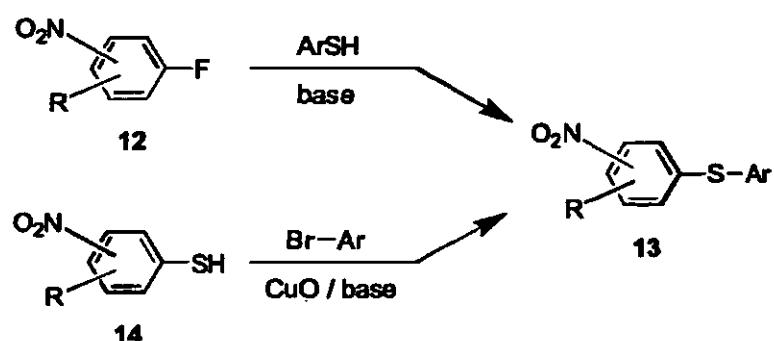


Esquema II. Reducción de Nitroarilos a Arilaminas

Los nitroarilos se forman habitualmente mediante nitración aromática electrófila usando HNO₃, o una fuente alternativa de NO₂⁺. Los nitroarilos pueden elaborarse además antes de la reducción.

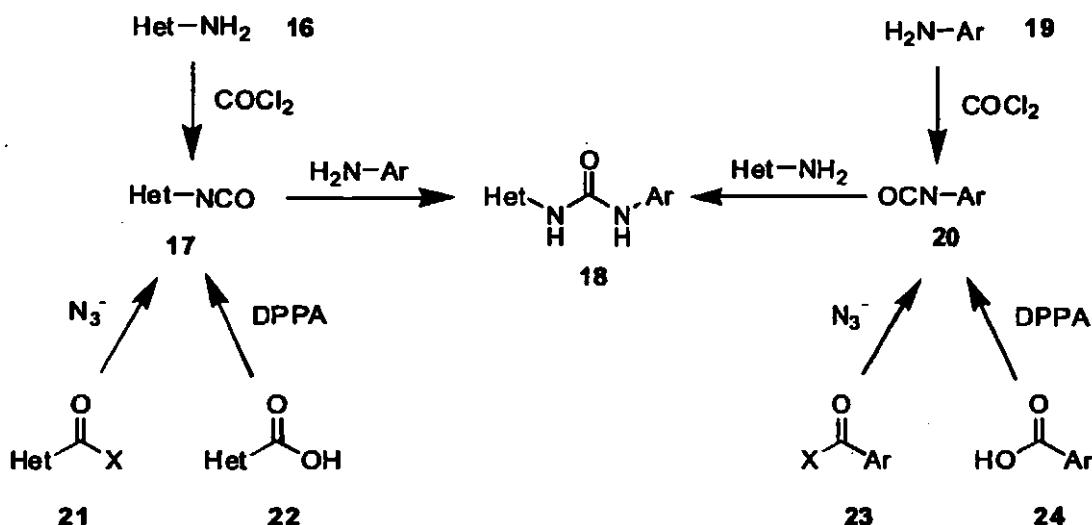


De este modo, los nitroarilos sustituidos con grupos salientes potenciales (por ejemplo F, Cl, Br, etc.) pueden sufrir reacciones de sustitución al tratarlos con nucleófilos, tales como tiolato (ilustrado en el Esquema III) o fenóxido. Los nitroarilos también pueden sufrir reacciones de acoplamiento de tipo Ullman (Esquema III):



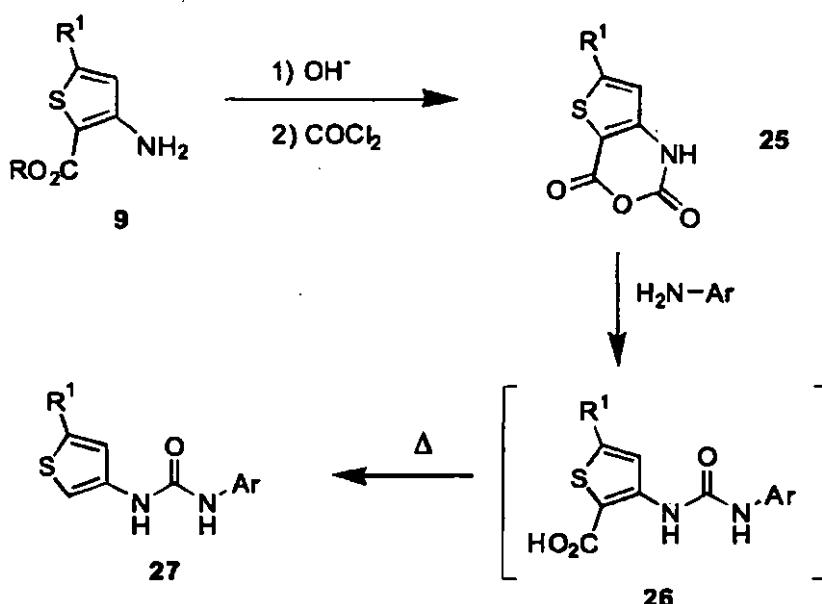
10 Esquema III. Sustitución Nucleófila Aromática Seleccionada usando Nitroarilos

Como se muestra en el Esquema IV, la formación de urea puede implicar la reacción de un heteroaril-isocianato (17) con una arilamina (16). El heteroaril-isocianato se puede sintetizar a partir de una heteroaril-amina mediante tratamiento con fosgénico o un equivalente de fosgénico, tal como cloruro de triclorometilo (difosgénico), carbonato de bis(triclorometilo) (trifosgénico), o N,N-carbonildiimidazol (CDI). El isocianato puede obtenerse también a partir de un derivado de ácido carboxílico heterocíclico, tal como un éster, un haluro de ácido o un anhídrido por una transposición de tipo Curtius. De este modo, la reacción del derivado de ácido 21 con una fuente de azida, seguida de la transposición, proporciona el isocianato. El ácido carboxílico correspondiente (22) se puede someter también a transposiciones de tipo Curtius usando difenilfosforil-azida (DPPA) o un reactivo similar. También se puede generar una urea a partir de la reacción de un aril-isocianato (20) con una amina heterocíclica.



Esquema IV. Métodos Seleccionados de Formación de Ureas (Het = heterociclo)

Los ésteres carboxílicos 1-amino-2-heterocíclicos (ejemplificados con el tiofeno 9, Esquema V) se pueden convertir en un anhídrido similar a isatoico (25) a través de la saponificación, seguido del tratamiento con fosgeno o un equivalente de fosgeno. La reacción del anhídrido 25 con una arilamina puede generar el ácido 26, que se puede descarboxilar espontáneamente, o se puede aislar. Si se aísla, la descarboxilación del ácido 26 se puede inducir al calentar.



Esquema V. Formación de Ureas vía Anhídridos similares a Isatoico

Finalmente, las ureas se pueden manipular posteriormente usando métodos familiares para los expertos en la técnica.

La invención incluye también composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de esta invención como se describe anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo fisiológicamente aceptable.

Los compuestos se pueden administrar por vías oral, tópica, parenteral, por inhalación o pulverización, o por vías vaginal, rectal o sublingual en formulaciones de dosificación unitaria. La expresión "administración por inyección" incluye inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, así como el uso de técnicas de infusión. La administración dérmica puede incluir aplicación tópica o administración transdérmica. Puede estar presente uno o más compuestos en asociación con uno o más vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, y, si se desea, otros ingredientes activos.

Las composiciones destinadas para uso oral se pueden preparar 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 de sabor agradable. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. 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 de granulación y disgregantes, por ejemplo almidón de maíz, o ácido algínico; y agentes aglutinantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden carecer de revestimiento, o se pueden revestir mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y adsorción en el tubo digestivo y proporcionar de ese modo una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Estos compuestos también se pueden preparar en forma sólida que se libera rápidamente.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina duras, 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 blandas, en las cuales el ingrediente activo está mezclado con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de parafina o aceite de oliva.

Para la fabricación de suspensiones acuosas, también se pueden usar suspensiones acuosas que contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátil de origen natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquíleno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, tales como monooleato de polioxetilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilensorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo *p*-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

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

Los compuestos se pueden encontrar también en forma de formulaciones líquidas no acuosas, por ejemplo suspensiones oleosas, que se pueden formular suspendiendo los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de cacahuete, o en un aceite mineral tal como aceite de parafina. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y agentes saborizantes, para proporcionar preparaciones orales de sabor agradable. Estas composiciones se pueden conservar por adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden encontrar también en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase de aceite puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo aceite de parafina, o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, 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 polioxetilensorbitán. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes y saborizantes.

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

Los compuestos también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a las temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal o vaginal y por lo tanto se fundirá en el recto o la vagina para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía transdérmica usando métodos conocidos por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo: Chien, "Transdermal Controlled Systemic Medications"; Marcel Dekker, Inc.; 1987. Lipp et al. documento WO94/04157, 3 de marzo del 94). Por ejemplo, una disolución o suspensión de un compuesto de Fórmula I en un disolvente volátil adecuado que contenga opcionalmente agentes

5 mejoradores de la penetración se puede combinar con aditivos adicionales conocidos por los expertos en la técnica, tales como materiales de matriz y bactericidas. Después de la esterilización, la mezcla resultante se puede formular en formas de dosificación siguiendo procedimientos conocidos. Adicionalmente, al tratarla con agentes emulsionantes y agua, una disolución o suspensión de un compuesto de Fórmula I se puede formular en una loción o pomada.

10 Disolventes adecuados para procesar sistemas de suministro transdérmico son conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen alcoholes inferiores tales como etanol o alcohol isopropílico, cetonas inferiores tales como acetona, ésteres de ácidos carboxílicos inferiores tales como acetato de etilo, éteres polares tales como tetrahidrofurano, hidrocarburos inferiores tales como hexano, ciclohexano o benceno, o hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, triclorotrifluoroetano, o triclorofluoroetano. Los disolventes adecuados también pueden incluir mezclas de uno o más materiales seleccionados de alcoholes inferiores, cetonas inferiores, ésteres de ácidos carboxílicos inferiores, éteres polares, hidrocarburos inferiores, e hidrocarburos halogenados.

15 Los materiales adecuados mejoradores de la penetración para el sistema de suministro transdérmico son conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen, por ejemplo, monohidroxi- o polihidroxialcoholes tales como etanol, propilenglicol o alcohol bencílico, alcoholes grasos de C₈-C₁₈ saturados o insaturados, tales como alcohol laurílico o alcohol cetílico, ácidos grasos de C₈-C₁₈ saturados o insaturados, tales como ácido esteárico, ésteres grasos saturados o insaturados que tienen hasta 24 carbonos, tales como ésteres metílico, etílico, propílico, isopropílico, n-butílico, sec-butílico, isobutílico, terc-butílico o de monoglicerina de ácido acético, ácido caprónico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido esteárico, o ácido palmitíco, o diésteres de ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados con un total de hasta 24 carbonos, tales como adipato de diisopropilo, adipato de diisobutilo, sebacato de diisopropilo, maleato de diisopropilo, o fumarato de diisopropilo. Los agentes mejoradores de la penetración adicionales incluyen derivados fosfatidílicos tales como lecitina o cefalina, terpenos, amidas, cetonas, ureas y sus derivados, y éteres tales como dimetil-isosorbida y dietilenglicol-monoetil-éter. Las formulaciones mejoradoras de la penetración adecuadas también pueden incluir mezclas de uno o más materiales seleccionados de monohidroxi- o polihidroxialcoholes, alcoholes grasos de C₈-C₁₈ saturados o insaturados, ácidos grasos de C₈-C₁₈ saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados que tienen hasta 24 carbonos, diésteres de ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados con un total de hasta 24 carbonos, derivados fosfatidílicos, terpenos, amidas, cetonas, ureas y sus derivados, y éteres.

20 30 Los materiales aglutinantes adecuados para sistemas de suministro transdérmico son conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen poliacrilatos, siliconas, poliuretanos, polímeros de bloques, copolímeros de estireno-butadieno, y cauchos naturales y sintéticos. También se pueden usar éteres de celulosa, polietilenos derivatizados, y silicatos como componentes de la matriz. Pueden añadirse aditivos adicionales, tales como resinas o aceites viscosos, para aumentar la viscosidad de la matriz.

35 40 Para todos los regímenes de uso descritos en esta memoria para los compuestos de Fórmula I, el régimen de dosificación oral diario será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. La dosis diaria para administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y el uso de técnicas de infusión será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diario será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diario será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diario será preferiblemente de 0,1 a 200 mg, administrados entre 1 y 4 veces al día. La concentración transdérmica será preferiblemente la requerida para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg/kg. El régimen de dosificación por inhalación diario será preferiblemente de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal total.

45 Se apreciará por los expertos en la técnica que el método particular de administración dependerá de una variedad de factores, todos los cuales se consideran rutinariamente cuando se administran productos terapéuticos.

50 55 Se comprenderá también, sin embargo, que el nivel de dosis específico para un paciente dado dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específica empleado, la edad del paciente, el peso corporal del paciente, el estado en general de salud del paciente, el sexo del paciente, la dieta del paciente, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, y la gravedad de la afección sometida a terapia.

50 Se apreciará además por una persona experta en la técnica que el curso óptimo del tratamiento, es decir, el modo de tratamiento y el número diario de dosis de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dado durante un número definido de días, puede ser determinado por los expertos en la técnica usando ensayos convencionales de curso de tratamiento.

Los ejemplos siguientes se dan únicamente con fines ilustrativos.

55 Todas las reacciones se llevaron a cabo 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 disoluciones sensibles se trasfirieron mediante jeringuilla o cánula, y se introdujeron en las vasijas de

reacción a través de tapones de caucho. A no ser que se indique otra cosa, la expresión "concentración a presión reducida" hace referencia al uso de un evaporador giratorio Buchi a aproximadamente 15 mmHg.

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

5 Se usaron reactivos y disolventes de calidad comercial, sin purificación posterior. La cromatografía de capa fina (TLC) se llevó a cabo en placas de 250 μm de gel de sílice 60A F-254 pre-revestidas y con respaldo de vidrio Whatman®. La visualización de las placas se efectuó mediante una o más de las técnicas siguientes: (a) iluminación ultravioleta, (b) exposición a vapor de yodo, (c) inmersión de la placa en una disolución al 10% de ácido fosfomolíbdico en etanol, seguido de calentamiento, (d) inmersión de la placa en una disolución de sulfato de cerio, 10 seguido de calentamiento, y/o (e) inmersión de la placa en una disolución de 2,4-dinitrofenilhidrazina en etanol ácido, seguido de calentamiento. La cromatografía en columna (cromatografía ultrarrápida) se llevó a cabo usando gel de sílice EM Science® de malla 230-400.

15 Los puntos de fusión (pf) se determinaron utilizando un aparato de punto de fusión Thomas-Hoover o un aparato de punto de fusión automático de Mettler FP66, y están sin corregir. Los espectros infrarrojos con transformada de Fourier se obtuvieron utilizando un espectrofotómetro Mattson 4020 Galaxy Series. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protón (^1H) se midieron con un espectrómetro General Electric GM-Omega 300 (300 MHz) empleando como patrón Me_4Si (δ 0,00) o disolvente protonado residual (CHCl_3 δ 7,26; MeOH δ 3,30; DMSO δ 2,49). Los espectros de RMN del carbono (^{13}C) se midieron con un espectrómetro General Electric GN-Omega 300 (75 MHz) con disolvente (CDCl_3 δ 77,0; MeOD-d_3 ; δ 49,0; DMSO-d_6 δ 39,5) como patrón. Los espectros de masas de 20 baja resolución (MS) y los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se obtuvieron como espectros de masas por impacto de electrones (EI) o como espectros de masas por bombardeo de átomos rápidos (FAB). Los efectos de masas por impacto de electrones (EI-MS) se obtuvieron con un espectrómetro de masas Hewlett Packard 5989A equipado con una Sonda de Ionización Química por Desorción Vacumetrics 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 25 70 eV y una corriente de atrapamiento de 300 μA . Los espectros de masas de iones secundarios con cesio líquido (FAB-MS), una versión actualizada del bombardeo con átomos rápidos, se obtuvieron usando un espectrómetro Kratos Concept 1-H. Los espectros de masas por ionización química (CI-MS) se obtuvieron utilizando un equipo Hewlett Packard MS-Engine (5989A) con metano como gas reactivo (1×10^{-4} torr a $2,5 \times 10^{-4}$ torr). La sonda de ionización química por desorción (DCI) de inserción directa (Vacumetrics Inc.) se aumentó rápidamente desde 0 a 30 1,5 amps en 10 s y se mantuvo a 10 amps hasta que desaparecieron todas las trazas de la muestra (~ 1-2 min). Los espectros se escanearon desde 50 a 800 uma, a 2 s por escaneo. Los espectros de masas por electropulverización - HPLC (HPLC ES-MS) se obtuvieron usando un aparato 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 de atrapamiento iónico Finnigan LCQ con ionización por pulverización electrónica. Los espectros se escanearon desde 35 120 a 800 uma usando un tiempo de ión variable de acuerdo con el número de iones en la fuente. Los espectros de masas por iones selectivos - cromatografía de gases (GC-MS) se obtuvieron con un cromatógrafo de gases Hewlett Packard 5890 equipado con una columna de metil-silicona HP-1 (revestimiento 0,33 mM, 25 m x 0,2 mm) y un Detector Selectivo de Masas Hewlett Packard 5971 (energía de ionización 70 eV).

40 Los análisis elementales se llevaron a cabo por Roberson Microlit Labs. Madison NJ. Todas las ureas presentaron espectros RMN, LRMS y análisis elemental o HRMS consistentes con las estructuras asignadas.

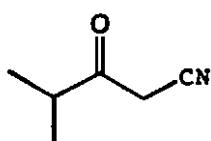
Lista de abreviaturas y acrónimos:

AcOH	ácido acético
Anh	anhídrido
BOC	terc-butoxicarbonilo
Conc	concentrado
Dec	descomposición
DMPU	1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPA	azida difenilfosforílica
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol (100%)

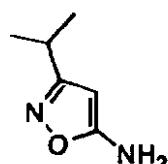
Et ₂ O	éter dietílico
Et ₃ N	trietilamina
<i>m</i> -CPBA	ácido 3-cloroperoxibenzoico
MeOH	metanol
éter pet.	Éter de petróleo (intervalo de ebullición 30-60°C)
THF	tetrahidrofurano
TFA	ácido trifluoroacético
Tf	trifluorometanosulfonilo

A. Métodos Generales para Síntesis de Aminas Heterocíclicas

A2. Síntesis General de 5-Amino-3-alquilisoxazoles (no es parte de la invención reivindicada)

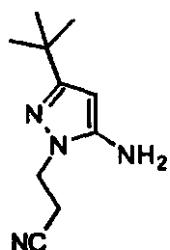


5 **Etapa 1. 3-Oxo-4-metilpentanonitrilo:** Una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 10,3 g, 258 mmoles) en benceno (52 ml) se calentó hasta 80°C durante 15 min., después se añadió gota a gota, vía un embudo de adición, una disolución de acetonitrilo (13,5 ml, 258 mmoles) en benceno (52 ml), seguido de una disolución de isobutirato de etilo (15 g, 129 mmoles) en benceno (52 ml). La mezcla de reacción se calentó toda la noche, después se enfrió con un baño de agua con hielo y se paralizó mediante adición, vía un embudo de adición, de 2-propanol (50 ml) seguido de agua (50 ml). La capa orgánica se separó y se dejó aparte. Se añadió EtOAc (100 ml) a la capa acuosa, y la mezcla resultante se acidificó hasta aproximadamente pH 1 (HCl conc.) con agitación. La capa acuosa resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron con la capa orgánica original, se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron a vacío para dar la α -cianocetona como un aceite amarillo que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

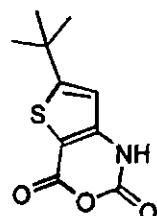


15

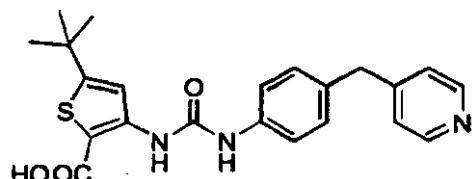
Etapa 2. 5-Amino-3-isopropilisoxazol: Se añadió lentamente hidrocloruro de hidroxilamina (10,3 g, 148 mmoles) a una disolución enfriada con hielo de NaOH (25,9 g, 645 mmoles) en agua (73 ml), y la disolución resultante se vertió en una disolución de 3-oxo-4-metilpentanonitrilo bruto mientras se agitaba. La disolución amarilla resultante se calentó a 50°C durante 2,5 horas para producir un aceite amarillo menos denso. La mezcla de reacción caliente se extrajo inmediatamente con $CHCl_3$ (3 x 100 ml) sin enfriamiento. Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron a vacío. El sólido oleoso amarillo resultante se filtró a través de una almohadilla de sílice (10% de acetona/90% de CH_2Cl_2) para producir el isoxazol deseado como un sólido amarillo (11,3 g, 70%): p.f. 63-65°C; TLC R_f (5% de acetona/95% de CH_2Cl_2) 0,19; RMN 1H ($DMSO-d_6$) δ 1,12 (d, $J=7,0$ Hz, 6H), 2,72 (sept, $J=7,0$ Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 6,44 (s, 1H); FAB-MS m/z (abundancia relativa) 127 ($(M+H)^+$; 67%).

A3. Método General para la Preparación de 5-Amino-1-alquil-3-alquilpirazoles

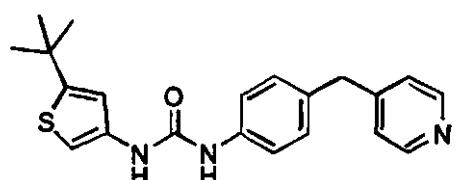
5-Amino-3-terc-butil-1-(2-cianoethyl)pirazol: Una disolución de 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (5,6 g, 44,3 mmoles) y 2-cianoethyl hidrazina (4,61 g, 48,9 mmoles) en EtOH (100 ml) se calentó a la temperatura de reflujo toda la noche, después de lo cual el análisis mediante TLC mostró que la reacción no estaba terminada. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se filtró a través de una almohadilla de sílice (gradiente desde 40% de EtOAc/60% de hexano hasta 70% de EtOAc/30% de hexano), y el material resultante se trituró (Et₂O/hexano) para producir el producto deseado (2,5 g, 30%): TLC (30% de EtOAc/70% de hexano) R_f 0,31; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,13 (s, 9H), 2,82 (t, J =6,9 Hz, 2H), 4,04 (t, J =6,9 Hz, 2H), 5,12 (br s, 2H), 5,13 (s, 1H).

A4. Síntesis de 3-Amino-5-alquiltiofenos (no es parte de la invención reivindicada)10 **A4a. Síntesis de 3-Amino-5-alquiltiofenos mediante Descarboxilación Térmica de Ácidos Tiofencarboxílicos**

Etapa 1. 7-terc-Butil-2*H*-tieno[3,2-d]oxazin-2,4(1*H*)-diona: Una mezcla de 3-amino-5-terc-butilthiocarboxilato de metilo (7,5 g, 35,2 mmoles) y KOH (5,92 g) en MeOH (24 ml) y agua (24 ml) se agitó a 90°C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en agua (600 ml). Se añadió fosgeno (20% en tolueno, 70 ml) gota a gota durante un período de 2 h. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche, y el precipitado resultante se trituró (acetona) para producir el anhídrido deseado (5,78 g, 73%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,38 (s, 9H), 2,48 (s, 1H), 6,75 (s, 1H); FAB-MS *m/z* (abundancia relativa) 226 ((M+H)⁺, 100%).



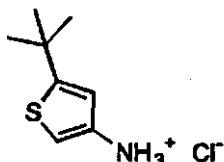
Etapa 2. N-(5-terc-Butil-2-carboxi-3-tienil)-N'-(4-(4-piridinilmetil)fenil)-urea: Una disolución de 7-terc-butil-2*H*-tieno[3,2-d]oxazin-2,4(1*H*)-diona (0,176 g, 0,78 mmoles) y 4-(4-piridinilmetil)anilina (0,144 g, 0,78 mmoles) en THF (5 ml) se calentó a la temp. de reflujo durante 25 h. Despues de enfriar hasta la temp. ambiente, el sólido resultante se trituró con Et₂O para producir la urea deseada (0,25 g, 78%): p.f. 187-189°C; TLC (50% de EtOAc/50% de éter de petróleo) R_f 0,04; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,34 (s, 9H), 3,90 (s, 2H), 7,15 (d, J =7Hz, 2H), 7,20 (d, J =3 Hz, 2H), 7,40 (d, J =7 Hz, 2H), 7,80 (s 1H), 8,45 (d, J =3 Hz, 2H) 9,55 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 12,50 (br s, 1H); FAB-MS *m/z* (abundancia relativa) 410 ((M+H)⁺; 20%).



5

Etapa 3. *N*-(5-terc-Butil-3-tienil)-*N'*-(4-(4-piridinilmetil)fenil)urea: Un vial que contiene *N*-(5-terc-butil-2-carboxi-3-tienil)-*N'*-(4-(4-piridinilmetil)fenil)-urea (0,068 g, 0,15 mmoles) se calentó hasta 199°C en un baño de aceite. Después de que se detuvo el desprendimiento de gas, el material se enfrió y se purificó mediante HPLC preparativa (columna C-18; gradiente desde 20% de CH₃CN/79,9% de H₂O/0,1% de TFA hasta 99,9% de H₂O/0,1% de TFA) para dar el producto deseado (0,024 g, 43%): TLC (50% de EtOAc/50% de éter de petróleo) R_f 0,18; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,33 (s, 9H), 4,12 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,17 (d, J=9 Hz, 2H), 7,48 (d, J=9 Hz, 2H), 7,69 (d, J=7 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,68 (d, J=7 Hz, 2H), 8,75 (s, 1H); EI-MS m/z 365 (M⁺).

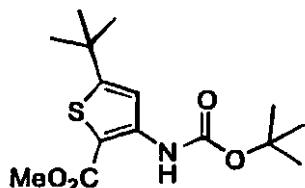
A4b. Síntesis de 3-Amino-5-alquiltiofenos a partir de ésteres de 3-Amino-5-alquil-2-tiofencarboxilato (no es parte de la invención reivindicada)



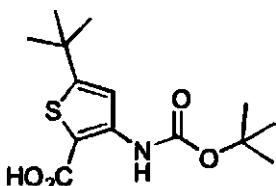
10

Cloruro de 5-terc-butil-3-tiofenamonio: A una disolución de 3-amino-5-terc-butil-2-tiofen-carboxilato de metilo (5,07 g, 23,8 mmoles, 1,0 equiv.) en EtOH (150 ml) se añadió NaOH (2,0 g, 50 mmoles, 2,1 equiv.). La disolución resultante se calentó a la temp. de reflujo durante 2,25 h. Se añadió gota a gota, con agitación, una disolución de HCl conc. (aproximadamente 10 ml), y se observó desprendimiento de gas. La agitación se continuó durante 1 h, y después la disolución se concentró a presión reducida. El residuo blanco se suspendió en EtOAc (150 ml), y se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ (150 ml) para disolver. La capa orgánica se lavó con agua (150 ml) y con una disolución saturada de NaCl (150 ml), se secó (Na₂SO₄), y se concentró a presión reducida para dar la sal amónica deseada como un aceite amarillo (3,69 g, 100%). Este material se usó directamente en la formación de urea sin purificación adicional.

A4c. Síntesis de 3-Amino-5-alquiltiofenos a partir de ésteres de *N*-BOC 3-Amino-5-alquil-2-tiofencarboxilato (no es parte de la invención reivindicada)



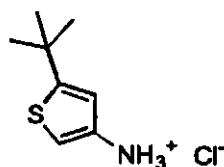
Etapa 1. 3-(terc-Butoxicarbonilamino)-5-terc-butil-2-tiofencarboxilato de Metilo: A una disolución de 3-amino-5-terc-butil-2-tiofencarboxilato de metilo (150 g, 0,70 moles) en piridina (2,8 l) a 5°C se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (171,08 g, 0,78 moles, 1,1 equiv.) y *N,N*-dimetilaminopiridina (86 g, 0,70 moles, 1,00 equiv.), y la mezcla resultante se agitó a temp. ambiente durante 7 d. La disolución oscura resultante se concentró a presión reducida (aproximadamente 0,4 mmHg) a aproximadamente 20°C. Los sólidos rojos resultantes se disolvieron en CH₂Cl₂ (3 l), y se lavaron secuencialmente con una disolución 1 M de H₃PO₄ (2 x 750 ml), una disolución saturada de NaHCO₃ (800 ml) y una disolución saturada de NaCl (2 x 800 ml), se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron a presión reducida. Los sólidos naranjas resultantes se disolvieron en EtOH abs. (2 l) calentando hasta 49°C, y después se trajeron con agua (500 ml) para producir el producto deseado como un sólido blanquecino (163 g, 74%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,38 (s, 9H), 1,51 (s, 9H), 3,84 (s, 3H), 7,68 (s, 1H), 9,35 (brs, 1H); FAB-MS m/z (abundancia relativa) 314 ((M+H)⁺, 45%).



Etapa 2. Ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-5-terc-butil-2-tiofencarboxílico: A una disolución de 3-(terc-butoxicarbonilamino)-5-terc-butil-2-tiofencarboxilato de metilo (90,0 g, 0,287 moles) en THF (630 ml) y MeOH (630 ml) se añadió una disolución de NaOH (42,5 g, 1,06 ml) en agua (630 ml). La mezcla resultante se calentó a 60°C durante 2 h, se concentró hasta aproximadamente 700 ml a presión reducida, y se enfrió hasta 0°C. El pH se ajustó hasta aproximadamente 7 con una disolución 1,0 N de HCl (aproximadamente 1 l), mientras se mantenía la temperatura interna a aproximadamente 0°C. La mezcla resultante se trató con EtOAc (4 l). El pH se ajustó hasta

5

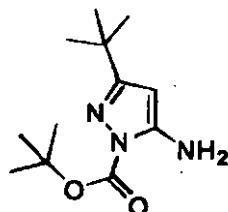
aproximadamente 2 con una disolución 1,0 N de HCl (500 ml). La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl (4 x 1,5 l), se secó (Na_2SO_4), y se concentró hasta aproximadamente 200 ml a presión reducida. El residuo se trató con hexano (1 l) para formar un rosa claro (41,6 g). El resometrismo del licor madre al protocolo de concentración-precipitación dio producto adicional (38,4 g, 93% de rendimiento total): RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,94 (s, 9H), 1,54 (s, 9H), 7,73 (s, 1H), 9,19 (br s, 1H); FAB-MS m/z (abundancia relativa) 300 (($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 50%).



10

Etapa 3. Cloruro de 5-terc-butil-3-tiofenamonio: Una disolución de ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-5-terc-butil-2-tiofencarboxílico (3,0 g, 0,010 moles) en dioxano (20 ml) se trató con una disolución de HCl (4,0 M en dioxano, 12,5 ml, 0,050 moles, 5,0 equiv.), y la mezcla resultante se calentó a 80°C durante 2 h. La disolución turbia resultante se dejó enfriar hasta la temp. ambiente formando algo de precipitado. La suspensión se diluyó con EtOAc (50 ml) y se enfrió hasta -20°C. Los sólidos resultantes se recogieron y se secaron toda la noche a presión reducida para dar la sal deseada como un sólido blanquecino (1,72 g, 90%): RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 1,31 (s, 9H), 6,84 (d, $J=1,48$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J=1,47$ Hz, 1H), 10,27 (br s, 3H).

A5. Método General para la Síntesis de Pirazoles Protegidos con BOC

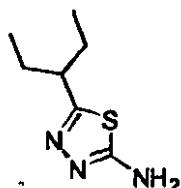


15

20

5-Amino-3-terc-butil-N-(terc-butoxicarbonil)pirazol: A una disolución de 5-amino-3-terc-butilpirazol (3,93 g, 28,2 mmoles) en CH_2Cl_2 (140 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (6,22 g, 28,5 mmoles) en una porción. La disolución resultante se agitó a temp. ambiente durante 13 h, y después se diluyó con EtOAc (500 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 300 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo sólido se trituró (100 ml hexano) para dar el carbamato deseado (6,26 g, 92%): p.f. 63-64°C; TLC R_f (5% de acetona/95% de CH_2Cl_2); RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 1,15 (s, 9H), 1,54 (s, 9H), 5,22 (s, 1H), 6,11 (s, 2H); FAB-MS m/z (($\text{M}+\text{H}$) $^+$).

A6. Método General para la Síntesis de 2-Aminotiadiazoles (no es parte de la invención reivindicada)

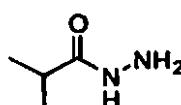


25

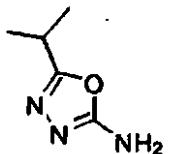
30

2-Amino-5-(1-(1-ethyl)propyl)tiadiazina: A ácido sulfúrico concentrado (9,1 ml) se añadió lentamente ácido 2-ethylbutírico (10,0 g, 86 mmoles, 1,2 equiv.). A esta mezcla se añadió lentamente tiosemicarbazida (6,56 g, 72 mmoles, 1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 7 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se trató con una disolución concentrada de NH_4OH hasta hacerla básica. Los sólidos resultantes se filtraron para producir el producto 2-amino-5-(1-(1-ethyl)propyl)tiadiazina, que se aisló vía filtración a vacío como un sólido beige (6,3 g, 51%): p.f. 155-158°C; TLC (5% de MeOH/95% de CHCl_3) R_f 0,14; RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 0,80 (t, $J=7,35$ Hz, 6H), 1,42-1,60 (m, 2H), 1,59-1,71 (m, 2H), 2,65-2,74 (m, 1H), 7,00 (br s, 2H); HPLC ES-MS m/z 172 (($\text{M}+\text{H}$) $^+$).

A7. Método General para la Síntesis de 2-Aminooxadiazoles (no es parte de la invención reivindicada)



Etapa 1. Hidrazida Isobutírica: Una disolución de isobutirato de metilo (10,0 g) e hidrazina (2,76 g) en MeOH (500 ml) se calentó a la temperatura de reflujo toda la noche y después se agitó a 60°C durante 2 semanas. La mezcla resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para producir hidrazida isobutírica como un aceite amarillo (1,0 g, 10%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

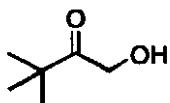


5

Etapa 2. 2-Amino-5-isopropiloxadiazol: A una mezcla de hidrazida isobutírica (0,093 g), KHCO_3 (0,102 g), y agua (1 ml) en dioxano (1 ml) a temperatura ambiente se añadió bromuro de cianógeno (0,10 g). La mezcla resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 5 h, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 d, y después se trató con CH_2Cl_2 (5 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida para producir 2-amino-5-isopropiloxadiazol como un sólido blanco: HPLC ES-MS m/z 128 (($\text{M}+\text{H}^+$)⁺).

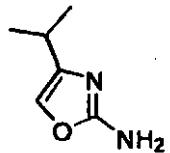
10

A8. Método General para la Síntesis de 2-Aminooxazoles (no es parte de la invención reivindicada)



Etapa 1. 3,3-Dimetil-1-hidroxi-2-butanona: Una muestra pura de 1-bromo-3,3-dimetil-2-butanona (33,3 g) a 0°C se trató con una disolución 1N de NaOH, y después se agitó durante 1 h. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (5 x 100 ml). Los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar 3,3-dimetil-1-hidroxi-2-butanona (19 g, 100%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

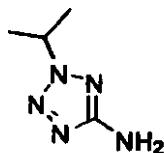


20

25

Etapa 2. 2-Amino-4-isopropil-1,3-oxazol: A una disolución de 3,3-dimetil-1-hidroxi-2-butanona (4,0 g) y cianimida (50% p/p, 2,86 g) en THF (10 ml) se añadió una disolución 1N de NaOAc (8 ml), seguido de hidróxido de tetra-*n*-butilamonio (0,4 M, 3,6 ml), y después de una disolución 1N de NaOH (1,45 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 d. La capa orgánica resultante se separó, se lavó con agua (3 x 25 ml), y la capa acuosa se extrajo con Et_2O (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se trajeron con una disolución 1N de NaOH hasta hacerlas básicas, y después se extrajeron con CH_2Cl_2 (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para producir 2-amino-4-isopropil-1,3-oxazol (1,94 g, 41%): HPLC ES-MS m/z 141 (($\text{M}+\text{M}^+$)⁺).

A9. Método para la Síntesis de 5-aminotetrazoles sustituidos (no es parte de la invención reivindicada)



30

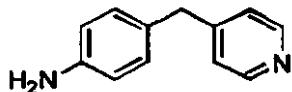
35

A una disolución de 5-aminotetrazol (5 g), NaOH (2,04 g) y agua (25 ml) en EtOH (115 ml) a la temperatura de reflujo se añadió 2-bromopropano (5,9 g). La mezcla resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 6 d, después se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. La mezcla acuosa resultante se lavó con CH_2Cl_2 (3 x 25 ml), y después se concentró a presión reducida con la ayuda de un liofilizador para producir una mezcla de 1- y 2-isopropil-5-aminotetrazol (50%), que se usó sin purificación adicional: HPLC ES-MS m/z 128 (($\text{M}+\text{H}^+$)⁺).

B. Métodos generales para la Síntesis de Anilinas Sustituidas

35

B1. Método General para la Formación de Anilinas Sustituidas vía Hidrogenación de un Nitroareno

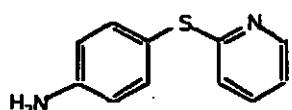


4-(4-Piridinilmetil)anilina: A una disolución de 4-(4-nitrobencil)piridina (7,0 g, 32,68 mmoles) en EtOH (200 ml) se añadió Pd al 10%/C (0,7 g), y la suspensión resultante se agitó en una atmósfera de H₂ (50 psi) usando a agitador Parr. Después de 1 h, la TLC y la RMN ¹H de una alícuota indicaron que la reacción había terminado. La mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de Celite®. El filtrado se concentró a vacío para producir un sólido blanco (5,4 g, 90%): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,74 (s, 2H), 4,91 (br s, 2H), 6,48 (d, J=8,46 Hz, 2H), 6,86 (d, J=8,09 Hz, 2H), 7,16 (d, J=5,88 Hz, 2H), 8,40 (d, J=5,88 Hz, 2H); EI-MS m/z 184 (M⁺). Este material se usó en reacciones de formación de urea sin purificación adicional.

5

10

B2. Método General para la Formación de Anilinas Sustituidas vía Reducción con Metal Disolvente de un Nitroareno

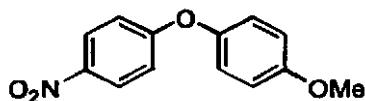


15

20

4-(2-Piridiniltio)anilina: A una disolución de 4-(2-piridiniltio)-1-nitrobenceno (Menai ST 3355A; 0,220 g, 0,95 mmoles) y H₂O (0,5 ml) en AcOH (5 ml) se añadió polvo de hierro (0,317 g, 5,68 mmoles), y la disolución resultante se agitó durante 16 h a temp. ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (75 ml) y H₂O (50 ml), y se basificó hasta pH 10 añadiendo K₂CO₃ sólido en porciones (**Precaución:** formación de espuma). La capa orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl, se secó (MgSO₄), y se concentró a vacío. El sólido residual se purificó mediante MPLC (30% de EtOAc/70% de hexano) para dar el producto deseado como un aceite espeso (0,135 g, 70%): TLC (30% de EtOAc/70% de hexanos) R_f 0,20.

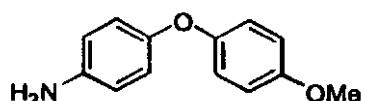
B3a. Método General para la Formación de Anilinas Sustituidas vía Formación de un Nitroareno a través de Sustitución Nucleófila Aromática, Seguido de Reducción



25

30

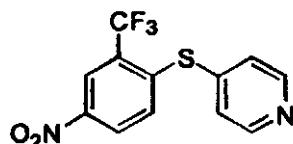
Etapa 1. 1-Metoxi-4-(4-nitrofenoxi)benceno: A una suspensión de NaH (95%, 1,50 g, 59 mmoles) en DMF (100 ml) a temp. ambiente se añadió gota a gota una disolución de 4-metoxifeno (7,39 g, 59 mmoles) en DMF (50 ml). La reacción se agitó 1 h, y después se añadió gota a gota una disolución de 1-fluoro-4-nitrobenceno (7,0 g, 49 mmoles) en DMF (50 ml) para formar una disolución verde oscura. La reacción se calentó a 95°C toda la noche, después se enfrió hasta la temp. ambiente, se paralizó con H₂O, y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (200 ml) y H₂O (200 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con H₂O (2 x 200 ml), una disolución saturada de NaHCO₃ (200 ml), y una disolución saturada de NaCl (200 ml), se secó (Na₂SO₄), y se concentró a vacío. El residuo se trituró (Et₂O/hexano) para producir 1-metoxi-4-(4-nitrofenoxi)benceno (12,2 g, 100%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,83 (s, 3H), 6,93-7,04 (m, 6H), 8,18 (d, J=9,2 Hz, 2H); EI-MS m/z 245 (M⁺).



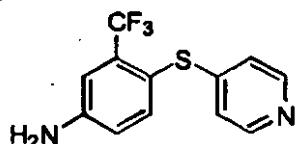
35

Etapa 2. 4-(4-Metoxifenoxi)anilina: A una disolución de 1-metoxi-4-(4-nitrofenoxi)benceno (12,0 g, 49 mmoles) en EtOAc (250 ml) se añadió Pt al 5%/C (1,5 g), y la disolución resultante se agitó en una atmósfera de H₂ (50 psi) durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® con la ayuda de EtOAc, y se concentró a vacío para dar un aceite que solidificó lentamente (10,6 g, 100%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,54 (br s, 2H), 3,78 (s, 3H), 6,65 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,79-6,92 (m, 6H); EI-MS m/z 215 (M⁺).

B3b. Método General para la Formación de Anilinas Sustituidas vía Formación de un Nitroareno a través de Sustitución Nucleófila Aromática, Seguido de Reducción

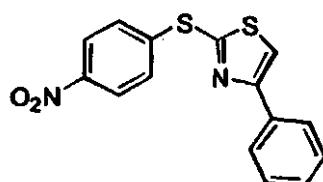


Etapa 1. 3-(Trifluorometil)-4-(4-piridiniltio)nitrobenceno: Una disolución de 4-mercaptopiridina (2,8 g, 24 mmoles), 2-fluoro-5-nitrobenzotrifluoruro (5 g, 23,5 mmoles), y carbonato de potasio (6,1 g, 44,3 mmoles) en DMF anhidra (80 ml) se agitó a temperatura ambiente y bajo argón toda la noche. La TLC mostró que la reacción había terminado. La mezcla se diluyó con Et₂O (100 ml) y agua (100 ml), y la capa acuosa se volvió a extraer con Et₂O (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (100 ml), se secaron (MgSO₄), y se concentraron a presión reducida. El residuo sólido se trituró con Et₂O para producir el producto deseado como un sólido bronceado (3,8 g, 54%): TLC (30% de EtOAc/70% de hexano) R_f 0,06; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,33 (dd, J =1,2, 4,2 Hz, 2H), 7,78 (d, J =8,7 Hz, 1H), 8,46 (dd, J =2,4, 8,7 Hz, 1H), 8,54-8,56 (m, 3H).

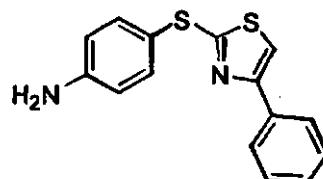


Etapa 2. 3-(Trifluorometil)-4-(4-piridiniltio)anilina: Una suspensión de 3-trifluorometil-4-(4-piridiniltio)nitrobenceno (3,8 g, 12,7 mmoles), polvo de hierro (4,0 g, 71,6 mmoles), ácido acético (100 ml), y agua (1 ml) se agitó a temp. ambiente durante 4 h. La mezcla se diluyó con Et₂O (100 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se ajustó hasta pH 4 con una disolución 4 N de NaOH. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (100 ml), se secaron (MgSO₄), y se concentraron a presión reducida. El residuo se filtró a través de una almohadilla de sílice (gradiente desde 50% de EtOAc/50% de hexano hasta 60% de EtOAc/40% de hexano) para producir el producto deseado (3,3 g): TLC (50% de EtOAc/50% de hexano) R_f 0,10; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 6,21 (s, 2H), 6,84-6,87 (m, 3H), 7,10 (d, J =2,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J =8,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J =6,3 Hz, 2H).

B3c. Método General para la Formación de Anilinas Sustituidas vía Formación de un Nitroareno a través de Sustitución Nucleófila Aromática, Seguido de Reducción

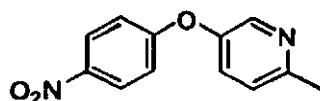


Etapa 1. 4-(2-(4-Fenil)thiazolil)thio-1-nitrobenceno: Una disolución de 2-mercaptop-4-feniltiazol (4,0 g, 20,7 mmoles) en DMF (40 ml) se trató con 1-fluoro-4-nitrobenceno (2,3 ml, 21,7 mmoles), seguido de K₂CO₃ (3,18 g, 23 mmoles), y la mezcla se calentó a aproximadamente a 65°C toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó entonces con EtOAc (100 ml), se lavó secuencialmente con agua (100 ml) y una disolución saturada de NaCl (100 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo sólido se trituró con una disolución de Et₂O/hexano para producir el producto deseado (6,1 g): TLC (25% de EtOAc/75% de hexano) R_f 0,49; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,35-7,47 (m, 3H), 7,58-7,63 (m, 3H), 7,90 (d, J =6,9 Hz, 2H), 8,19 (d, J =9,0 Hz, 2H).

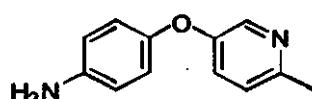


Etapa 2. 4-(2-(4-Fenil)thiazolil)thioanilina: El 4-(2-(4-fenil)thiazolil)thio-1-nitrobenceno se redujo de manera análoga a la usada en la preparación de 3-(trifluorometil)-4-(4-piridiniltio)anilina: TLC (25% de EtOAc/75% de hexano) R_f 0,18; RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,89 (br s, 2H), 6,72-6,77 (m, 2H), 7,26-7,53 (m, 6H), 7,85-7,89 (m, 2H).

B3d. Método General para la Formación de Anilinas Sustituidas vía Formación de un Nitroareno a través de Sustitución Nucleófila Aromática, Seguido de Reducción

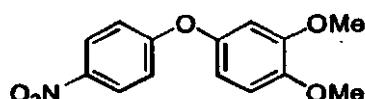


5 **Etapa 1. 4-(6-Metil-3-piridiniloxi)-1-nitrobenceno:** A una disolución de 5-hidroxi-2-metilpiridina (5,0 g, 45,8 mmoles) y 1-fluoro-4-nitrobenceno (6,5 g, 45,8 mmoles) en DMF anh. (50 ml) se añadió K_2CO_3 (13,0 g, 91,6 mmoles) en una porción. La mezcla se calentó a la temp. de reflujo con agitación durante 18 h, y después se dejó enfriar hasta la temp. ambiente. La mezcla resultante se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua (3 x 100 ml) y una disolución saturada de NaCl (2 x 100 ml), se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron *a vacío* para producir el producto deseado (8,7 g, 83%). Este material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

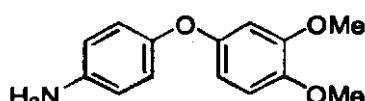


10 **Etapa 2. 4-(6-Metil-3-piridiniloxi)anilina:** Una disolución de 4-(6-metil-3-piridiniloxi)-1-nitrobenceno (4,0 g, 17,3 mmoles) en EtOAc (150 ml) se añadió a Pd al 10%/C (0,500 g, 0,47 mmoles), y la mezcla resultante se colocó bajo una atmósfera de H_2 (balón) y se dejó agitar durante 18 h a temp. ambiente. La mezcla se filtró entonces a través de una almohadilla de Celite® y se concentró *a vacío* para producir el producto deseado como un sólido bronceado (3,2 g, 92%): EI-MS m/z 200 (M^+).

B3e. Método General para la Formación de Anilinas Sustituidas vía Formación de un Nitroareno a través de Sustitución Nucleófila Aromática, Seguido de Reducción

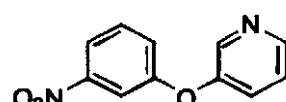


20 **Etapa 1. 4-(3,4-Dimetoxifenoxi)-1-nitrobenceno:** A una disolución de 3,4-dimetoxifeno (1,0 g, 6,4 mmoles) y 1-fluoro-4-nitrobenceno (700 μ l, 6,4 mmoles) en DMF anh. (20 ml) se añadió K_2CO_3 (1,8 g, 12,9 mmoles) en una porción. La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo con agitación durante 18 h, y después se dejó enfriar hasta la temp. ambiente. La mezcla se vertió entonces en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua (3 x 50 ml) y una disolución saturada de NaCl (2 x 50 ml), se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron *a vacío* para producir el producto deseado (0,8 g, 54%). El producto bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



25 **Etapa 2. 4-(3,4-Dimetoxifenoxi)anilina:** Una disolución de 4-(3,4-dimetoxyfenoxi)-1-nitrobenceno (0,8 g, 3,2 mmoles) en EtOAc (50 ml) se añadió a Pd al 10%/C (0,100 g), y la mezcla resultante se colocó bajo una atmósfera de H_2 (balón) y se dejó agitar durante 18 h a temp. ambiente. La mezcla se filtró entonces a través de una almohadilla de Celite® y se concentró *a vacío* para producir el producto deseado como un sólido blanco (0,6 g, 75%): EI-MS m/z 245 (M^+).

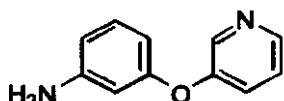
B3f. Método General para la Formación de Anilinas Sustituidas vía Formación de un Nitroareno a través de Sustitución Nucleófila Aromática, Seguido de Reducción



35

Etapa 1. 3-(3-Piridiniloxi)-1-nitrobenceno: A una disolución de 3-hidroxipiridina (2,8 g, 29,0 mmoles), 1-bromo-3-nitrobenceno (5,9 g, 29,0 mmoles) y bromuro de cobre(I) (5,0 g, 34,8 mmoles) en DMF anh. (50 ml) se añadió K_2CO_3

(8,0 g, 58,1 mmoles) en una porción. La mezcla resultante se calentó a la temp. de refluxo con agitación durante 18 h y después se dejó enfriar hasta la temp. ambiente. La mezcla se vertió entonces en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua (3 x 100 ml) y una disolución saturada de NaCl (2 x 100 ml), se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron a vacío. El aceite resultante se purificó mediante chromatografía ultrarrápida (30% de EtOAc/70% de hexano) para producir el producto deseado (2,0 g, 32%). Este material se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.



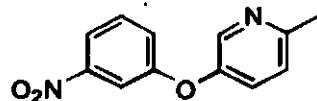
5

10

Etapa 2. 3-(3-Piridiniloxi)anilina: Una disolución de 3-(3-piridiniloxi)-1-nitrobenceno (2,0 g, 9,2 mmoles) en EtOAc (100 ml) se añadió a Pd al 10%/C (0,200 g), y la mezcla resultante se colocó bajo una atmósfera de H_2 (balón) y se dejó agitar durante 18 h a temp. ambiente. La mezcla se filtró entonces a través de una almohadilla de Celite® y se concentró a vacío para producir el producto deseado como un aceite rojo (1,6 g, 94%): EI-MS m/z 186 (M^+).

10

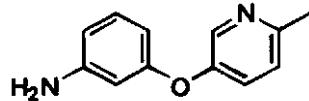
B3g. Método General para la Formación de Anilinas Sustituidas vía Formación de un Nitroareno a través de Sustitución Nucleófila Aromática, Seguido de Reducción



15

20

Etapa 1. 3-(5-Metil-3-piridiniloxi)-1-nitrobenceno: A una disolución de 3-hidroxi-5-metilpiridina (5,0 g, 45,8 mmoles), 1-bromo-3-nitrobenceno (12,0 g, 59,6 mmoles) y yoduro de cobre(I) (10,0 g, 73,3 mmoles) en DMF anh. (50 ml) se añadió K_2CO_3 (13,0 g, 91,6 mmoles) en una porción. La mezcla se calentó a la temp. de refluxo con agitación durante 18 h, y después se dejó enfriar hasta la temp. ambiente. La mezcla se vertió entonces en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua (3 x 100 ml) y una disolución saturada de NaCl (2 x 100 ml), se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron a vacío. El aceite resultante se purificó mediante chromatografía ultrarrápida (30% de EtOAc/70% de hexano) para producir el producto deseado (1,2 g, 13%).



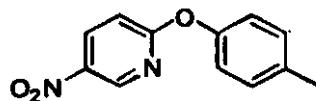
25

30

Etapa 2. 3-(5-Metil-3-piridiniloxi)-1-nitrobenceno: Una disolución de 3-(5-metil-3-piridiniloxi)-1-nitrobenceno (1,2 g, 5,2 mmoles) en EtOAc (50 ml) se añadió a Pd al 10%/C (0,100 g), y la mezcla resultante se colocó bajo una atmósfera de H_2 (balón) y se dejó agitar durante 18 h a temp. ambiente. La mezcla se filtró entonces a través de una almohadilla de Celite® y se concentró a vacío para producir el producto deseado como un aceite rojo (0,9 g, 86%): CI-MS m/z 201 (($\text{M}+\text{H}^+$)).

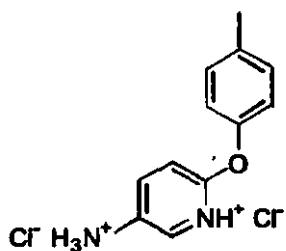
30

B3h. Método General para la Formación de Anilinas Sustituidas vía Formación de un Nitroareno a través de Sustitución Nucleófila Aromática, Seguido de Reducción



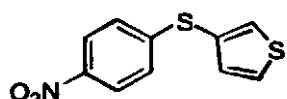
35

Etapa 1. 5-Nitro-2-(4-metilfenoxi)piridina: A una disolución de 2-cloro-5-nitropiridina (6,34 g, 40 mmoles) en DMF (200 ml) se añadieron 4-metilfenol (5,4 g, 50 mmoles, 1,25 equiv.) y K_2CO_3 (8,28 g, 60 mmoles, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó toda la noche a temp. ambiente. La mezcla resultante se trató con agua (600 ml) para generar un precipitado. Esta mezcla se agitó durante 1 h, y los sólidos se separaron y se lavaron secuencialmente con una disolución 1 N de NaOH (25 ml), agua (25 ml) y éter de petróleo (25 ml) para dar el producto deseado (7,05 g, 76%): p.f. 80-82°C; TLC (30% de EtOAc/70% de éter de petróleo) R_f 0,79; RMN ^1H (DMSO-d₆) δ 2,31 (s, 3H), 7,08 (d, $J=8,46$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J=9,20$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J=8,09$ Hz, 2H), 8,58 (dd, $J=2,94, 8,82$ Hz, 1H), 8,99 (d, $J=2,95$ Hz, 1H); FAB-MS m/z (abundancia relativa) 231 (($\text{M}+\text{H}^+$)), 100%.

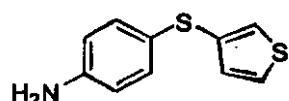


Etapa 2. Dihidrocloruro de 5-amino-2-(4-metilfenoxi)piridina: Una disolución de 5-nitro-2-(4-metilfenoxi)piridina (6,94 g, 30 mmoles, 1 eq.) y EtOH (10 ml) en EtOAc (190 ml) se purgó con argón y después se trató con Pd al 10%/C (0,60 g). La mezcla de reacción se colocó entonces bajo una atmósfera de H₂ y se agitó vigorosamente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite®. Se añadió gota a gota una disolución de HCl en Et₂O al filtrado. El precipitado resultante se separó y se lavó con EtOAc para dar el producto deseado (7,56 g, 92%): p.f. 208-210°C (desc.); TLC (50% de EtOAc/50% éter de petróleo) R_f 0,42; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,25 (s, 3H), 6,98 (d, J=8,45 Hz, 2H), 7,04 (d, J=8,82 Hz, 1H), 7,19 (d, J=8,09 Hz, 2H), 8,46 (dd, J=2,57, 8,46 Hz, 1H), 8,63 (d, J=2,57 Hz, 1H); EI-MS m/z (abundancia relativa) (M⁺, 100%).

10 **B3i. Método General para la Formación de Anilinas Sustituidas vía Formación de un Nitroareno a través de Sustitución Nucleófila Aromática, Seguido de Reducción**

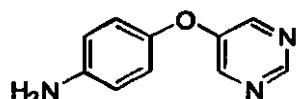


Etapa 1. 4-(3-Tieniltio)-1-nitrobenceno: A una disolución de 4-nitrotiofenol (80% puro; 1,2 g, 6,1 mmoles), 3-bromotiofeno (1,0 g, 6,1 mmoles) y óxido de cobre(II) (0,5 g, 3,7 mmoles) en DMF anhidra (20 ml) se añadió KOH (0,3 g, 6,1 mmoles), y la mezcla resultante se calentó a 130°C con agitación durante 42 h, y después se dejó enfriar hasta la temp. ambiente. La mezcla de reacción se vertió entonces en una mezcla de hielo y una disolución 6N de HCl (200 ml), y la mezcla acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con una disolución 1M de NaOH (2 x 100 ml) y una disolución saturada de NaCl (2 x 100 ml), se secaron (MgSO₄), y se concentraron a vacío. El aceite residual se purificó mediante MPLC (gel de sílice; gradiente desde 10% de EtOAc/90% de hexano hasta 5% de EtOAc/95% de hexano) para producir el producto deseado (0,5 g, 34%). GC-MS m/z 237 (M⁺).



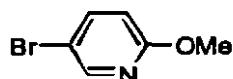
Etapa 2. 4-(3-Tieniltio)anilina: El 4-(3-tieniltio)-1-nitrobenceno se redujo a la anilina de manera análoga a la descrita en el Método B1.

25 **B3j. Método General para la Formación de Anilinas Sustituidas vía Formación de un Nitroareno a través de Sustitución Nucleófila Aromática, Seguido de Reducción**

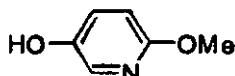


4-(5-Pirimidiniloxi)anilina: Se disolvió 4-aminofenol (1,0 g, 9,2 mmoles) en DMF (20 ml), y después se añadieron 5-bromopirimidina (1,46 g, 9,2 mmoles) y K₂CO₃ (1,9 g, 13,7 mmoles). La mezcla se calentó hasta 100°C durante 18 h y a 130°C durante 48 h, temperatura a la cual el análisis mediante GC-MS indicó que quedaba algo de material de partida. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temp. ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La disolución resultante se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl (2 x 50 ml), se secó (MgSO₄), y se concentró a vacío. Los sólidos residuales se purificaron mediante MPLC (50% de EtOAc/50% de hexanos) para dar la amina deseada (0,650 g, 38%).

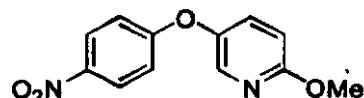
B3k. Método General para la Formación de Anilinas Sustituidas vía Formación de un Nitroareno a través de Sustitución Nucleófila Aromática, Seguido de Reducción



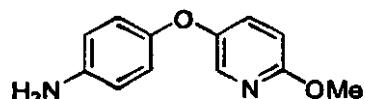
Etapa 1. 5-Bromo-2-metoxipiridina: Una mezcla de 2,5-dibromopiridina (5,5 g, 23,2 mmoles) y NaOMe (3,76 g, 69,6 mmoles) en MeOH (60 ml) se calentó a 70°C en una vasija de reacción cerrada herméticamente durante 42 h, y después se dejó enfriar hasta la temp. ambiente. La mezcla de reacción se trató con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar un aceite volátil amarillo pálido (4,1 g, 95% de rendimiento): TLC (10% de EtOAc/90% de hexano) R_f 0,57.



Etapa 2. 5-Hidroxi-2-metoxipiridina: A una disolución agitada de 5-bromo-2-metoxipiridina (8,9 g, 47,9 mmoles) en THF (175 ml) a -78°C se añadió gota a gota una disolución de n-butil-litio (2,5 M en hexano; 28,7 ml, 71,8 mmoles), y la mezcla resultante se dejó agitar a -78°C durante 45 min. Se añadió borato de trimetilo (7,06 ml, 62,2 mmoles) vía una jeringuilla, y la mezcla resultante se agitó durante 2 h adicionales. La mezcla de reacción naranja brillante se calentó hasta 0°C, y se trató con una mezcla de una disolución 3 N de NaOH (25 ml, 71,77 mmoles) y una disolución de peróxido de hidrógeno (30%; aprox. 50 ml). La mezcla de reacción amarilla y ligeramente turbia resultante se calentó hasta la temp. ambiente durante 30 min., y después se calentó hasta la temp. de reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar después hasta la temp. ambiente. La capa acuosa se neutralizó con una disolución 1N de HCl, y después se extrajo con Et₂O (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar un aceite amarillo viscoso (3,5 g, 60%).

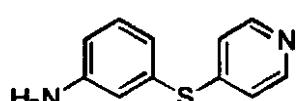


Etapa 3. 4-(5-(2-Metoxi)piridil)oxi-1-nitrobenceno: A una suspensión agitada de NaH (97%, 1,0 g, 42 mmoles) en DMF anh. (100 ml) se añadió una disolución de 5-hidroxi-2-metoxipiridina (3,5 g, 28 mmoles) en DMF (100 ml). La mezcla resultante se dejó agitar a temp. ambiente durante 1 h, y se añadió 4-fluoronitrobenceno (3 ml, 28 mmoles) vía una jeringuilla. La mezcla de reacción se calentó hasta 95°C toda la noche, y después se trató con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida. El aceite marrón residual se cristalizó (EtOAc/hexano) para producir cristales amarillos (5,23 g, 75%).



Etapa 4. 4-(5-(2-Metoxi)piridil)oxianilina: El 4-(5-(2-metoxi)piridil)oxi-1-nitrobenceno se redujo a la anilina de manera análoga a la descrita en el Método B3d, Etapa 2.

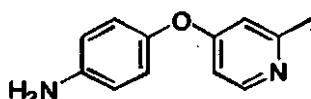
B4a. Método General para la Síntesis de Anilinas Sustituidas vía Sustitución Nucleófila Aromática usando una Halopiridina



3-(4-Piridiniltio)anilina: A una disolución de 3-aminotiofenol (3,8 ml, 34 mmoles) en DMF anh. (90 ml) se añadió hidrocloruro de 4-cloropiridina (5,4 g, 35,6 mmoles), seguido de K_2CO_3 (16,7 g, 121 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temp. ambiente durante 1,5 h, y después se diluyó con EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (100 ml), se secaron (MgSO_4), y se concentraron a presión reducida. El residuo se filtró a través de una almohadilla de sílice (gradiente desde 50% de EtOAc/50% de hexano hasta 70% de EtOAc/30% de hexano), y el

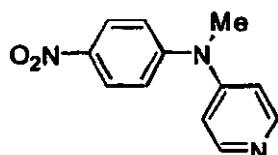
material resultante se trituró con una disolución de Et₂O/hexano para producir el producto deseado (4,6 g, 66%): TLC (100% de acetato de etilo) R_f 0,29; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 5,41 (s, 2H), 6,64-6,74 (m, 3H), 7,01 (d, J=4,8, 2H), 7,14 (t, J=7,8 Hz, 1H), 8,32 (d, J=4,8, 2H).

5 **B4b. Método General para la Síntesis de Anilinas Sustituidas vía Sustitución Nucleófila Aromática usando una Halopiridina**

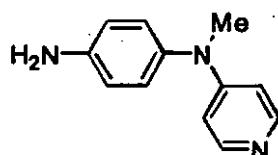


10 **4-(2-Metil-4-piridiniloxi)anilina:** A una disolución de 4-aminofenol (3,6 g, 32,8 mmoles) y 4-cloropicolina (5,0 g, 39,3 mmoles) en DMPU anh. (50 ml) se añadió *terc*-butóxido de potasio (7,4 g, 65,6 mmoles) en una porción. La mezcla de reacción se calentó hasta 100°C con agitación durante 18 h, y después se dejó enfriar hasta la temp. ambiente. La mezcla resultante se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con agua (3 x 100 ml) y una disolución saturada de NaCl (2 x 100 ml), se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron a vacío. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (50% de EtOAc/50% de hexano) para producir el producto deseado como un aceite amarillo (0,7 g, 9%): Cl-MS m/z 201 ((M+FD⁺).

15 **B4c. Método General para la Síntesis de Anilinas Sustituidas vía Sustitución Nucleófila Aromática usando una Halopiridina (no es parte de la invención reivindicada)**



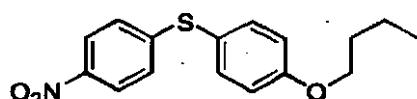
20 **Etapa 1. Metil(4-nitrofenil)-4-piridilamina:** A una suspensión de *N*-metil-4-nitroanilina (2,0 g, 13,2 mmoles) y K₂CO₃ (7,2 g, 52,2 mmoles) en DMPU (30 ml) se añadió hidrocloruro de 4-cloropiridina (2,36 g, 15,77 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 20 h, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente desde 80% de EtOAc/20% de hexanos hasta 100% de EtOAc) para producir metil(4-nitrofenil)-4-piridilamina (0,42 g).



25

Etapa 2. Metil(4-aminofenil)-4-piridilamina: La metil(4-nitrofenil)-4-piridilamina se redujo de manera análoga a la descrita en el Método B1.

B5. Método General de Síntesis de Anilinas Sustituidas vía Alquilación de un Fenol, Seguido de Reducción de un Nitroareno



30

Etapa 1. 4-(4-Butoxifenil)thio-1-nitrobenceno: A una disolución de 4-(4-nitrofeniltio)fenol (1,50 g, 6,07 mmoles) en DMF anh. (75 ml) a 0°C se añadió NaH (60% en aceite mineral, 0,267 g, 6,67 mmoles). La suspensión marrón se agitó a 0°C hasta que se detuvo el desprendimiento de gas (15 min.), y después se añadió gota a gota una disolución de yodobutano (1,12 g, 0,690 ml, 6,07 mmoles) en DMF anh. (20 ml) durante 15 min. a 0°C. La reacción se agitó a temp. ambiente durante 18 h, en cuyo momento la TLC indicó la presencia de fenol sin reaccionar, y se añadieron yodobutano (56 mg, 0,035 ml, 0,303 mmoles, 0,05 equiv.) y NaH (13 mg, 0,334 mmoles) adicionales. La reacción se agitó durante otras 6 h a temp. ambiente, y después se paralizó mediante adición de agua (400 ml). La

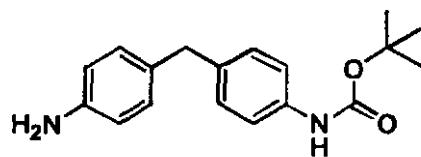
5

mezcla resultante se extrajo con Et_2O (2 x 500 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 400 ml), se secaron (MgSO_4), y se concentraron a presión reducida para dar un aceite amarillo claro, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 20% de $\text{EtOAc}/80\%$ de hexano hasta 50% de $\text{EtOAc}/50\%$ de hexano) para dar el producto como un sólido amarillo (1,24 g, 67%): TLC (20% de $\text{EtOAc}/80\%$ de hexano) R_f 0,75; RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 0,92 (t, $J=7,5$ Hz, 3H), 1,42 (hex ap., $J=7,5$ Hz, 2H), 1,70 (m, 2H), 4,01 (t, $J=6,6$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 8,09 (d, $J=9$ Hz, 2H).

10

Etapa 2. 4-(4-Butoxifenil)tioanilina: El 4-(4-butoxifenil)tio-1-nitrobenceno se redujo a la anilina de manera análoga a la usada en la preparación de 3-(trifluorometil)-4-(4-piridiniltio)anilina (Método B3b, Etapa 2): TLC (33% de $\text{EtOAc}/77\%$ de hexano) R_f 0,38.

B6. Método General para la Síntesis de Anilinas Sustituidas mediante la Acilación de Diaminoarenos



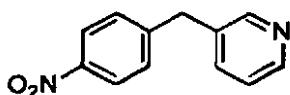
15

20

4-(4-terc-Butoxicarbamoilbencil)anilina: A una disolución de 4,4'-metilendianilina (3,00 g, 15,1 mmoles) en THF anh. (50 ml) a temp. ambiente se añadió una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (3,30 g, 15,1 mmoles) en THF anh. (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a la temp. de reflujo durante 3 h, en cuyo momento la TLC indicó la presencia de metilendianilina sin reaccionar. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo adicional (0,664 g, 3,03 mmoles, 0,02 equiv.), y la reacción se agitó a la temp. de reflujo durante 16 h. La mezcla resultante se diluyó con Et_2O (200 ml), se lavó secuencialmente con una disolución saturada de NaHCO_3 (100 ml), con agua (100 ml) y con una disolución saturada de NaCl (50 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida. El sólido blanco resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 33% de $\text{EtOAc}/67\%$ de hexano hasta 50% de $\text{EtOAc}/50\%$ de hexano) para producir el producto deseado como un sólido blanco (2,09 g, 46%): TLC (50% de $\text{EtOAc}/50\%$ de hexano) R_f 0,45; RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 1,43 (s, 9H), 3,63 (s, 2H), 4,85 (br s, 2H), 6,44 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,00 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 9,18 (br s, 1H); FAB-MS m/z 298 (M^+).

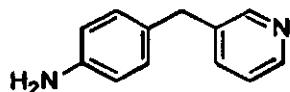
25

B7. Método General para la Síntesis de Arilaminas vía Nitración Electrófila, Seguido de Reducción



30

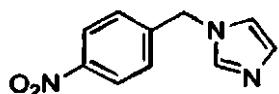
Etapa 1. 3-(4-Nitrobencil)piridina: Una disolución de 3-bencilpiridina (4,0 g, 23,6 mmoles) y ácido nítrico al 70% (30 ml) se calentó toda la noche a 50°C. La mezcla resultante se dejó enfriar hasta la temp. ambiente, y después se vertió en agua con hielo (350 ml). Despues, la mezcla acuosa se basificó con una disolución 1N de NaOH , y después se extrajo con Et_2O (4 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con agua (3 x 100 ml) y con una disolución saturada de NaCl (2 x 100 ml), se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron a vacío. El aceite residual se purificó mediante MPLC (gel de sílice; 50% de $\text{EtOAc}/50\%$ de hexano) y después recristalización ($\text{EtOAc}/\text{hexano}$) para producir el producto deseado (1,0 g, 22%): GC-MS m/z 214 (M^+).



35

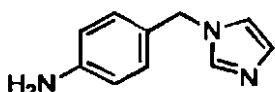
Etapa 2. 3-(4-Piridinil)metilanilina: La 3-(4-nitrobencil)piridina se redujo a la anilina de manera análoga a la descrita en el Método B1.

B8. Método General para la Síntesis de Arilaminas vía Sustitución con Haluros de Nitrobencilo, Seguido de Reducción



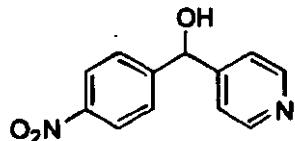
Etapa 1. 4-(1-Imidazolilmetil)-1-nitrobenceno: A una disolución de imidazol (0,5 g, 7,3 mmoles) y bromuro de 4-nitrobencilo (1,6 g, 7,3 mmoles) en acetonitrilo anh. (30 ml) se añadió K_2CO_3 (1,0 g, 7,3 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temp. ambiente durante 18 h, y después se vertió en agua (200 ml) y la disolución acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua (3 x 50 ml) y con una disolución saturada de NaCl (2 x 50 ml), se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron a vacío. El aceite residual se purificó mediante MPLC (gel de sílice; 25% de EtOAc/75% de hexano) para producir el producto deseado (1,0 g, 91%): EI-MS m/z 203 (M^+).

5



Etapa 2. 4-(1-Imidazolilmetil)anilina: El 4-(1-imidazolilmetil)-1-nitrobenceno se redujo a la anilina de manera análoga a la descrita en el Método B2.

B9. Formación de Hidroximetilanilinas Sustituidas mediante Oxidación de Compuestos Nitrobencílicos Seguido de Reducción

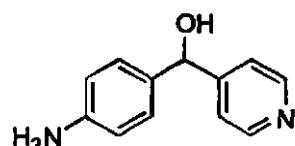


Etapa 1. 4-(1-Hidroxi-1-(4-piridil)metil)-1-nitrobenceno: A una disolución agitada de 3-(4-nitrobencil)piridina (6,0 g, 28 mmoles) en CH_2Cl_2 (90 ml) se añadió m -CPBA (5,80 g, 33,6 mmoles) a 10°C, y la mezcla se agitó a temp. ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con una disolución de $NaHSO_3$ al 10% (50 ml), con una disolución saturada de K_2CO_3 (50 ml) y con una disolución saturada de NaCl (50 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró a presión reducida. El sólido amarillo resultante (2,68 g) se disolvió en anhídrido acético anh. (30 ml) y se calentó a la temperatura de reflujo toda la noche. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (25 ml) y se trató con una disolución acuosa de NH_3 al 20% (30 ml). La mezcla se agitó a temp. ambiente durante 1 h, y después se concentró a presión reducida. El residuo se vertió en una mezcla de agua (50 ml) y CH_2Cl_2 (50 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (80% de EtOAc/20% de hexano) para producir el producto deseado como un sólido blanco (0,53 g, 8%): p.f. 110-118°C; TLC (80% de EtOAc/20% de hexano) R_f 0,12; FAB-MS m/z 367 ($(M+H)^+$, 100%).

15

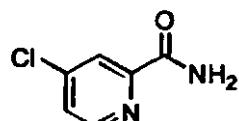
20

25



Etapa 2. 4-(1-Hidroxi-1-(4-piridil)metil)-1-nitrobenceno: El 4-(1-hidroxi-1-(4-piridil)-metil)-1-nitrobenceno se redujo a la anilina de manera análoga a la descrita en el Método B3d, Etapa 2.

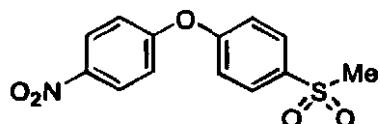
B10. Formación de 2-(*N*-metilcarbamoyl)piridinas vía la reacción de Menisci (no es parte de la invención reivindicada)



Etapa 1. 2-(*N*-metilcarbamoyl)-4-cloropiridina. (Precaución: ésta es una reacción muy peligrosa, potencialmente explosiva). A una disolución de 4-cloropiridina (10,0 g) en *N*-metilformamida (250 ml) en argón a temp. ambiente se

añadió H_2SO_4 conc. (3,55 ml) (exotermia). A esto se añadió H_2O_2 (17 ml, 30% en peso en H_2O), seguido de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0,55 g), para producir una exotermia. La reacción se agitó en la oscuridad a temp. ambiente durante 1 h, y después se calentó lentamente durante 4 h a 45°C. Cuando remitió el burbujeo, la reacción se calentó a 60°C durante 16 h. La disolución marrón opaca se diluyó con H_2O (700 ml), seguido de una disolución de NaOH al 10% (250 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml), y las capas orgánicas se lavaron separadamente con una disolución saturada de NaCl (3 x 150 ml). Los orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice, eluyendo con EtOAc . El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo marrón se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde 50% de EtOAc /50% de hexano hasta 80% de EtOAc /20% de hexano). El aceite amarillo resultante cristalizó a 0°C durante 72 h para dar 2-(*N*-metilcarbamoil)-4-cloropiridina con un rendimiento de (0,61 g, 5,3%): TLC (50% de EtOAc /50% de hexano) R_f 0,50; MS; RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,44 (d, 1 H, J = 5,1 Hz, CHN), 8,21 (s, 1H, CHCCO), 7,96 (b s, 1H, NH), 7,43 (dd, 1H, J = 2,4, 5,4 Hz, CICHNC), 3,04 (d, 3H, J = 5,1 Hz, metilo); Cl- MS m/z 171 (($\text{M}+\text{H}$) $^+$).

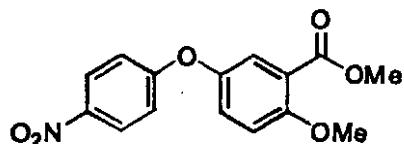
B11. Método General para la Síntesis de ω -Sulfonilfenil Anilinas



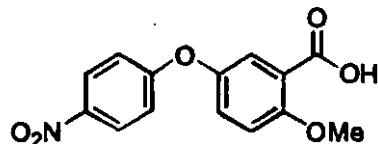
15 **Etapa 1. 4-(4-Metilsulfonilfenoxi)-1-nitrobenceno:** A una disolución de 4-(4-metiltiofenoxi)-1-nitrobenceno (2 g, 7,66 mmoles) en CH_2Cl_2 (75 ml) a 0°C se añadió lentamente *m*CPBA (57-86%, 4 g), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se trató con una disolución 1 N de NaOH (25 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con una disolución 1N de NaOH (25 ml), con agua (25 ml) y con una disolución saturada de NaCl (25 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida para dar 4-(4-metilsulfonilfenoxi)-1-nitrobenceno como un sólido (2,1 g).

20 **Etapa 2. 4-(4-Metilsulfonilfenoxi)-1-anilina:** El 4-(4-metilsulfonilfenoxi)-1-nitrobenceno se redujo a la anilina de manera análoga a la descrita en el Método B3d, etapa 2.

B12. Método General para la Síntesis de ω -Alcoxi- ω -carboxifenilanilinas



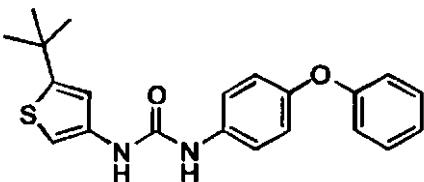
25 **Etapa 1. 4-(3-Metoxicarbonil-4-metoxifenoxi)-1-nitrobenceno:** A una disolución de -(3-carboxi-4-hidroxifenoxi)-1-nitrobenceno (preparado de manera análoga a la descrita en el Método B3a, etapa 1, 12 mmoles) en acetona (50 ml) se añadió K_2CO_3 (5 g) y sulfato de dimetilo (3,5 ml). La mezcla resultante se calentó a la temperatura de refluxo toda la noche, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La disolución resultante se concentró a presión reducida, se absorbió sobre gel de sílice, y se purificó mediante cromatografía en columna (50% de EtOAc /50% de hexano) para dar 4-(3-metoxicarbonil-4-metoxifenoxi)-1-nitrobenceno como un polvo amarillo (3 g): p.f. 115-118°C.



35 **Etapa 2. 4-(3-Carboxi-4-metoxifenoxi)-1-nitrobenceno:** 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 temperatura ambiente toda la noche, y después se calentó a la temperatura de refluxo durante 4 h. La mezcla resultante se enfrió hasta 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 disolución 1N de HCl . La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida para dar 4-(3-carboxi-4-metoxifenoxi)-1-nitrobenceno (1,04 g).

C. Métodos Generales de Formación de Urea

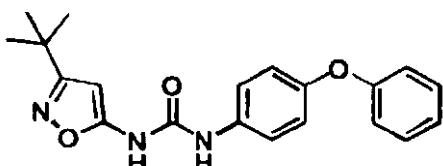
C1a. Reacción de una Amina Heterocíclica con un Isocianato (no es parte de la invención reivindicada)



N-(5-tert-Butyl-3-tienil)-N-(4-fenoxifenil)urea: A una disolución de cloruro de 5-*terc*-butil-3-tiofenamonio (preparado como se describe en el Método A4b; 7,28 g, 46,9 mmoles, 1,0 equiv.) en DMF anh. (80 ml) se añadió isocianato de 4-fenoxifenilo (8,92 g, 42,21 mmoles, 0,9 equiv.) en una porción. La disolución resultante se agitó a 50-60°C toda la noche, y después se diluyó con EtOAc (300 ml). La disolución resultante se lavó secuencialmente con H₂O (200 ml), con una disolución 1 N de HCl (50 ml) y con una disolución saturada de NaCl (50 ml), se secó (Na₂SO₄), y se concentró a presión reducida. El sólido blanquecino resultante se recristalizó (EtOAc/hexano) para dar un sólido blanco (13,7 g, 88%), que estaba contaminado con aproximadamente 5% de bis(4-fenoxifenil)urea. Una porción de este material (4,67 g) se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (9% de EtOAc/27% de CH₂Cl₂/64% de ciclohexano) para producir el producto deseado como un sólido blanco (3,17 g).

5
10

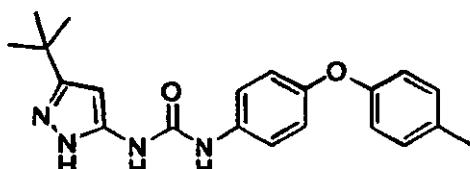
C1b. Reacción de una Amina Heterocíclica con un Isocianato (no es parte de la invención reivindicada)



15
20

N-(3-tert-Butyl-5-isoxazolil)-N-(4-fenoxifenil)urea: A una disolución de 5-amino-3-*terc*-butilisoxazol (8,93 g, 63,7 mmoles, 1 eq.) en CH₂Cl₂ (60 ml) se añadió gota a gota isocianato de 4-feniloxifenilo (15,47 g, 73,3 mmoles, 1,15 eq.). La mezcla se calentó a la temp. de refluxo durante 2 días, añadiendo eventualmente CH₂Cl₂ adicional (80 ml). La mezcla resultante se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con Et₂O (3 x 200 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y después se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó (EtOAc) para dar el producto deseado (15,7 g, 70%): p.f. 182-184°C; TLC (5% de acetona/95% de acetona) R_f 0,27; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,23 (s, 9H), 6,02 (s, 1H), 6,97 (dd, J=0,2, 8,8 Hz, 2H), 6,93 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,08 (t, J=7,4 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,45 (dd, J=2,2, 6,6 Hz, 2H), 8,80 (s, 1H), 10,04 (s, 1H); FAB-MS m/z (abundancia relativa) 352 ((M+H)⁺, 70%).

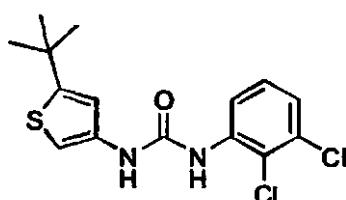
C1c. Reacción de una Amina Heterocíclica con un Isocianato



25
30

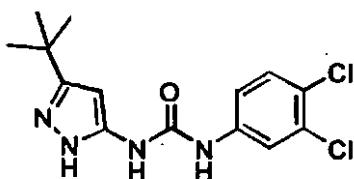
N-(3-tert-Butyl-5-pirazolil)-N-(4-(4-metilfenil)oxifenil)urea: Una disolución de 5-amino-3-*terc*-butilpirazol (0,139 g, 1,0 mmoles, 1,0 equiv.) e isocianato de 4-(4-metilfenoxi)fenilo (0,225 g, 1,0 mmol, 1,0 equiv.) en tolueno (10 ml) se calentó a la temp. de refluxo toda la noche. La mezcla resultante se enfrió hasta la temp. ambiente, y se paralizó con MeOH (unos pocos ml). Después de agitar durante 30 min., la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (sílice, 50% de EtOAc/50% de hexano) para dar el producto deseado (0,121 g, 33%): p.f. 204°C; TLC (5% de acetona/95% de CH₂Cl₂) R_f 0,92; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,22 (s, 9H), 2,24 (s, 3H), 5,92 (s, 1H), 6,83 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,90 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,13 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, J=8,8 Hz, 2H), 8,85 (s, 1H), 9,20 (brs, 1H), 11,94 (brs, 1H); EI-MS m/z 364 (M⁺).

C1d. Reacción de una Amina Heterocíclica con un Isocianato (no es parte de la invención reivindicada)



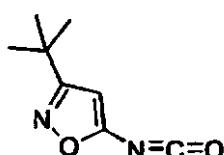
N-(5-terc-Butil-3-tienil)-N'-(2,3-diclorofenil)urea: Se añadió piridina (0,163 ml, 2,02 mmoles) a una suspensión de cloruro de 5-terc-butilthiobenamonio (Método A4c; 0,30 g, 1,56 mmoles) e isocianato de 2,3-diclorofenilo (0,32 ml, 2,02 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) para aclarar la mezcla, y la disolución resultante se agitó a temp. ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se concentró entonces a presión reducida, y el residuo se separó entre EtOAc (15 ml) y agua (15 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con una disolución saturada de NaHCO_3 (15 ml), una disolución 1N de HCl (15 ml) y una disolución saturada de NaCl (15 ml), se secó (Na_2SO_4), y se concentró a presión reducida. Una porción del residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna C-18; 60% de acetonitrilo/40% de agua/0,05% de TFA) para dar la urea deseada (0,180 g, 34%): p.f. 169-170°C; TLC (20% de EtOAc /80% de hexano) R_f 0,57; RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 1,31 (s, 9H), 6,79 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,24-7,33 (m, 2H), 8,16 (dd, $J=1,84$, 7,72 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,60 (s, 1H); RMN ^{13}C (DMSO-d_6) δ 31,9 (3C), 34,0, 103,4, 116,1, 119,3, 120,0, 123,4, 128,1, 131,6, 135,6, 138,1, 151,7, 155,2; FAB-MS m/z (abundancia relativa) 343 ($(\text{M}+\text{H})^+$, 83%), 345 ($(\text{M}+\text{H}+2)^+$, 56%), 347 ($(\text{M}+\text{H}+4)^+$, 12%).

C1e. Reacción de una Amina Heterocíclica con un Isocianato

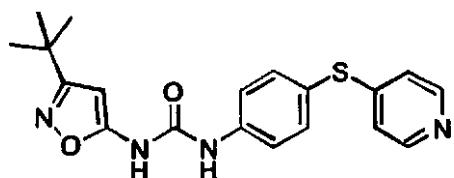


N-(3-terc-Butil-5-pirazolil)-N'-(3,4-diclorofenil)urea: Una disolución de 5-amino-3-terc-butil-N'-(terc-butoxicarbonil)pirazol (Método A5; 0,150 g, 0,63 mmoles) e isocianato de 3,4-diclorofenilo (0,118 g, 0,63 mmoles) en tolueno (3,1 ml) se agitó a 55°C durante 2 d. El tolueno se eliminó a vacío, y el sólido se redissolvió en una mezcla de CH_2Cl_2 (3 ml) y TFA (1,5 ml). Despues de 30 min., el disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se recogió en EtOAc (10 ml). La mezcla resultante se lavó secuencialmente con una disolución saturada de NaHCO_3 (10 ml) y una disolución de NaCl (5 ml), se secó (Na_2SO_4), y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente desde 40% de EtOAc /60% de hexano hasta 55% de EtOAc /5% de hexano) para dar el producto deseado (0,102 g, 48%): p.f. 182-184°C; TLC (40% de EtOAc /60% de hexano) R_f 0,05, FAB-MS m/z 327 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

C2a. Reacción de una Amina Heterocíclica con Fosgeno para Formar un Isocianato, y después Reacción con Anilina Sustituida (no es parte de la invención reivindicada)



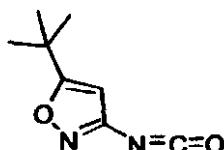
Etapa 1. Isocianato de 3-terc-butil-5-isoxazolilo: A una disolución de fosgeno (20% en tolueno, 1,13 ml, 2,18 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 ml) a 0°C se añadió piridina anh. (0,176 ml, 2,18 mmoles), seguido de 5-amino-3-terc-butilisoxazol (0,305 g, 2,18 mmoles). La disolución resultante se dejó calentar hasta la temp. ambiente durante 1 h, y después se concentró a presión reducida. El residuo sólido se secó a vacío durante 0,5 h.



Etapa 2. N-(3-terc-Butil-5-isoxazolil)-N'-(4-(4-piridiniltilio)fenil)urea: El isocianato de 3-terc-butil-5-isoxazolilo bruto se suspendió en tolueno anh. (10 ml), y se añadió rápidamente 4-(4-piridiniltilio)anilina (0,200 g, 0,989 mmoles). La suspensión se agitó a 80°C durante 2 h, después se enfrió hasta la temp. ambiente y se diluyó con una disolución de $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4:1, 125 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml) y con una disolución saturada de NaCl (50 ml), se secó (MgSO_4), y se concentró a presión reducida. El aceite amarillo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente desde 2% de MeOH /98% de CH_2Cl_2 hasta 4% de MeOH /6% de CH_2Cl_2) para producir una espuma, que se trituró (Et_2O /hexano), en combinación con tratamiento con ultrasonidos, para dar el producto como un polvo blanco (0,18 g, 49%): TLC (5% de MeOH /95% de CH_2Cl_2) R_f 0,21; RMN ^1H

(DMSO-d₆) δ 1,23 (s, 9H), 6,06 (s, 1H), 6,95 (d, J=5 Hz, 2H), 7,51 (d, J=8 Hz, 2H), 7,62 (d, J=8 Hz, 2H), 8,32 (d, J=5 Hz, 2H), 9,13 (s, 1H), 10,19 (s, 1H); FAB-MS m/z 369 ((M+H)⁺).

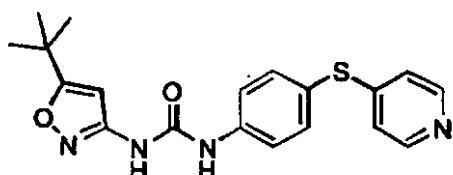
C2b. Reacción de una Amina Heterocíclica con Fosgeno para Formar un Isocianato, Seguido de la Reacción con Anilina Sustituida (no es parte de la invención reivindicada)



5

Etapa 1. Isocianato de 5-terc-butil-3-isoxazolilo: A una disolución de fosgeno (148 ml, 1,93 M en tolueno, 285 mmoles) en CH₂Cl₂ anhídrico (1 l) se añadió 3-amino-5-terc-butilisoxazol (10,0 g, 71 mmoles), seguido de piridina (46 ml, 569 mmoles). La mezcla se dejó calentar hasta la temp. ambiente y se agitó toda la noche (aprox. 16 h), y después la mezcla se concentró a vacío. El residuo se disolvió en THF anh. (350 ml) y se agitó durante 10 min. El precipitado naranja (hidrocloruro de piridinio) se eliminó, y el filtrado que contiene el isocianato (aproximadamente 0,2 M en THF) se usó como una disolución madre: GC-MS (alícuota obtenida antes de la concentración) m/z 166 (M⁺).

10



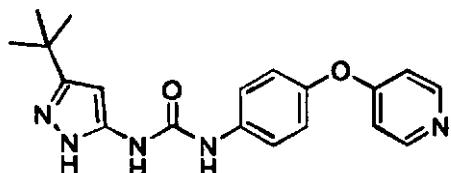
15

Etapa 2. N-5-terc-Butil-3-isoxazolil-N-(4-(4-piridiniltio)fenil)urea: A una disolución de isocianato de 5-terc-butil-3-isoxazolilo (247 ml, 0,2 M en THF, 49,4 mmoles) se añadió 4-(4-piridiniltio)anilina (5 g, 24,72 mmoles), seguido de THF (50 ml) y después piridina (4,0 ml, 49 mmoles), para neutralizar cualquier ácido residual. La mezcla se agitó toda la noche (aprox. 18 h) a temp. ambiente. Después se diluyó con EtOAc (300 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una disolución saturada de NaCl (100 ml), con una disolución saturada de NaHCO₃ (100 ml), y con una disolución saturada de NaCl (100 ml), se secó (MgSO₄), y se concentró a vacío. El material resultante se purificó mediante MPLC (2 x 300 g de gel de sílice, 30% de EtOAc/70% de hexano) para producir el producto deseado como un sólido blanco (8,24 g, 90 %): p.f. 178-179°C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,28 (s, 9H), 6,51 (s, 1H), 6,96 (d, J=6,25 Hz, 2H), 7,52 (d, J=8,82 Hz, 2H), 7,62 (d, J=8,83 Hz, 2H), 8,33 (d, J=6,25 Hz, 2H), 9,10 (s, 1H), 9,61 (s, 1H); EI-MS m/z 368 (M⁺).

20

25

C2c. Reacción de una Amina Heterocíclica con Fosgeno para Formar un Isocianato, Seguido de la Reacción con Anilina Sustituida

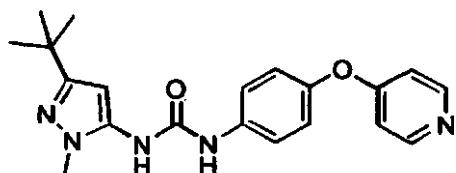


30

35

N-(3-terc-Butil-5-pirazolil)-N-(4-(4-piridiniloxi)fenil)urea: A una disolución de fosgeno (1,9 M en tolueno, 6,8 ml) en CH₂Cl₂ anhídrico (13 ml) a 0°C se añadió lentamente piridina (0,105 ml) durante 5 min., después se añadió 4-(4-piridiniloxi)anilina (0,250 g, 1,3 mmoles) en una alícuota, haciendo que aparezca un color amarillo transitorio. La disolución se agitó a 0°C durante 1 h, y después se dejó calentar hasta la temp. ambiente durante 1 h. La disolución resultante se concentró a vacío, y después el sólido blanco se suspendió en tolueno (7 ml). A esta suspensión se añadió en una alícuota 5-amino-3-terc-butil-N-(terc-butoxicarbonil)pirazol (0,160 g, 0,67 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 12 h formando un precipitado blanco. Los sólidos se disolvieron en una disolución 1N de HCl, y se dejó agitar a temp. ambiente durante 1 h para formar un nuevo precipitado. El sólido blanco se lavó (50% de Et₂O/50% de éter de petróleo) para producir la urea deseada (0,139 g, 59%): p.f. >228°C desc.; TLC (10% de MeOH/90% de CHCl₃) R_f 0,239; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,24 (s, 9H), 5,97 (s, 1H), 6,88 (d, J=6,25 Hz, 2H), 7,10 (d, J=8,82 Hz, 2H), 7,53 (d, J=9,2 Hz, 2H), 8,43 (d, J=6,25 Hz, 2H), 8,92 (br s, 1H), 9,25 (br s, 1H), 12,00 (br s, 1H); EI-MS m/z abundancia rel. 351 (M⁺, 24%).

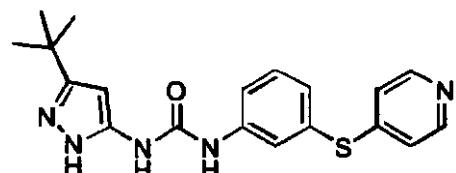
C3a. Reacción de una Amina Heterocíclica con *N,N'*-Carbonildiimidazol, Seguido de la Reacción con una Anilina Sustituida



5 ***N*-(3-terc-Butil-1-metil-5-pirazolil)-*N'*-(4-(4-piridiniloxi)fenil)urea:** A una disolución de 5-amino-3-terc-butil-1-metilpirazol (189 g, 1,24 moles) en CH_2Cl_2 anh. (2,3 l) se añadió *N,N'*-carbonildiimidazol (214 g, 1,32 moles) en una porción. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 5 h antes de añadir 4-(4-piridiniloxi)anilina. La mezcla de reacción se calentó hasta 36°C durante 16 h. La mezcla resultante se enfrió hasta la temp. ambiente, se diluyó con EtOAc (2 l) y se lavó con H_2O (8 l) y con una disolución saturada de NaCl (4 l). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cristalización (44,4% de $\text{EtOAc}/44,4%$ de $\text{Et}_2\text{O}/11,2\%$ de hexano, 2,5 l) para producir la urea deseada como un sólido blanco (230 g, 51%): p.f. 149-152°C; RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 1,18 (s, 9H), 3,57 (s, 3H), 6,02 (s, 1H), 6,85 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 8,40 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,97 (s, 1H); FAB-LSIMS m/z 366 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

10

C3b. Reacción de una Amina Heterocíclica con *N,N'*-Carbonildiimidazol, Seguido de la Reacción con una Anilina Sustituida

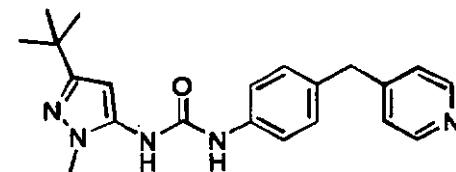


15 ***N*-(3-terc-Butil-5-pirazolil)-*N'*-(3-(4-piridiniltio)fenil)urea:** A una disolución de 5-amino-3-terc-butil-*N*-(terc-butoxicarbonil)pirazol (0,282 g, 1,18 mmoles) en CH_2Cl_2 (1,2 ml) se añadió *N,N'*-carbonildiimidazol (0,200 g, 1,24 mmoles), y la mezcla se dejó agitar a temp. ambiente durante 1 día. Se añadió 3-(4-piridiniltio)anilina (0,239 g, 1,18 mmoles) a la disolución de la reacción en una alícuota, y la mezcla resultante se dejó agitar a temp. ambiente durante 1 día. Después, la disolución resultante se trató con una disolución de ácido cítrico al 10% (2 ml) y se dejó agitar durante 4 h. La capa orgánica se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml), se secó (MgSO_4), y se concentró a vacío. El residuo se diluyó con CH_2Cl_2 (5 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml), y la disolución resultante se dejó agitar durante 4 h. La mezcla de reacción trifluoroacética se basificó con una disolución saturada de NaHCO_3 , y después se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (5% de $\text{MeOH}/95\%$ de CH_2Cl_2). El sólido marrón resultante se trituró con tratamiento con ultrasonidos (50% de $\text{Et}_2\text{O}/50\%$ de éter de petróleo) para dar la urea deseada (0,122 g, 28%): p.f. >224°C desc.; TLC (5% de $\text{MeOH}/95\%$ de CHCl_3) R_f 0,067; RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 1,23 (s, 9H), 5,98 (s, 1H), 7,04 (dm, $J=13,24$ Hz, 2H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,80-7,82 (m, 1H), 8,36 (dm, $J=15,44$ Hz, 2H), 8,96 (br s, 1H), 9,32 (br s, 1H), 11,97 (br s, 1H); FAB-MS m/z (abundancia relativa) 368 (M^+ , 100%).

20

25

C4a. Reacción de Anilina Sustituida con *N,N'*-Carbonildiimidazol, Seguido de la Reacción con una Amina Heterocíclica



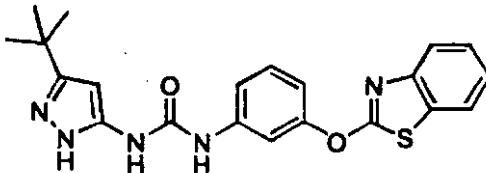
30 ***N*-(3-terc-Butil-1-metil-5-pirazolil)-*N'*-(4-(4-piridinilmetil)fenil)urea:** A una disolución de 4-(4-piridinilmetil)anilina (0,200 g, 1,08 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió *N,N'*-carbonildiimidazol (0,200 g, 1,23 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual el análisis mediante TLC indicó que no quedaba anilina de partida. La mezcla de reacción se trató entonces con 5-amino-3-terc-butil-1-metilpirazol (0,165 g, 1,08 mmoles), y se agitó a 40-45°C toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temp. ambiente y se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente desde 20% de acetona/80% de CH_2Cl_2 hasta 60% de acetona/40% de CH_2Cl_2), y los sólidos resultantes se cristalizaron (Et_2O) para producir la urea deseada (0,227 g,

35

58%): TLC (4% de MeOH/96% de CH₂Cl₂) R_f 0,15; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,19 (s, 9H), 3,57 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 6,02 (s, 1H), 7,14 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,21 (d, J=6 Hz, 2H), 7,37 (d, J=8,4 Hz, 2H), 8,45-8,42 (m, 3H), 8,81 (s, 1H); FAB-MS m/z 364 (M+H)⁺.

C4b. Reacción de Anilina Sustituida con *N,N'*-Carbonildiimidazol, Seguido de la Reacción con una Amina Heterocíclica

5

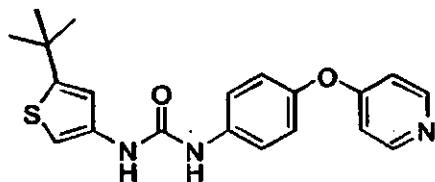


N-(3-tert-Butil-5-pirazolil)-N'-(3-(2-benzotiazoliloxi)fenil)urea: Una disolución de 3-(2-benzotiazoliloxi)anilina (0,24 g, 1,0 mmoles, 1,0 equiv.) y *N,N'*-carbonildiimidazol (0,162 g, 1,0 mmoles, 1,0 equiv.) en tolueno (10 ml) se agitó a temp. ambiente durante 1 h. Se añadió 5-amino-3-tert-butilpirazol (0,139 g, 1,0 mmoles), y la mezcla resultante se calentó a la temp. de refluxo toda la noche. La mezcla resultante se vertió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y se disolvieron en una cantidad mínima de CH₂Cl₂. Se añadió éter de petróleo, y el precipitado blanco resultante se volvió a someter al protocolo de cristalización para producir el producto deseado (0,015 g, 4%): p.f. 110-111°C; TLC (5% de acetona/95% de CH₂Cl₂) R_f 0,05; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,24 (s, 9H), 5,97 (s, 1H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,21-7,44 (m, 4H), 7,68 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,34 (br s, 1H), 11,98 (br s, 1H); EI-MS m/z 408 (M⁺).

10

15

C4c. Reacción de una Amina Heterocíclica con Fosgeno para Formar un Isocianato, Seguido de la Reacción con Anilina Sustituida (no es parte de la invención reivindicada)



N-(5-tert-Butyl-3-tienil)-N'-(4-(4-piridiniloxi)fenil)urea: A una disolución de fosgeno enfriada en hielo (1,93 M en tolueno; 0,92 ml, 1,77 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió una disolución de 4-(4-piridiniloxi)anilina (0,30 g, 1,61 mmoles) y piridina (0,255 g, 3,22 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml). La mezcla resultante se dejó calentar hasta la temp. ambiente y se agitó durante 1 h, y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (5 ml), y después se trató con cloruro de 5-tert-butiltiofenamonio (Método A4c; 0,206 g, 1,07 mmoles), seguido de piridina (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temp. ambiente durante 1 h, y después se trató con 2-(dimetilamino)etilamina (1 ml), seguido de agitación a temp. ambiente durante otros 30 min. La mezcla de reacción se diluyó después con EtOAc (50 ml), se lavó secuencialmente con una disolución saturada de NaHCO₃ (50 ml) y con una disolución saturada de NaCl (50 ml), se secó (Na₂SO₄), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente desde 30% de EtOAc/70% de hexano hasta 100% de EtOAc) para dar el producto deseado (0,38 g, 97%): TLC (50% de EtOAc/50% de hexano) R_f 0,13; RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,26 (s, 9H), 6,65 (d, J=1,48 Hz, 1H), 6,76 (dd, J=1,47, 4,24 Hz, 2H), 6,86 (d, J=1,47 Hz, 1H), 6,91 (d, J=8,82 Hz, 2H), 7,31 (d, J=8,83 Hz, 2H), 8,39 (brs, 2H), 8,41 (d, J=1,47 Hz, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 32,1 (3C), 34,4, 106,2, 112,0 (2C), 116,6, 121,3 (2C), 121,5 (2C), 134,9, 136,1, 149,0, 151,0 (2C), 154,0, 156,9, 165,2; FAB-MS m/z (abundancia relativa) 368 ((M+H)⁺, 100%).

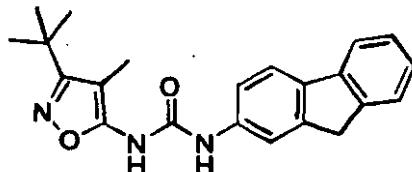
20

25

30

35

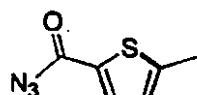
C5. Método General para la Reacción de una Anilina Sustituida con Trifosgeno, Seguido de la Reacción con una Segunda Amina Sustituida



N-(3-tert-Butyl-4-metil-5-isoxazolil)-N'-(2-fluorenil)urea: A una disolución de trifosgeno (55 mg, 0,185 mmoles, 0,37 eq.) en 1,2-dicloroetano (1,0 ml) se añadió una disolución de 5-amino-4-metil-3-tert-butilisoxazol (77,1 mg, 0,50

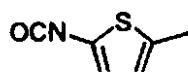
5 mmoles, 1,0 eq.) y diisopropiletilamina (0,104 ml, 0,60 mmoles, 1,2 eq.) en 1,2-dicloroetano (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 h, se enfrió hasta la temp. ambiente, y se trató con una disolución de 2-aminofluoreno (30,6 mg, 0,50 mmoles, 1,0 eq.) y diisopropiletilamina (0,087 ml, 1,0 eq.) en 1,2-dicloroetano (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 3 h, y después a RT durante 17 h, para producir un precipitado. Los sólidos se lavaron con Et₂O y hexanos para dar la urea deseada como un sólido beige (25 mg, 14%): p.f. 179-181°C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,28 (s, 9H), 2,47 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 7,22 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,51 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,76 (m, 3H), 8,89 (s, 1H), 9,03 (s, 1H); HPLC ES-MS m/z 362 ((M+H)⁺).

10 **C6. Método General para la Formación de Ureas mediante Transposición de Curtius y Atrapamiento de Carbamato**



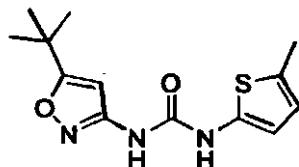
10

15 **Etapa 1. 5-Metil-2-(azidocarbonil)thiopheno:** A una disolución de ácido 5-metil-2-thiophencarboxílico (1,06 g, 7,5 mmoles) y Et₃N (1,25 ml, 9,0 mmoles) en acetona (50 ml) a -10°C se añadió lentamente cloroformiato de etilo (1,07 ml, 11,2 mmoles) para mantener la temperatura interna por debajo de 5°C. Se añadió una disolución de azida sódica (0,83 g, 12,7 mmoles) en agua (6 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0°C. La mezcla resultante se diluyó con CH₂Cl₂ (10 ml) y se lavó con una disolución saturada de NaCl (10 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con CH₂Cl₂ (10 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (10% de EtOAc/90% de hexanos) para dar el azidoéster (0,94 g, 75%). El azidoéster (100 mg, 0,6 mmoles) en tolueno anhido (10 ml) se calentó hasta reflujo durante 1 h, y después se enfrió hasta rt. Esta disolución se usó como una disolución madre para reacciones subsiguientes.



20

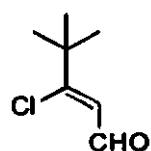
Etapa 2. 5-Metil-2-thiophenoisocianato: El 5-metil-2-(azidocarbonil)thiopheno (0,100 g, 0,598 mmoles) en tolueno anh. (10 ml) se calentó a la temp. de reflujo durante 1 h, y después se enfrió hasta la temp. ambiente. Esta disolución se usó como una disolución madre para reacciones subsiguientes.



25

30 **Etapa 3. N-(5-terc-Butil-3-isoxazolil)-N'-(5-metil-2-tienil)urea:** A una disolución de 5-metil-2-thiophenoisocianato (0,598 mmoles) en tolueno (10 ml) a temp. ambiente se añadió 3-amino-5-terc-butilisoxazol (0,092 g, 0,658 mmoles), y la mezcla resultante se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó secuencialmente con una disolución 1 N de HCl (2 x 25 ml) y con una disolución saturada de NaCl (25 ml), se secó (MgSO₄), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (20% de EtOAc/80% de hexano) para dar la urea deseada (0,156 g, 93%): p.f. 200-201°C; TLC (20% de EtOAc/80% de hexano) R_f 0,20; EI-MS m/z 368 (M⁺).

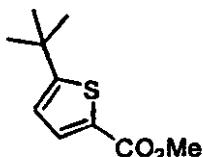
35 **C7. Métodos Generales para la Formación de Ureas mediante Transposición de Curtius y Atrapamiento de Isocianato**



35

40 **Etapa 1. 3-Cloro-4,4-dimetilpent-2-enal:** Se añadió POCl₃ (67,2 ml, 0,72 moles) a DMF enfriada (0°C) (60,6 ml, 0,78 moles) a una velocidad para mantener la temperatura interna por debajo de 20°C. La suspensión viscosa se calentó hasta que los sólidos se fundieron (aproximadamente 40°C), y después se añadió pinacolona (37,5 ml, 0,30 moles) en una porción. La mezcla de reacción se calentó entonces hasta 55°C durante 2 h, y hasta 75°C durante otras 2 h. La mezcla resultante se dejó enfriar hasta la temp. ambiente, después se trató con THF (200 ml) y agua (200 ml), se agitó vigorosamente durante 3 h, y se extrajo con EtOAc (500 ml). La capa orgánica se lavó con una

disolución saturada de NaCl (200 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se filtró a través de una almohadilla de sílice (CH_2Cl_2) para dar el aldehído deseado como un aceite naranja (15,5 g, 35%): TLC (5% de EtOAc/95% de hexano) R_f 0,54; RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,26 (s, 9H), 6,15 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 10,05 (d, $J=6,6$ Hz, 1H).

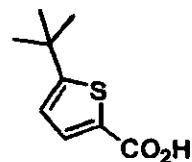


5

Etapa 2. 5-terc-Butil-2-tiofencarboxilato de metilo: A una disolución de 3-cloro-4,4-dimetilpent-2-enal (1,93 g, 13,2 mmoles) en DMF anh. (60 ml) se añadió una disolución de Na_2S (1,23 g, 15,8 mmoles) en agua (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temp. ambiente durante 15 min. para generar un precipitado blanco, y después la suspensión se trató con bromoacetato de metilo (2,42 g, 15,8 mmoles) para disolver lentamente los sólidos. La mezcla de reacción se agitó a temp. ambiente durante 1,5 h, y después se trató con una disolución 1 N de HCl (200 ml) y se agitó durante 1 h. La disolución resultante se extrajo con EtOAc. (300 ml). La fase orgánica se lavó secuencialmente con una disolución 1 N de HCl (200 ml), con agua (2 x 200 ml) y con una disolución saturada de NaCl (200 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (5% de EtOAc/95% de hexano) para producir el producto deseado (0,95 g, 36%): TLC (20% de EtOAc/80% de hexano) R_f 0,79; RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,39 (s, 9H), 3,85 (s, 3H), 6,84 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=4,1$ Hz, 1H); GC-MS m/z (abundancia relativa) 198 (M^+ , 25%).

10

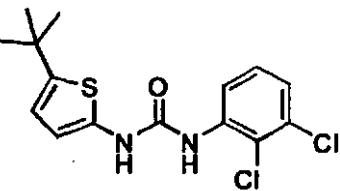
15



20

25

Etapa 3. Ácido 5-terc-butil-2-tiofencarboxílico: Se añadió 5-terc-butil-2-tiofencarboxilato de metilo (0,10 g, 0,51 mmoles) a una disolución de KOH (0,33 M en 90% de MeOH/10% de agua, 2,4 ml, 0,80 mmoles), y la mezcla resultante se calentó a la temperatura de refluo durante 3 h. Se añadió EtOAc (5 ml) a la mezcla de reacción, y después el pH se ajustó hasta aproximadamente 3 usando una disolución 1 N de HCl. La fase orgánica resultante se lavó con agua (5 ml), se secó (Na_2SO_4), y se concentró a presión reducida (0,4 mmHg) para dar el ácido carboxílico deseado como un sólido amarillo (0,067 g, 73%): TLC (20% de EtOAc/79,5% de hexano/0,5% AcOH) R_f 0,29; RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,41 (s, 9H), 6,89 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 12,30 (br s, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 32,1 (3C), 35,2, 122,9, 129,2, 135,1, 167,5, 168,2.



30

35

Etapa 4. N-(5-terc-Butil-2-tienil)-N'-(2,3-diclorofenil)urea: Una mezcla de ácido 5-terc-butil-2-tiofencarboxílico (0,066 g, 0,036 mmoles), DPPA (0,109 g, 0,39 mmoles) y Et_3N (0,040 g, 0,39 mmoles) en tolueno (4 ml) se calentó hasta 80°C durante 2 h, se añadió 2,3-dicloroanilina (0,116 g, 0,72 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante otras 2 h. La mezcla resultante se dejó enfriar hasta la temp. ambiente y se trató con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con una disolución 1 N de HCl (3 x 50 ml), con una disolución saturada de NaHCO_3 (50 ml), y con una disolución saturada de NaCl (50 ml), se secó (Na_2SO_4), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (5% de EtOAc/95% de hexano) para producir la urea deseada como un sólido violeta (0,030 g, 24%): TLC (10% de EtOAc/90% de hexano) R_f 0,28; RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,34 (s, 9H), 6,59 (br s, 2H), 7,10-7,13 (m, 2H), 7,66 (br s, 1H), 8,13 (dd, $J=2,9, 7,8$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 32,2 (3C), 34,6, 117,4, 119,07, 119,15, 119,2, 121,5, 124,4, 127,6, 132,6, 135,2, 136,6, 153,4; HPLC ES-MS m/z (abundancia relativa) 343 (($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 100%), 345 (($\text{M}+\text{H}+2$) $^+$, 67%), 347 (($\text{M}+\text{H}+4$) $^+$, 14%).

C8. Método Combinatorio para la Síntesis de Difenil Ureas Usando Trifosgeno

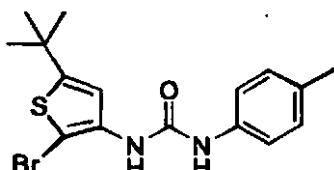
Una de las anilinas a acoplar se disolvió en dicloroetano (0,10 M). Esta disolución se añadió a un vial de 8 ml (0,5 ml) que contenía dicloroetano (1 ml). A esto se añadió una disolución de trifosgeno (0,12 M en dicloroetano, 0,2 ml,

5

0,4 equiv.), seguido de 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, y después se dejó enfriar hasta la temp. ambiente durante aproximadamente 10 h. Se añadió la segunda anilina (0,10 M en dicloroetano, 0,5 ml, 1,0 equiv.), seguido de 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 hasta la temperatura ambiente y se trató con MeOH (0,5 ml). La mezcla resultante se concentró a presión reducida, y los productos se purificaron mediante HPLC de fase inversa.

D. Métodos Misc. de Síntesis de Ureas

D1. Halogenación Electrófila

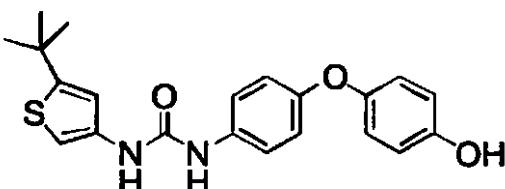


10

N-(2-Bromo-5-terc-butil-3-tienil)-N'-(4-metilfenil)urea: A una suspensión de *N*-(5-terc-butil-3-tienil)-*N'*-(4-metilfenil)urea (0,50 g, 1,7 mmoles) en CHCl₃ (20 ml) a temp. ambiente se añadió lentamente una disolución de Br₂ (0,09 ml, 1,7 mmoles) en CHCl₃ (10 ml) vía un embudo de adición, haciendo que la mezcla de reacción se volviera homogénea. La agitación se continuó durante 20 min., después de lo cual el análisis mediante TLC indicó que la reacción había terminado. La reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se trituró (2 x Et₂O/hexano) para dar el producto bromado como un polvo bronceado (0,43 g, 76%): p.f. 161-163°C; TLC (20% de EtOAc/80% de hexano) R_f 0,71; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,29 (s, 9H), 2,22 (s, 3H), 7,07 (d, J=8,46 Hz, 2H), 7,31 (d, J=8,46 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 9,02 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 20,3, 31,6 (3C), 34,7, 89,6, 117,5, 118,1 (2C), 129,2 (2C), 130,8, 136,0, 136,9, 151,8, 155,2; FAB-MS m/z (abundancia relativa) 367 ((M+H)⁺, 98%), 369 (M+2+H)⁺, 100%).

15

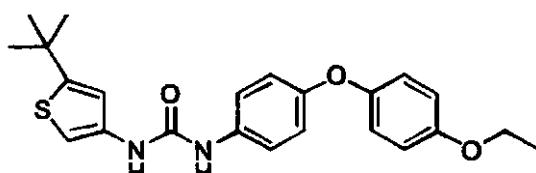
D2. Síntesis de ω -Alcoxi Ureas



25

Etapa 1. *N*-(5-terc-Butil-3-tienil)-*N'*-(4-(4-hidroxifenil)oxifenil)urea: Una disolución de *N*-(5-terc-butil-3-tienil)-*N'*-(4-(4-metoxifenil)oxifenil)urea (1,2 g, 3 mmoles) en CH₂Cl₂ (50 ml) se enfrió hasta -78°C, y se trató con BBr₃ (1,0 M en CH₂Cl₂, 4,5 ml, 4,5 mmoles, 1,5 equiv.) gota a gota vía una jeringuilla. La mezcla amarilla brillante resultante se calentó lentamente hasta la temp. ambiente y se agitó toda la noche. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml), después se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (50 ml) y con una disolución saturada de NaCl (50 ml), se secó (Na₂SO₄), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó vía cromatografía ultrarrápida (gradiente desde 10% de EtOAc/90% de hexano hasta 25% de EtOAc/75% de hexano) para dar el fenol deseado como una espuma bronceada (1,1 g, 92%): TLC (20% de EtOAc/80% de hexano) R_f 0,23; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,30 (s, 9H), 6,72-6,84 (m, 7H), 6,97 (d, J=1,47 Hz, 1H), 7,37 (dm, J=9,19 Hz, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,25 (s, 1H); FAB-MS m/z (abundancia relativa) 383 ((M+H)⁺, 33%).

30



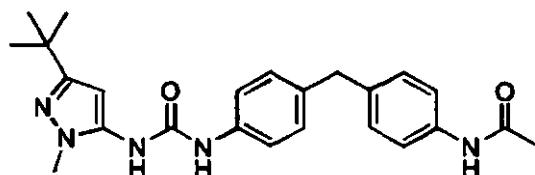
35

Etapa 2. *N*-(5-terc-Butil-3-tienil)-*N'*-(4-(4-ethoxifenil)oxifenil)urea: A una mezcla de *N*-(5-terc-butil-3-tienil)-*N'*-(4-(4-hidroxifenil)oxifenil)urea (0,20 g, 0,5 mmoles) y Cs₂CO₃ (0,18 g, 0,55 mmoles, 1,1 equiv.) en acetona de grado reactivo (10 ml) se añadió yoduro de etilo (0,08 ml, 1,0 mmoles, 2 equiv.) vía una jeringuilla, y la disolución resultante se calentó a la temp. de reflujo durante 17 h. La reacción se enfrió, se filtró, y los sólidos se lavaron con EtOAc. Los orgánicos combinados se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó vía HPLC preparativa (60% de CH₃CN/40% de H₂O/0,05% de TFA) para dar la urea deseada como un polvo incoloro (0,16 g, 73%): p.f. 155-156°C;

TLC (20% de EtOAc/80% de hexano) R_f 0,40; RMN ^1H (DMSO-d₆) δ 1,30 (s, 9H), 1,30 (t, $J=6,99$ Hz, 3H), 3,97 (q, $J=6,99$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J=1,47$ Hz, 1H), 6,86 (dm, $J=8,82$ Hz, 2H), 6,90 (s, 4H), 6,98 (d, $J=1,47$, 1H), 7,40 (dm, $J=8,83$ Hz, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,73 (s, 1H); RMN ^{13}C (DMSO-d₆) δ 14,7, 32,0 (3C), 33,9, 63,3, 102,5, 115,5 (2C), 116,3, 118,4 (2C), 119,7 (2C), 119,8 (2C), 135,0, 136,3, 150,4, 152,1, 152,4, 154,4, 154,7; FAB-MS m/z (abundancia relativa) 411 ((M+H)⁺, 15%).

5

D3. Síntesis de ω -Carbamoil Ureas

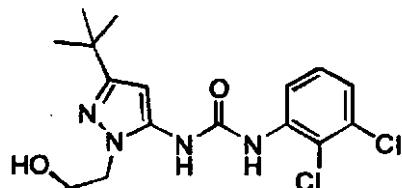


10

15

N-(3-tert-Butil-1-metil-5-pirazolil)-N'-(4-(4-acetaminofenil)metilfenil)urea: A una disolución de *N*-(3-tert-butil-1-metil-5-pirazolil)-*N'*-(4-(4-aminofenil)metilfenil)urea (0,300 g, 0,795 mmoles) en CH₂Cl₂ (15 ml) a 0°C se añadió cloruro de acetilo (0,057 ml, 0,795 mmoles), seguido de Et₃N anhidro (0,111 ml, 0,795 mmoles). La disolución se dejó calentar hasta la temp. ambiente durante 4 h, y después se diluyó con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con una disolución 1M de HCl (125 ml), después con agua (100 ml), se secó (MgSO₄), y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante filtración a través de una almohadilla de sílice (EtOAc) para dar el producto deseado como un sólido blanco (0,160 g, 48%): TLC (EtOAc) R_f 0,33; RMN ^1H (DMSO-d₆) δ 1,17 (s, 9H), 1,98 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 6,00 (s, 1H), 7,07 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 9,82 (s, 1H); FAB-MS m/z 420 ((M+H)⁺).

D4. Método General para la Conversión de Ureas que Contienen Éster en Ureas que Contienen Alcohol

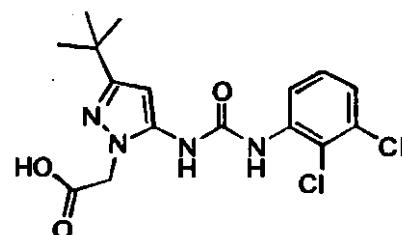


20

25

N-(N'-(2-Hidroxietil)-3-tert-butyl-5-pirazolil)-N'-(2,3-diclorofenil)urea: Una disolución de *N*-(*N*-(2,3-diclorofenilamino)carboniloxietil)-3-tert-butyl-5-pirazolil)-*N'*-(2,3-diclorofenil)urea (preparada como se describe en el Método A3; 0,4 g, 0,72 mmoles) y NaOH (0,8 ml, 5N en agua, 4,0 mmoles) en EtOH (7 ml) se calentó a ~65°C durante 3 h, en cuyo momento la TLC indicó que la reacción había terminado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y se acidificó con una disolución 2 N de HCl (3 ml). La fase orgánica resultante se lavó con una disolución saturada de NaCl (25 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó (Et₂O) para producir el producto deseado como un sólido blanco (0,17 g, 64%): TLC (60% de EtOAc/40% de hexano) R_f 0,16; RMN ^1H (DMSO-d₆) δ 1,23 (s, 9H), 3,70 (t, $J=5,7$ Hz, 2H), 4,10 (t, $J=5,7$ Hz, 2H), 6,23 (s, 1H), 7,29-7,32 (m, 2H), 8,06-8,09 (m, 1H), 9,00 (br s, 1H), 9,70 (br s, 1H); FAB-MS m/z (abundancia relativa) 371 ((M+H)⁺, 100%).

D5a. Método General para la Conversión de Ureas que Contienen Ester en Ureas que Contienen Amida

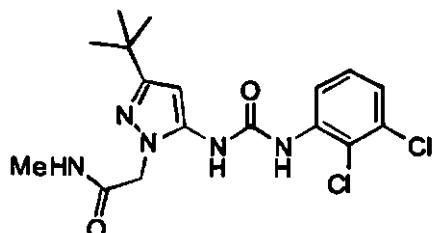


30

35

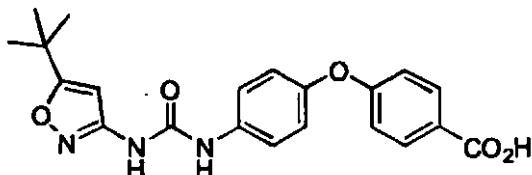
Etapa 1. N-(N'-(Carboximetil)-3-terc-butil-5-pirazolil)-N'-(2,3-diclorofenil)urea: Una disolución de *N*-(*N*-(etoxicarbonilmetil)-3-terc-butil-5-pirazolil)-*N'*-(2,3-diclorofenil)urea (preparada como se describe en el Método A3, 0,46 g, 1,11 mmoles) y NaOH (1,2 ml, 5N en agua, 6,0 mmoles) en EtOH (7 ml) se agitó a temp. ambiente durante 2 h, en cuyo momento la TLC indicó que la reacción había terminado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y se acidificó con una disolución 2 N de HCl (4 ml). La fase orgánica resultante se lavó con una disolución saturada de NaCl (25 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó (Et₂O/hexano) para producir el producto deseado como un sólido blanco (0,38 g, 89%): TLC (10% de MeOH/90% de CH₂Cl₂) R_f

0,04; RMN ^1H (DMSO-d₆) δ 1,21 (s, 9H), 4,81 (s, 2H), 6,19 (s, 1H), 7,28-7,35 (m, 2H), 8,09-8,12 (m, 1H), 8,76 (br s, 1H), 9,52 (br s, 1H); FAB-MS m/z (abundancia relativa) 385 ((M+H)⁺, 100%).

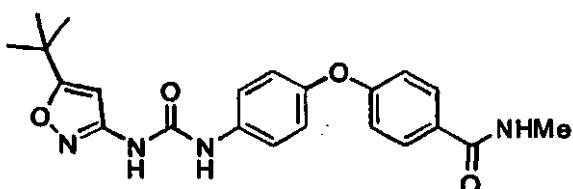


Etapa 2. *N*-(*N*'-((Metilcarbamoil)metil)-3-terc-butil-5-pirazolil)-*N*'-(2,3-diclorofenil)urea: Una disolución de *N*-(*N*'-(carboximetil)-3-terc-butil-5-pirazolil)-*N*'-(2,3-diclorofenil)urea (100 mg, 0,26 mmoles) y *N,N*'-carbonildiimidazol (45 mg, 0,28 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml) se agitó a temp. ambiente 4 h, en cuyo momento la TLC indicó la formación del anhídrido correspondiente (TLC (50% de acetona/50% de CH₂Cl₂) R_f 0,81). Después se añadió hidrocloruro de metilamina seco (28 mg, 0,41 mmoles), seguido de diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,40 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temp. ambiente toda la noche, después se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua (30 ml), con una disolución saturada de NaCl (30 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante chromatografía en columna (gradiente desde 10% de acetona/90% de CH₂Cl₂ hasta 40% de acetona/60% de CH₂Cl₂), y el residuo se cristalizó (Et₂O/hexano) para producir el producto deseado (47 mg, 46%): TLC (60% de acetona/40% de CH₂Cl₂) R_f 0,59; RMN ^1H (DMSO-d₆) δ 1,20 (s, 9H), 2,63 (d, J =4,5 Hz, 3H), 4,59 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 7,28-7,34 (m, 2H), 8,02-8,12 (m, 2H), 8,79 (brs, 1H), 9,20 (brs, 1H); FAB-MS m/z (abundancia relativa) 398 ((M+H)⁺, 30%).

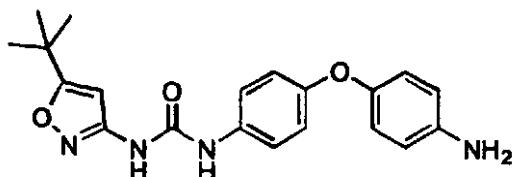
D5b. Método General para la Conversión de Ureas que Contienen Ester en Ureas que Contienen Amida



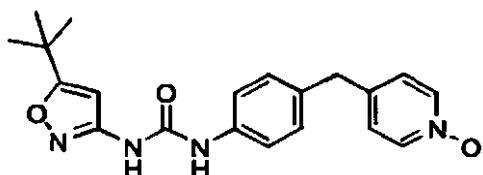
Etapa 1. *N*-(5-terc-Butil-3-isoxazolil)-*N*'-(4-(4-carboxifenil)oxifenil)urea: A una disolución de *N*-(5-terc-butil-3-isoxazolil)-*N*'-(4-(4-etoioxoxicarbonilfenil)oxifenil)urea (0,524 g, 1,24 mmoles) en una mezcla de EtOH (4 ml) y THF (4 ml) se añadió una disolución 1M de NaOH (2 ml), y la disolución resultante se dejó agitar toda la noche a temp. ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml) y se trató con una disolución 3 M de HCl (20 ml) para formar un precipitado blanco. Los sólidos se lavaron con agua (50 ml) y con hexano (50 ml), y después se secaron (aproximadamente 0,4 mmHg) para producir el producto deseado (0,368 g, 75%). Este material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



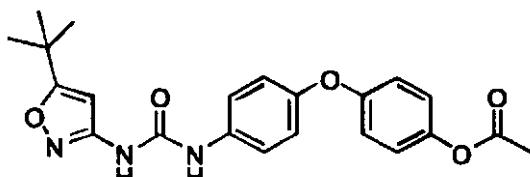
Etapa 2. *N*-(5-terc-Butil-3-isoxazolil)-*N*'-(4-(4-(*N*-metilcarbamoil)-fenil)oxifenil)urea: Una disolución de *N*-(5-terc-butil-3-isoxazolil)-*N*'-(4-(4-carboxifenil)oxifenil)urea (0,100 g, 0,25 mmoles), metilamina (2,0 M en THF; 0,140 ml, 0,278 mmoles), hidrocloruro de 1-etyl-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (76 mg, 0,39 mmoles), y *N*-metilmorfolina (0,030 ml, 0,27 mmoles) en una mezcla de THF (3 ml) y DMF (3 ml) se dejó agitar toda la noche a temp. ambiente, después se vertió en una disolución 1M de ácido cítrico (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con agua (3 x 10 ml) y con una disolución saturada de NaCl (2 x 10 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a vacío. El aceite bruto resultante se purificó mediante chromatografía ultrarrápida (60% de EtOAc/40% de hexano) para producir el producto deseado como un sólido blanco (42 mg, 40%): EI-MS m/z 409 ((M+H)⁺).

D6. Método General para la Conversión de Ureas que Contienen ω -Amina en Ureas que Contienen Amida

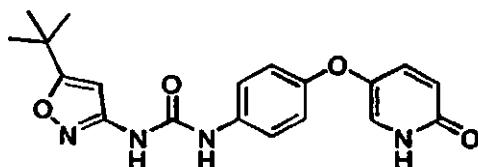
N-(5-terc-Butil-3-isoxazolil)-N'-(4-(4-aminofenil)oxifenil)urea: A una disolución de *N*-(5-terc-butil-3-isoxazolil)-*N'*-(4-(4-terc-butoxicarbonilaminofenil)oxifenil)urea (preparada de manera análoga a los métodos B6 y después C2b; 0,050 g, 0,11 mmoles) en 1,4-dioxano anh. (3 ml) se añadió una disolución conc. de HCl (1 ml) en una porción, y la mezcla se dejó agitar toda la noche a temp. ambiente. La mezcla se vertió entonces en agua (10 ml) y EtOAc (10 ml) y se basificó usando una disolución 1M de NaOH (5 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua (3 x 100 ml) y con una disolución saturada de NaCl (2 x 100 ml), se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron a vacío para producir el producto deseado como un sólido blanco (26 mg, 66%). EI-MS m/z 367 (($\text{M}+\text{H}$) $^+$).

D7. Método General para la Oxidación de Ureas que Contienen Piridina

N-(5-terc-Butil-3-isoxazolil)-N'-(4-(N-oxo-4-piridinil)metilfenil)urea: A una disolución de *N*-(5-terc-butil-3-isoxazolil)-*N'*-(4-(4-piridinil)metilfenil)urea (0,100 g, 0,29 mmoles) en CHCl_3 (10 ml) se añadió *m*-CPBA (70% puro, 0,155 g, 0,63 mmoles), y la disolución resultante se agitó a temp. ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató entonces con una disolución saturada de K_2CO_3 (10 ml). Después de 5 min., la disolución se diluyó con CHCl_3 (50 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaHSO_3 (25 ml), con una disolución saturada de NaHCO_3 (25 ml) y con una disolución saturada de NaCl (25 ml), se secó (MgSO_4), y se concentró a vacío. El sólido residual se purificó mediante MPLC (15% de MeOH/85% de EtOAc) para dar el *N*-óxido (0,082 g, 79%).

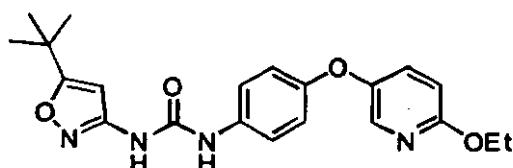
D8. Método General para la Acilación de una Urea que Contiene Hidroxí

N-(5-terc-Butil-3-isoxazolil)-N'-(4-(4-acetoxifeniloxi)fenil)urea: A una disolución de *N*-(5-terc-butil-3-isoxazolil)-*N'*-(4-(4-hidroxifeniloxi)fenil)urea (0,100 g, 0,272 mmoles), *N,N*-dimetilaminopiridina (0,003 g, 0,027 mmoles) y Et_3N (0,075 ml, 0,544 mmoles) en THF anh. (5 ml) se añadió anhídrido acético (0,028 ml, 0,299 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temp. ambiente durante 5 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en EtOAc (10 ml). La disolución resultante se lavó secuencialmente con una disolución de ácido cítrico al 5% (10 ml), con una disolución saturada de NaHCO_3 (10 ml) y con una disolución saturada de NaCl (10 ml), se secó (Na_2SO_4), y se concentró a presión reducida para dar un aceite que solidificó lentamente hasta un cristal (0,104 g, 93%) al reposar a presión reducida (aproximadamente 0,4 mmHg): TLC (40% de EtOAc/60% de hexano) R_f 0,55; FAB-MS m/z 410 (($\text{M}+\text{H}$) $^+$).

D9. Síntesis de ω -Alcoxipiridinas

Etapa 1. *N*-(5-terc-Butil-3-isoxazolil)-*N'*-(4-(2(1*H*)-piridinon-5-il)oxifenil)-urea: Una disolución de *N*-(5-terc-butil-3-isoxazolil)-*N'*-(4-(5-(2-metoxi)piridil)-oxianilina (preparada de manera análoga a la descrita en los Métodos B3k y C3b; 1,2 g, 3,14 mmoles) y yoduro de trimetilsililo (0,89 ml, 6,28 mmoles) en CH₂Cl₂ (30 ml) se dejó agitar toda la noche a temp. ambiente, y después hasta 40°C durante 2 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente desde 80% de EtOAc/20% de hexanos hasta 15% de MeOH/85% de EtOAc) para dar el producto deseado (0,87 g, 75%): p.f. 175-180°C; TLC (80% de EtOAc/20% de hexano) R_f 0,05; FAB-MS *m/z* 369 ((M+H)⁺, 100%).

5

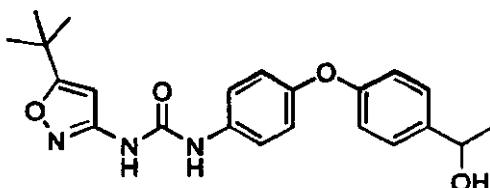


Etapa 2. *N*-(5-terc-Butil-3-isoxazolil)-*N'*-(4-(5-(2-ethoxy)piridil)oxifenil)urea: Una suspensión de *N*-(5-terc-butil-3-isoxazolil)-*N'*-(4-(2(1*H*)-piridinon-5-il)oxifenil)urea (0,1 g, 0,27 mmoles) y Ag₂CO₃ (0,05 g, 0,18 mmoles) en benceno (3 ml) se agitó a temp. ambiente durante 10 min. Se añadió yodoetano (0,023 ml, 0,285 mmoles), y la mezcla resultante se calentó a la temp. de refljo en la oscuridad toda la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temp. ambiente, y se filtró a través de un tapón de Celite®, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente desde 25% de EtOAc/75% de hexano hasta 40% de EtOAc/60% de hexano) para producir el producto deseado (0,041 g, 38%): p.f. 146°C; TLC (40% de EtOAc/60% de hexano) R_f 0,49; FAB-MS *m/z* 397 ((M+H)⁺, 100%).

10

15

D10. Reducción de una Urea que Contiene Aldehído o Cetona a una Urea que Contiene Hidróxido



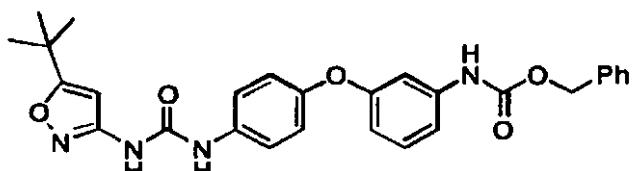
20

25

N-(5-terc-Butil-3-isoxazolil)-*N'*-(4-(4-(1-hidroxietil)fenil)oxifenil)urea: A una disolución de *N*-(5-terc-butil-3-isoxazolil)-*N'*-(4-(4-(1-acetilfenil)oxifenil)urea (preparada de manera análoga a la descrita en los Métodos B1 y C2b; 0,060 g, 0,15 mmoles) en MeOH (10 ml) se añadió NaBH₄ (0,008 g, 0,21 mmoles) en una porción. La mezcla se dejó agitar durante 2 h a temp. ambiente, y después se concentró a vacío. Se añadieron agua (20 ml) y una disolución 3 M de HCl (2 ml), y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 10 ml) y con una disolución saturada de NaCl (2 x 10 ml), se secaron (MgSO₄), y se concentraron a vacío. El sólido blanco resultante se purificó mediante trituración (Et₂O/hexano) para producir el producto deseado (0,021 g, 32%): p.f. 80-85°C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,26 (s, 9H), 2,50 (s, 3H), 4,67 (m, 1H), 5,10 (br s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,90 (m, 4H), 7,29 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,42 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 8,76 (s, 1H), 9,44 (s, 1H); HPLC ES-MS *m/z* 396 ((M+H)⁺).

30

D11. Síntesis de Ureas Sustituidas con Nitrógeno mediante Transposición de Curtius de Ureas Sustituidas con Carboxi

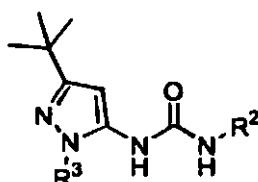


5
10

N-(5-terc-Butil-3-isoxazolil)-N'-(4-(3-(benciloxicarbonilamino)fenil)-oxifenil)urea: A una disolución de la *N*-(5-terc-butil-3-isoxazolil)-*N'*-(4-(3-carboxifenil)oxifenil)urea (preparada de manera análoga a la descrita en los Métodos B3a, Etapa 2 y C2b; 1,0 g, 2,5 mmoles) en tolueno anh. (20 ml) se añadió Et₃N, (0,395 ml, 2,8 mmoles) y DPPA (0,610 ml, 2,8 mmoles). La mezcla se calentó a 80°C con agitación durante 1,5 h, y después se dejó enfriar hasta la temp. ambiente. Se añadió alcohol bencílico (0,370 ml, 3,5 mmoles), y la mezcla se calentó a 80°C con agitación durante 3 h, y después se dejó enfriar hasta la temp. ambiente. La mezcla resultante se vertió en una disolución de HCl al 10% (50 ml), y la disolución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml) y con NaCl saturado (2 x 50 ml), se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron a vacío. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna (30% de EtOAc/70% de hexano) para producir el producto deseado como un sólido blanco (0,7 g, 60%): p.f. 73-75°C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,26 (s, 9H), 5,10 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,55 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J=7,0 Hz, 2H), 7,70 (m, 7H), 8,78 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,81 (s, 1H); HPLC ES-MS *m/z* 501 ((M+H)⁺).

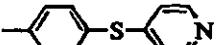
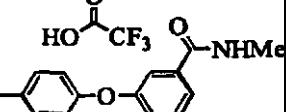
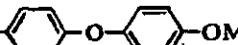
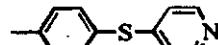
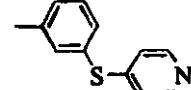
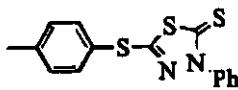
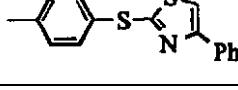
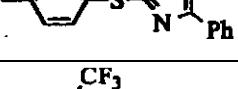
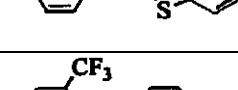
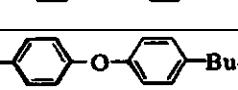
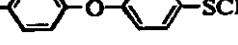
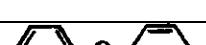
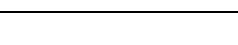
Los siguientes compuestos se sintetizaron según los Métodos Generales enumerados anteriormente:

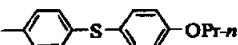
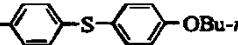
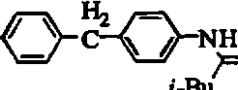
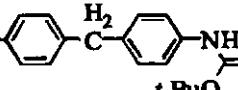
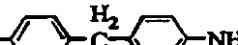
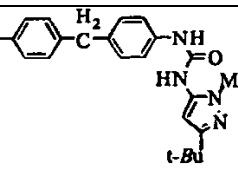
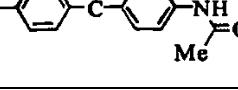
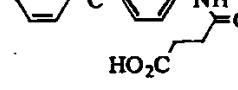
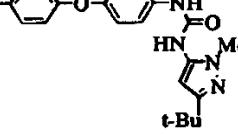
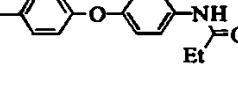
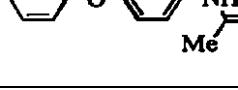
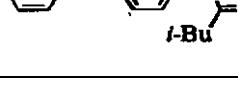
Tabla 3. *N'*-Sustituido-3-terc-butil-5-pirazolilureas

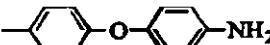
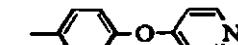
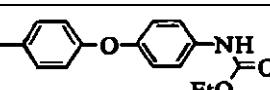
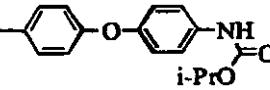
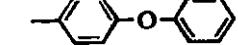
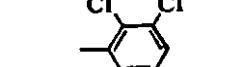
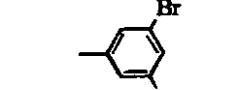
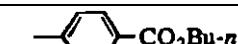
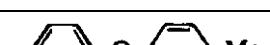
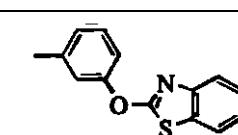
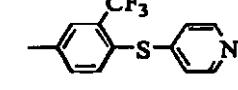
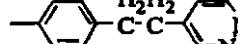


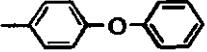
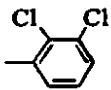
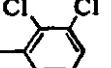
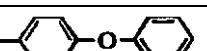
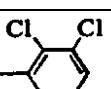
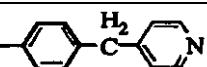
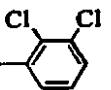
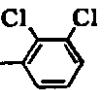
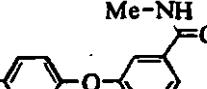
15

Ej.	R ¹	R ²	p.f. (°C)	TLC R _f	Sistema disolvente	Espec. de masas	Fuente	Método de síntesis
212	H			0,27	50% de EtOAc/ 50% de hexano	351 (M+H) ⁺	FAB	C1c
213	H			0,59	50% de EtOAc/ 50% de hexano	327 (M+H) ⁺	FAB	C1c
214	H			0,30	60% de acetona/ 40% de CH2Cl2	350 (M+H) ⁺	FAB	C4a
215	H		204	0,06	5% de acetona/ 95% de CH2Cl2	364 (M+)	EI	C3b
216	H		110-111	0,05	5% de acetona/ 95% de CH2Cl2	408 (M+H ⁺⁺)	FAB	C3b
217	H		228-232 desc.	0,24	10% de MeOH/ 90% de CHCl3	351 (M+)	EI	C3a
218	H		182-184	0,05	40% de EtOAc/ 60% de hexano	327 (M+H) ⁺	FAB	A5, C1e
219	H		110-112			326 (M+)	EI	A5, C1e
220	H			0,07	5% de MeOH/ 95% de CHCl3	368 (M+H) ⁺	FAB	B4a, C4a

Ej.	R ¹	R ²	p.f. (°C)	TLC R _f	Sistema disolvente	Espec. de masas	Fuente	Método de síntesis
221	H			0,18	5% de MeOH/ 95% de CHCl ₃	364 (M+)	EI	B4a, C4a
222	H		160-161			408 (M+H)+	FAB	A5, B6, C3b aislado como sal de TFA
223	H		181-183			381 (M+H)+	FAB	C2b
224	Me			0,35	70% de acetona /30% de CH ₂ Cl ₂	382 (M+H)+	FAB	B4a, C4a
225	Me			0,46	70% de acetona / 30% de CH ₂ Cl ₂	382 (M+H)+	FAB	C4a, B4a
226	Me			0,47	100% de EtOAc	497 (M+H)+	FAB	B3c, C4a
227	Me			0,46	100% de EtOAc	464 (M+H)+	FAB	B3c, C4a
228	Me			0,50	100% de EtOAc	540 (M+H)+	FAB	B3c, C4a
229	Me			0,52	100% de EtOAc	506 (M+H)+	FAB	B3c, C4a
230	Me			0,51	100% de EtOAc	509 (M+H)+	FAB	B3c, C4a
231	Me			0,75	100% de EtOAc	421 (M+H)+	FAB	B3c, C4a
232	Me			0,50	100% de EtOAc	465 (M+H)+	FAB	B3c, C4a
233	Me			0,50	100% de EtOAc	349 (M+H)+	FAB	C4a
234	Me			0,09	50% de EtOAc/ 50% de hexano	381 (M+H)+	FAB	C4a
235	Me			0,60	100% de EtOAc	471 (M+H)+	FAB	B2, C4a
236	Me			0,61	100% de EtOAc	397 (M+H)+	FAB	B3c, C4a

Ej.	R ¹	R ²	p.f. (°C)	TLC R _f	Sistema disolvente	Espec. de masas	Fuente	Método de síntesis
237	Me			0,42	100% de EtOAc	439 (M+H) ⁺	FAB	B5, C4a
238	Me			0,25	50% de EtOAc/ 50% de hexano	453 (M+H) ⁺	FAB	B5, C4a
239	Me			0,65	100% de EtOAc	462 (M+H) ⁺	FAB	B6, C4a
240	Me			0,67	100% de EtOAc	478 (M+H) ⁺	FAB	B6, C4a
241	Me			0,50	100% de EtOAc	378 (M+H) ⁺	FAB	C4a
242	Me			0,30	100% de EtOAc	557 (M+H) ⁺	FAB	C4a
243	Me			0,33	100% de EtOAc	420 (M+H) ⁺	FAB	C4a, D3
244	Me			0,60	10% de agua/ 90% de CH3CN	478 (M+H) ⁺	FAB	C4a, D3
245	Me			0,28	100% de EtOAc	559 (M+H) ⁺	FAB	C4a
246	Me			0,40	100% de EtOAc	436 (M+H) ⁺	FAB	C4a, D3
247	Me			0,46	50% de acetona/ 50% de CH2Cl2	422 (M+H) ⁺	FAB	C4a, D3
248	Me			0,50	100% de EtOAc	464 (M+H) ⁺	FAB	C4a, D3
249	Me			0,55	100% de EtOAc	434 (M+H) ⁺	FAB	C4a, D3

Ej.	R ¹	R ²	p.f. (°C)	TLC R _f	Sistema disolvente	Espec. de masas	Fuente	Método de síntesis
250	Me			0,52	100% de EtOAc	380 (M+H) ⁺	FAB	C4a
251	Me			0,25	60% de acetona/ 40% de CH ₂ Cl ₂	366 (M+H) ⁺	FAB	C4a
252	Me			0,52	100% de EtOAc	452 (M+H) ⁺	FAB	C4a, D3
253	Me			0,52	100% de EtOAc	466 (M+H) ⁺	FAB	C4a, D3
256	Me		147-149			365 (M+H) ⁺	FAB	C1c
257	Me		173-175			341 (M+H) ⁺	FAB	C1c
258	Me		185-187			341 (M+H) ⁺	HPLC/ ES-MS	C1c
259	Me		195-197			429 (M+H) ⁺	FAB	C1c
260	Me			0,25	50% de EtOAc/ 50% de hexano	373 (M+H) ⁺	FAB	C1c
261	Me		161-162	0,15	4% de MeOH/ 96% de CH ₂ Cl ₂	364 (M+H) ⁺	FAB	C2b
262	Me			228 desc.		379 (M+H) ⁺	FAB	C2b
263	Me			0,30	5% de MeOH/ 95% de CH ₂ Cl ₂	422 (M+H) ⁺	FAB	C2b
264	Me			0,32	70% de acetona/ 30% de CH ₂ Cl ₂	450 (M+H) ⁺	FAB	B3b, C4a
265	Me			0,15	40% de acetona/ 60% de CH ₂ Cl ₂	379 (M+H) ⁺	FAB	B1, B2, C3a
268	Me			0,48	30% de acetona/ 70% de CH ₂ Cl ₂	378 (M+H) ⁺	FAB	B1, C3a

Ej.	R ¹	R ²	p.f. (°C)	TLC R _f	Sistema disolvente	Espec. de masas	Fuente	Método de síntesis
269	-CH ₂ CF ₃			0,22	30% de EtOAc/ 70% de hexano	433 (M+H) ⁺	FAB	A3, C1b
270	-CH ₂ CF ₃			0,38	30% de EtOAc/ 70% de hexano	409 (M+H) ⁺	FAB	A3, C1b
271	-(CH ₂) ₂ CN			0,53	70% de EtOAc/ 30% de hexano	380 (M+)	HPLC/ ES-MS	A3, C1b
272	-(CH ₂) ₂ CN			0,37	70% de EtOAc/ 30% de hexano	404 (M+H) ⁺	HPLC/ ES-MS	A3, C1b
273	-(CH ₂) ₂ OH			0,15	60% de EtOAc/ 40% de hexano	371 (M+H) ⁺	FAB	A3, C1b, D4
274				0,49	40% de acetona/ 60% de CH ₂ Cl ₂	432 (M+H) ⁺	FAB	A3, C4a
275	-CH ₂ CO ₂ Et			0,44	50% de EtOAc/ 50% de hexano	413 (M+H) ⁺	FAB	A3, C1b
276	NHMe			0,59	60% de acetona/ 40% de CH ₂ Cl ₂	398 (M+H) ⁺	FAB	A3, C1b, D5a
277			159-161			508 (M+H) ⁺	FAB	A5, B6, C2b

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Ensayo de cinasa p38:

Las propiedades inhibidoras *in vitro* de los compuestos se determinaron utilizando un ensayo de inhibición de cinasa 5 p38. La actividad de p38 se detectó usando un experimento de ensayo de cinasas *in vitro* en placas de microtitulación de 96 pocillos. Se mezcló p38 humana recombinante (0,5 µg/ml) con sustrato (proteína básica de 10 mielina, 5 µg/ml) en tampón de cinasa (Hepes 25 mM, MgCl₂ 20 mM y NaCl 150 mM) y compuesto. Se añadió 1 µCi/pocillo de ATP marcado con ³³P (10 µM), hasta un volumen final de 100 µl. La reacción se realizó a 32°C durante 30 min, y se detuvo con una disolución 1M de HCl. La cantidad de radiactividad incorporada en el sustrato se determinó atrapando el sustrato marcado sobre papel de filtro de fibra de vidrio cargado negativamente, usando una disolución de ácido fosfórico al 1%, y se leyó con un contador de centelleo. Los controles negativos incluyen sustrato más ATP solo.

Todos los compuestos ilustrados exhibían valores IC₅₀ de p38 comprendidos entre 1 nM y 10 µM.

Producción de TNF α Inducida por LPS en Ratones:

15 Las propiedades inhibidoras *in vivo* de compuestos seleccionados se determinaron usando un modelo murino *in vivo* de producción de TNF α inducida por LPS. Ratones BALB/c (Charles River Breeding Laboratories; Kingston, NY) se trajeron en grupos de 10 con vehículo o compuesto por la ruta indicada. Después de una hora, se administró por vía intraperitoneal (i.p.) endotoxina (lipopolisacárido (LPS) de E. Coli, 100 µg). Después de 90 min, se practicó la eutanasia a los animales por asfixia con dióxido de carbono y se obtuvo plasma de animales individuales por

punción cardiaca en tubos heparinizados. Las muestras se clarificaron por centrifugación a 12.500 x g durante 5 min a 4°C. Los sobrenadantes se decantaron a tubos nuevos, que se guardaron en caso necesario a -20°C. Se midieron los niveles de TNF α en los sueros usando un kit comercial ELISA de TNF murino (Genzyme).

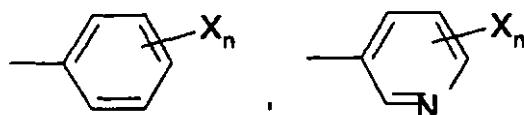
5 Los ejemplos anteriores se pueden repetir con éxito similar sustituyendo las sustancias reaccionantes y/o las condiciones de operación de esta invención descritas genérica o específicamente por las utilizadas en los ejemplos anteriores.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula I



en la que B se selecciona del grupo que consiste en



5

que está no sustituido o sustituido con halógeno, hasta perhalosustitución, y

en el que n = 0-3 y cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en -CN, -CO₂R⁵, -C(O)NR⁵R^{5'}, -C(O)R⁵, -NO₂, -OR⁵, -SR⁵, -NR⁵R^{5'}, -NR⁵C(O)OR^{5'}, -NR⁵C(O)R^{5'}, alquilo de C₁-C₁₀, alquenilo de C₂-C₁₀, alcoxi de C₁-C₁₀, cicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo de C₆-C₁₄, alquilarilo de C₇-C₂₄, heteroarilo de C₃-C₁₃, alquilheteroarilo de C₄-C₂₃, y 10 alquilo de C₁-C₁₀ sustituido, alquenilo de C₂-C₁₀ sustituido, alcoxi de C₁-C₁₀ sustituido, cicloalquilo de C₃-C₁₀ sustituido, alquilheteroarilo de C₄-C₂₃ sustituido y -Y-Ar;

en el que si X es un grupo sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -CN, -CO₂R⁵, -C(O)R⁵, -C(O)NR⁵R^{5'}, -OR⁵, -SR⁵, -NR⁵R^{5'}, NO₂, -NR⁵C(O)R^{5'}, -NR⁵C(O)OR^{5'} y halógeno hasta perhalosustitución;

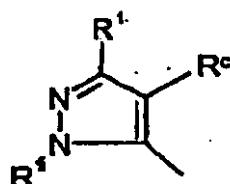
15 en los que R⁵ y R^{5'} se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁-C₁₀, alquenilo de C₂-C₁₀, cicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo de C₆-C₁₄, heteroarilo de C₃-C₁₃, alquilarilo de C₇-C₂₄, alquilheteroarilo de C₄-C₂₃, alquilo de C₁-C₁₀ hasta perhalosustituido, alquenilo de C₂-C₁₀ hasta perhalosustituido, cicloalquilo de C₃-C₁₀ hasta perhalosustituido, arilo de C₆-C₁₄ y heteroarilo de C₃-C₁₃ hasta perhalosustituido,

en los que Y es -O-, o -S-,

20 y

Ar es una estructura aromática de 5-10 miembros que tiene 0-4 miembros del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está no sustituida o sustituida con halógeno hasta perhalo y está opcionalmente sustituida con Z_{n1}, en la que n1 es 0 a 3, y cada Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en -CN, -CO₂R⁵, -C(O)R⁵, =O, -SO₂R⁵, -SO₂NR⁵R^{5'}, -C(O)NR⁵R^{5'}, -C(O)R⁵, -NO₂, -OR⁵, -SR⁵, -NR⁵R^{5'}, -NR⁵C(O)OR^{5'}, -NR⁵C(O)R^{5'}, 25 alquilo de C₁-C₁₀, alcoxi de C₁-C₁₀, cicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo de C₆-C₁₄, heteroarilo de C₃-C₁₃, alquilarilo de C₇-C₂₄, alquilheteroarilo C₄-C₂₃, alquilo de C₁-C₁₀ sustituido, cicloalquilo de C₃-C₁₀ sustituido, alquilarilo de C₇-C₂₄ sustituido y alquilheteroarilo de C₄-C₂₃ sustituido; en la que si Z es un grupo sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -CN, -CO₂R⁵, -C(O)NR⁵R^{5'}, =O, -OR⁵, -SR⁵, -NO₂, -NR⁵R^{5'}, -NR⁵C(O)R^{5'}, -NR⁵C(O)OR^{5'}, 30 alquilo de C₁-C₁₀, alcoxi de C₁-C₁₀, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heteroarilo de C₃-C₁₀, arilo de C₆-C₁₄, alquilheteroarilo de C₄-C₂₄ y alquilarilo de C₇-C₂₄, y

A es



en la que

35 R¹ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₃-C₁₀, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heteroarilo de C₁-C₁₃, arilo de C₆-C₁₄, alquilarilo de C₇-C₂₄, alquilo de C₁-C₁₀ hasta perhalosustituido, cicloalquilo de C₃-C₁₀ hasta perhalosustituido, heteroarilo de C₁-C₁₃ hasta perhalosustituido, arilo de C₆-C₁₄ hasta perhalosustituido, y alquilarilo de C₇-C₂₄ hasta perhalosustituido;

R² se selecciona del grupo que consiste en H, -C(O)R⁴, -CO₂R⁴, -C(O)NR³R³, alquilo de C₁-C₁₀, cicloalquilo de C₃-C₁₀, alquilarilo de C₇-C₂₄, alquilheteroarilo de C₄-C₂₃, alquilo de C₁-C₁₀ sustituido, cicloalquilo de C₃-C₁₀ sustituido, alquilarilo de C₇-C₂₄ sustituido y alquilheteroarilo de C₄-C₂₃ sustituido,

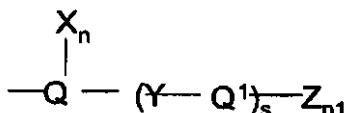
cuando R² es un grupo sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -CN, -CO₂R⁴, -C(O)-NR³R³, -NO₂, -OR⁴, -SR⁴, y halógeno hasta perhalosustitución,

en la que R³ y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, -OR⁴, -SR⁴, -NR⁴R⁴, -C(O)R⁴, -CO₂R⁴, -C(O)NR⁴R⁴, alquilo de C₁-C₁₀, cicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo de C₆-C₁₄, heteroarilo de C₃-C₁₃, alquilarilo de C₇-C₂₄, alquilheteroarilo de C₄-C₂₃, alquilo de C₁-C₁₀ hasta perhalosustituido, cicloalquilo de C₃-C₁₀ hasta perhalosustituido, arilo de C₆-C₁₄ hasta perhalosustituido y heteroarilo de C₃-C₁₃ hasta perhalosustituido; y

en la que R⁴ y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C₁-C₁₀, cicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo de C₆-C₁₄, heteroarilo de C₃-C₁₃, alquilarilo de C₇-C₂₄, alquilheteroarilo de C₄-C₂₃, alquilo de C₁-C₁₀ hasta perhalosustituido, cicloalquilo de C₃-C₁₀ hasta perhalosustituido, arilo de C₆-C₁₄ hasta perhalosustituido y heteroarilo de C₃-C₁₃ hasta perhalosustituido,

R^c es hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁-C₁₀, alquilo de C₁-C₁₀ hasta perhalosustituido, o se combina con R¹ y los átomos de carbono anulares a los que están unidos R¹ y R^c para formar un anillo cicloalquílico, arílico o heteroarílico de 5 ó 6 miembros con 0-2 miembros seleccionados de O, N y S, y sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por p38 distinta de cáncer, en la que la enfermedad es una enfermedad inflamatoria o inmunomoduladora.

2. El uso según la reivindicación 1, en el que B es



en la que Y se selecciona del grupo que consiste en -O- o -S-.

Q es fenilo o 3-piridinilo, no sustituido o sustituido con halógeno, hasta perhalosustitución;

Q¹ es una estructura aromática mono- o bicíclica de 5 a 10 átomos de carbono y 0-4 miembros del grupo que consiste en N, O y S, no sustituida o sustituida con halógeno hasta perhalosustitución, y

X, Z, n y n1 son como se definen en la reivindicación 1, y s = 0 o 1.

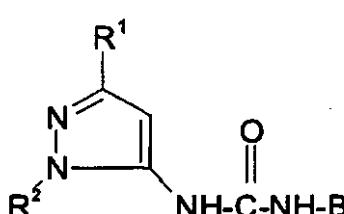
3. El uso según la reivindicación 2, en el que

Q es fenilo o 3-piridinilo, no sustituido o sustituido con halógeno, hasta perhalosustitución,

Q¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridinilo, naftilo, pirimidinilo, quinolina, isoquinolina, imidazol y benzotiazolilo, no sustituido o sustituido con halógeno, hasta perhalosustitución, o -Y-Q¹ es ftalimidinilo no sustituido o sustituido con halógeno hasta perhalosustitución, y

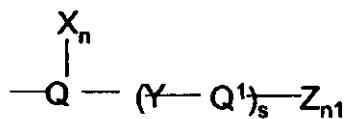
Z y X se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -R⁶, -OR⁶ y -NHR⁷, en los que R⁶ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₁₀ o cicloalquilo de C₃-C₁₀, y R⁷ se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₃-C₁₀, cicloalquilo de C₃-C₆ y arilo de C₆-C₁₀, en los que R⁶ y R⁷ pueden estar sustituidos con halógeno o hasta perhalosustitución.

4. El uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I es un compuesto de la fórmula



en la que R¹ y R² y B son como se definen en la reivindicación 1.

5. El uso según la reivindicación 4, en el que B es 2,3-diclorofenilo o de la fórmula



en la que Q es fenilo, Q¹ es fenilo o piridinilo, Y es -O-, o-S-, X es CF₃, y Z es -OH, -Cl o NHC(O)-C_pH_{2p+1}, en el que p = 2-4, s = 0 ó 1, n = 0 y n1 = 0 ó 1.

6. El uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- N-(3-*terc*-Butil-5-pirazolil)-N'-(4-(2,3-diclorofenil)urea;
 N-(3-*terc*-Butil-5-pirazolil)-N'-(3-(4-piridinil)tiofenil)urea;
 N-(3-*terc*-Butil-5-pirazolil)-N'-(4-(4-piridinil)metilfenil)urea;
 N-(3-*terc*-Butil-5-pirazolil)-N'-(4-(4-piridinil)oxifenil)urea;
 N-(3-*terc*-Butil-5-pirazolil)-N'-(4-(4-piridinil)tiofenil)urea;
 N-(3-*terc*-Butil-5-pirazolil)-N'-(4-(4-piridinil)metilfenil)urea;
 N-(1-Metil-3-*terc*-butil-5-pirazolil)-N'-(2,3-diclorofenil)urea;
 N-(1-Metil-3-*terc*-butil-5-pirazolil)-N'-(4-(4-hidroxifenil)-tiofenil)urea;
 N-(1-Metil-3-*terc*-butil-5-pirazolil)-N'-(4-(4-etylaminocarbonilfenil)-oxifenil)urea;
 N-(1-Metil-3-*terc*-butil-5-pirazolil)-N'-(4-(4-isobutilaminocarbonil-fenil)-tiofenil)urea;
 N-(1-Metil-3-*terc*-butil-5-pirazolil)-N'-(4-(4-piridinil)tiofenil)urea;
 N-(1-Metil-3-*terc*-butil-5-pirazolil)-N'-(3-(4-piridinil)tiofenil)urea;
 N-(1-Metil-3-*terc*-butil-5-pirazolil)-N'-(4-(4-piridinil)tio-3-(trifluorometil)-fenil)urea;
 N-(1-Metil-3-*terc*-butil-5-pirazolil)-N'-(4-(4-piridinil)oxifenil)urea;
 N-(1-Metil-3-*terc*-butil-5-pirazolil)-N'-(4-((4-piridinil)metiltio)-fenil)urea;
 N-(1-(2,2,2-Trifluoroetil)-3-*terc*-butil-5-pirazolil)-N'-(2,3-diclorofenil)urea;
 N-(1-(2-Hidroxietil)-3-*terc*-butil-5-pirazolil)-N'-(2,3-diclorofenil)urea;
 N-(1-Etoxicarbonilmetil-3-*terc*-butil-5-pirazolil)-N'-(2,3-diclorofenil)urea;
 N-(1-(2-Cianoetil)-3-*terc*-butil-5-pirazolil)-N'-(2,3-diclorofenil)urea;
 N-(1-(3-Hidroxifenil)metil-3-*terc*-butil-5-pirazolil)-N'-(2,3-diclorofenil)urea;
 N-(1-Ciclohexil-3-*terc*-butil-5-pirazolil)-N'-(4-(4-piridinil)metil-fenil)urea;
 N-(1-metil-3-fenil-5-pirazolil)-N'-(3-(4-(2-metilcarbamoil)piridil)-tiofenil)urea;
 N-(1-metil-3-*terc*-butil-5-pirazolil)-N'-(4-(4-piridil)tiofenil)urea;
 N-(1-metil-3-*terc*-butil-5-pirazolil)-N'-(3-(4-piridil)tiofenil)urea;
 N-(1-metil-3-*terc*-butil-5-pirazolil)-N'-(3-trifluorometil-4-(4-piridiltio)fenil)urea;
 N-(3-*terc*-butil-5-pirazolil)-N'-(3-(4-piridil)oxifenil)urea; y
 N-(3-*terc*-butil-5-pirazolil)-N'-(4-(4-piridil)oxifenil)urea.
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. El uso según la reivindicación 4, en el que R¹ es *t*-butilo.

8. El uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I presenta actividad de p38 (IC_{50}) mejor que $10 \mu\text{m}$, según se determina mediante un ensayo de cinasa in vitro.

9. El uso según la reivindicación 1, en el que la enfermedad está mediada por una citosina o proteasa regulada por p38.

5 10. El uso según la reivindicación 1, en el que la cantidad del compuesto de fórmula I es efectiva para inhibir p38.

11. El uso según la reivindicación 1, en el que la cantidad del compuesto de fórmula I es efectiva para inhibir la producción de una citosina o proteasa que media una enfermedad.

12. El uso según la reivindicación 1, en el que la enfermedad está mediada por $\text{TNF}\alpha$, MMP-1, MMP-3, IL-1, IL-6 o IL-8.

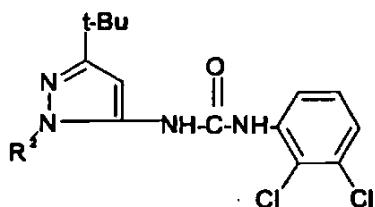
10 13. El uso según la reivindicación 1, en el que la enfermedad es una enfermedad inflamatoria.

14. El uso según la reivindicación 1, en el que la enfermedad es una enfermedad inmunomoduladora.

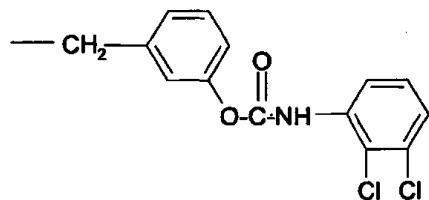
15. El uso según la reivindicación 1, en el que la enfermedad es artritis reumatoide, osteoporosis, osteoartritis, asma, choque séptico, enfermedad intestinal inflamatoria, o el resultado de reacciones de rechazo inverso.

16. Un compuesto de una de las fórmulas

15 d)

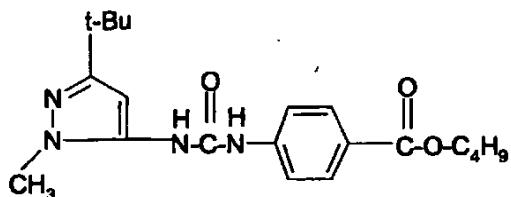


en la que R^2 es $-\text{CH}_2\text{-CF}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_4\text{-OH}$, $-\text{CH}_2\text{-(3-HOC}_6\text{H}_4)$, $-\text{CH}_2\text{C(O)NH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C(O)OC}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_2\text{H}_4\text{CN}$, o



o

20 e)



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo fisiológicamente aceptable.