

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 020**

51 Int. Cl.:
C07D 213/75 (2006.01)
C07D 217/22 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 215/38 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02725709 .6**
 96 Fecha de presentación: **17.04.2002**
 97 Número de publicación de la solicitud: **1379507**
 97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.01.2004**

54 Título: **HETEROARILUREAS QUE CONTIENEN HETEROÁTOMOS DE NITRÓGENO COMO INHIBIDORES DE QUINASA P38.**

30 Prioridad:
20.04.2001 US 838286

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.01.2012

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

72 Inventor/es:
DUMAS, Jacques;
RIEDL, Bernd;
KHIRE, Uday;
SIBLEY, Robert, N.;
HATOUM-MOKDAD, Holia;
MONAHAN, Mary-Katherine;
GUNN, David, E.;
LOWINGER, Timothy, B.;
SCOTT, William, J.;
SMITH, Roger, A. y
WOOD, Jill, E.

74 Agente: **García-Cabrerizo y del Santo, Pedro**

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).

ES 2 372 020 T3

DESCRIPCIÓN

Heteroarilureas que contienen heteroátomos de nitrógeno como inhibidores de quinasa p38.

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere al uso de un grupo de heteroarilureas que contienen heteroátomos de nitrógeno en el tratamiento de enfermedades mediadas por citoquinas y enfermedades mediadas por enzimas proteolíticas, y a composiciones farmacéuticas para su uso en dicha terapia.

Antecedentes de la invención

10 Dos clases de moléculas efectoras que son críticas para el avance de artritis reumatoide son citoquinas proinflamatorias y proteasas que degradan tejido. Recientemente, se describió una familia de quinazinas que es determinante para controlar la transcripción y la traducción de los genes estructurales que codifican estas moléculas efectoras.

15 La familia de las proteína quinazinas activadas por mitógeno (MAP) está compuesta por una serie de serina/treonina quinazinas dirigidas por prolina relacionadas estructuralmente 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 quinazinas MAP son responsables de la activación de una amplia variedad de factores de transcripción y proteínas implicadas en el control transcripcional de la producción de citoquinas. Un par de nuevas proteína quinazinas implicadas en la regulación de la síntesis de citoquinas fueron descritas recientemente por un grupo de SmithKline Beecham (Lee et al., Nature 1994, 372, 739). Estas enzimas se aislaron en base a su afinidad para unirse a una clase de compuestos, llamados CSAIDS (fármacos anti-inflamatorios supresores de citoquinas) por SKB. Los CSAID, piridinilimidazoles bicíclicos, han demostrado tener actividad inhibidora de citoquinas tanto *in vitro* como *in vivo*. Las enzimas aisladas, CSBP-1 y -2 (proteína de unión a CSAID 1 y 2) se han clonado y expresado. Un homólogo m μ rido para CSBP-2, p38, también se ha descrito (Han et al., Science 1994, 265, 808).

20 Los primeros estudios sugerían que los CSAID funcionan interfiriendo en los sucesos traduccionales de ARNm durante la biosíntesis de citoquinas. La inhibición de p38 ha demostrado inhibir tanto la producción de citoquinas (por ejemplo, TNF α , IL-1, IL-6, IL-8) como la producción de enzimas proteolíticas (por ejemplo, MMP-1, MMP-3) *in vitro* y/o *in vivo*.

25 Estudios clínicos han vinculado la producción y/o la señalización de TNF α con una serie de enfermedades que incluyen artritis reumatoide (Maini. J Royal Coil. Physicians London 1996, 30, 344). Además, los niveles excesivos de TNF α estuvieron implicados en una amplia variedad de enfermedades inflamatorias y/o inmunomoduladoras, incluyendo fiebre reumática aguda (Yegin et al., Lancet 1997, 349, 170), resorción ósea (Pacifci et al., J Clin. Endocrinol. Metabol. 1997, 82, 29), osteoporosis postmenopáusica (Pacifci et al., J Bone Mineral Res. 1996, 11, 1043), septicemia (Blackwell et al., Br. J Anaesth. 1996, 77, 110), septicemia por bacterias gram negativas (Debets et al., Prog. Clin. Biol. Res. 1989, 308, 463), choque séptico (Tracey et al., Nature 1987, 330, 662; 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. Estados Unidos 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 intestinales inflamatorias (Stokkers et al., J. Inflamm. 1995-6, 47, 97) incluyendo enfermedad de Crohn (van Deventer et al., Aliment. Pharmacol. Therapeu. 1996, 10 (Suppl. 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 de dificultad respiratoria en el 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 respiratorias alérgicas (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), neumoconiosis de los mineros del carbón (Borm 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, 112, 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. Immunit. 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), daño después de 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, 231; 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; Matusевич 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), tumores 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), cicatrización de heridas alteradas en inflamación por 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. Gastroenterol.* 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 después de la administración de anticuerpos monoclonales tales como OKT3 (Brod et al., *Neurology* 1996, 46, 1633). Los niveles de TNF α también se han relacionado con reacción de huésped contra injerto (Piguet et al., *Immunol. Ser.* 1992, 56, 409) incluyendo lesión por isquemia-reperusión (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 aloinjerto pulmonar (Grossman et al., *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 1989, 9, 153) incluyendo rechazo crónico de aloinjerto pulmonar (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). El TNF α también se ha vinculado a 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, 904), infección por *Helicobacter pylori* durante enfermedad de úlcera péptica (Beales et al., *Gastroenterology* 1997, 112, 136), enfermedad de Chaga resultante de infección por *Trypanosoma cruzi* (Chandrasekar et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996, 223, 365), efectos de toxina similar a Shiga resultante de infección por *E. coli* (Harel et al., *J. Clin. Invest.* 1992, 56, 40), los efectos de enterotoxina A resultante de infección por *Staphylococcus* (Fischer et al., *J. Immunol.* 1990, 144, 4663), infección por meningococos (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 Sendai (Goldfield et al., *Proc. Nat'l. Acad. Sci. Estados Unidos* 1989, 87, 1490), virus de encefalomiélitis de Theiler (Sierra et al., *Immunology* 1993, 78, 399) y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH; Poli. *Proc. Nat'l. Acad. Sci. Estados Unidos* 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 enumeradas anteriormente.

Se piensa que una serie de enfermedades están mediadas por un exceso de actividad o actividad no deseada de metaloproteasa destructora de la matriz (MMP) o por un desequilibrio en la proporción de las MMP con los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP). Éstas 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.* 1977, 20, 1231; Gravallese et al., *Arthritis Rheum.* 1991, 34, 1076), artritis séptica (Williams et al., *Arthritis Rheum.* 1990, 33, 533), metástasis tumoral (Reich et al., *Cancer Res.* 1988, 48, 3307; Matrisian et al., *Proc. Nat'l. Acad. Sci., Estados Unidos* 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 causada por ruptura de la placa aterosclerótica (Henney et al., *Proc. Nat'l. Acad. Sci., Estados Unidos* 1991, 88, 8154), enfermedad aórtica aneurismática (Vine et al., *Clin. Sci.* 1991, 81, 233), control de la natalidad (Woessner et al., *Steroids* 1989, 54, 491), epidermolisis bullosa distrófica (Kronberger et al., *J. Invest. Dermatol.* 1982, 79, 208), pérdida de cartílago degenerativa después de lesión articular traumática, osteopenias mediadas por la actividad de MMP, enfermedad de la articulación temperomandibular y enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso (Chantray 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 enumeradas anteriormente.

Los inhibidores de p38 son activos en modelos animales de la producción de TNF α , incluyendo un modelo de lipopolisacárido múdo (LPS) de producción de TNF α . Los inhibidores de p38 son activos en una serie de modelos animales convencionales de enfermedades inflamatorias, incluyendo edema inducido por carragenano en la pata de una rata, edema inducido por ácido araquidónico en la pata de una rata, peritonitis inducida por ácido araquidónico en el ratón, resorción de huesos largos en rata fetal, artritis múrida inducida por colágeno de tipo II y artritis inducida por adyuvante de Freund en rata. Por lo tanto, los inhibidores de p38 serán útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por una o más de las citoquinas y/o enzimas proteolíticas mencionadas anteriormente.

La necesidad de nuevas terapias es especialmente importante en el caso de enfermedades artríticas. El principal efecto inhabilitante de osteoartritis, artritis reumatoide y artritis séptica es la progresiva pérdida de cartílago articular y, debido a ello, la función articular normal. Ningún agente farmacéutico comercializado es capaz de impedir o ralentizar esta pérdida de cartílago, aunque los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) se han administrado para controlar el dolor y la hinchazón. El resultado final de estas enfermedades es la pérdida total de la

función articular que solamente es tratable mediante cirugía de sustitución articular. Los inhibidores de P38 detendrán o invertirán el avance de la pérdida de cartilago y obviarán o retrasarán la intervención quirúrgica.

Han aparecido varias patentes que reivindican poliarilimidazoles y/o compuestos que contienen poliarilimidazoles como inhibidores de p38 (por ejemplo, Lee et al., WO 95/07922; Adams et al., WO 95/02591; Adams et al., WO 95/13067; Adams et al., WO 95/31451). Se ha descrito que los arilimidazoles se complejan con la forma férrica del citocromo P450_{cam} (Harris et al., Mol. Eng. **1995**, 5, 143, y referencias en ese documento), causando la preocupación de que estos compuestos puedan mostrar toxicidad relacionada con la estructura (Howard-Martin et al., Toxicol. Pathol. 1987, 15, 369). Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad de inhibidores de p38 mejorados.

El documento J. Med. Chem., 2000, 43 (11), págs. 2227-2238 proporciona análogos de isoquinolin y quinazolinurea como antagonistas para el receptor de adenosina A3 humano.

El documento J. Med. Chem., 1999, 42 (14), págs. 2706-2715 trata de 1-(3-cianobencilpiperidin-4-il)-5-metil-4-fenil-1,3-dihidroimidazol-2-ona que es un antagonista selectivo de alta afinidad para el receptor de dopamina D4 humano con selectividad sobre los canales iónicos. El documento US4279639 trata de derivados de 1-piridil-3-arlurea que son útiles como reguladores del crecimiento vegetal.

El documento WO1999032463 se refiere al uso de un grupo de arilureas en el tratamiento de enfermedades mediadas por citoquinas y enfermedades mediadas por enzimas proteolíticas y a composiciones farmacéuticas para su uso en dicha terapia.

El documento WO 0041698 se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad mediada por quinasa p38 en un huésped que comprende la administración de derivados de arilurea, por ejemplo para el tratamiento de cáncer o artritis. Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para su uso en dicho tratamiento.

Resumen de la invención

La presente invención como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 se refiere a un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad mediada por p38, un uso de N-quinolinilureas y N-isoquinolinilureas para la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades mediadas por p38, composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades mediadas por p38 que comprenden N-quinolinilureas y N-isoquinolinilureas, así como un uso de dichas composiciones para la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades mediadas por p38.

Esta invención proporciona compuestos, descritos en general como heteroarilureas que contienen heteroátomos de nitrógeno, incluyendo piridin, quinolin e isoquinolinureas, que inhiben sucesos mediados por p38 y, de este modo, inhiben la producción de citoquinas (tales como TNF α , IL-1 y IL-8) y enzimas proteolíticas (tales como MMP-1 y MMP-3). La invención también proporciona composiciones que contienen heteroarilureas y un uso de dichas heteroarilureas para la preparación de un medicamento para tratar un estado de enfermedad mediado por citoquinas en seres humanos o mamíferos, en el que la citoquina es una cuya producción resulta afectada por p38. Los ejemplos de dichas citoquinas incluyen, aunque no se limitan a, TNF α , IL-1 e IL-8. La invención también proporciona un uso de dichas heteroarilureas para la preparación de 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 resulta afectada por p38, por ejemplo estados de enfermedad mediados por una o más citoquinas o enzimas proteolíticas producidas y/o activadas por un proceso mediado por p38. Los ejemplos de dichas proteasas incluyen, aunque no se limitan a, colagenasa (MMP-1) y estromelisin (MMP-3).

Por consiguiente, estos compuestos son agentes terapéuticos útiles para enfermedades inflamatorias y/o inmunomoduladores agudas y crónicas tales como artritis reumatoide, osteoartritis, artritis séptica, fiebre reumática, resorción ósea, osteoporosis postmenopáusica, septicemia, septicemia por bacterias gram negativas, 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 de dificultad respiratoria en adultos, enfermedades fibróticas pulmonares agudas, sarcoidosis pulmonar, enfermedades respiratorias alérgicas, silicosis, neumoconiosis 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 cardiaca congestiva, daño después de una enfermedad cardiaca, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, encefalitis aguda, lesión cerebral, esclerosis múltiple incluyendo desmielinización y pérdida de oligodendrocitos en esclerosis múltiple, cáncer avanzado, tumores linfoides, metástasis tumoral, pancreatitis, incluyendo complicaciones sistémicas en pancreatitis aguda, cicatrización 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 después de la administración de anticuerpos monoclonales tales como OKT3, reacciones de huésped contra injerto incluyendo lesión por isquemia-reperfusión y rechazos de aloinjerto incluyendo rechazos de aloinjerto de riñón, hígado, corazón y piel, rechazo de aloinjerto de pulmón incluyendo rechazo crónico de aloinjerto de pulmón

(bronquitis obliterante) así como complicaciones debidas a la sustitución total de la cadena, y enfermedades infecciosas incluyendo tuberculosis, infección por *Helicobacter pylori* durante enfermedad de úlcera péptica, enfermedad de Chaga resultante de infección por *Trypanosoma cruzi*, efectos de toxina similar a Shiga resultante de infección por *E. coli*, efectos de enterotoxina A resultantes de infección por *Staphylococcus*, infección por meningococos, e infecciones por *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, citomegalovirus, virus de la gripe, virus de encefalomiелitis de Theiler y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

La presente invención, por lo tanto, proporciona compuestos de heteroarilurea que contienen heteroátomos de nitrógeno, y composiciones que comprenden compuestos de heteroarilurea que contienen heteroátomos de nitrógeno y un uso de estos compuestos o composiciones para la preparación de un medicamento para el tratamiento de estados de enfermedad mediados por p38 en seres humanos o mamíferos, por ejemplo, estados de enfermedad mediados por una o más citoquinas o enzimas proteolíticas producidas y/o activadas por un proceso mediado por p38. En estos usos un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se representa mediante,

A-D-B (I).

En la fórmula I,

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

A es un grupo piridilo, quinolinilo o isoquinolinilo sustituido o sin sustituir,

B es preferentemente una estructura cíclica puenteada sustituida o sin sustituir de hasta 30 átomos de carbono de la fórmula -L-(ML¹)_q.

L en la fórmula -L-(ML¹)_q es una estructura cíclica de 5 ó 6 miembros unida directamente a D, L¹ en un resto cíclico de al menos 5 miembros,

M es un grupo formador de un puente que tiene al menos un átomo y q es un número entero de 1-3.

Cada estructura cíclica de L y L¹ contiene de 0-4 miembros del grupo constituido por N, O y S.

L¹ puede sustituirse por los sustituyentes -C(O)R^a, -C(NR³)R^b, -C(O)NR³R^b, -SO₂NR^aR^b y -SO₂R^a en el que cada uno de R^a y R^b son independientemente hidrógeno o un resto a base de carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contiene opcionalmente heteroátomos seleccionados entre N, S y O y opcionalmente sustituidos por halógeno.

Los sustituyentes para los grupos de A se seleccionan preferentemente entre el grupo constituido por halógeno, hasta per halo, y W_n, donde n es 0-3 y cada W se selecciona independientemente entre el grupo constituido por alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ que tiene al menos cinco miembros cíclicos y 0-3 heteroátomos, alquenoilo C₂₋₁₀, alquenoílo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido, alcoxi C₁₋₁₀ sustituido, un cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido que tiene al menos 5 miembros cíclicos y 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O; alquenoilo C₂₋₁₀ sustituido, alquenoílo C₁₋₁₀ sustituido, arilo C_{6-C14}, alquarilo C_{7-C24}, alquarilo C_{7-C24}, hetarilo C_{3-C12} que tiene al menos 5 miembros cíclicos y 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, alqheteroarilo C_{4-C23} que tiene al menos 5 miembros cíclicos y 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, arilo C_{6-C14} sustituido, hetarilo C_{3-C12} sustituido que tiene al menos 5 miembros y 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, aralquilo C_{7-C24} sustituido, alquarilo C_{7-C24} sustituido, alqheteroarilo C_{4-C23} sustituido que tiene al menos 5 miembros cíclicos y 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S; -CN, -CO₂R⁷, -C(O)NR⁷R^{7'}, -C(O)-R⁷, -NO₂, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁷R^{7'}, -NR⁷C(O)OR^{7'}, -NR⁷C(O)R^{7'}, con cada R⁷ y R^{7'} seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, alquenoilo C₂₋₁₀, alquenoílo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido hasta per halo, alcoxi C₁₋₁₀ sustituido hasta per halo, alquenoilo C₂₋₁₀ sustituido hasta per halo y alquenoílo C₁₋₁₀ sustituido hasta per halo, cicloalquilo C_{3-C10} que tiene al menos 5 miembros cíclicos y 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, arilo C_{6-C14}, hetarilo C_{3-C10} que tiene al menos 5 miembros cíclicos y 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, cicloalquilo C_{3-C10} sustituido hasta per halo que tiene al menos 6 miembros cíclicos y 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, arilo C_{6-C14} sustituido hasta per halo, y hetarilo C_{3-C10} sustituido hasta per halo que tiene al menos 6 miembros cíclicos y 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N.

Donde W es un grupo sustituido, está sustituido por halógeno, hasta per halo, o por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por -CN, -CO₂R⁷, -C(O)NR⁷R^{7'}, -C(O)-R⁷, -NO₂, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁷R^{7'}, -NR⁷C(O)OR^{7'}, -NR⁷C(O)R^{7'} con cada R⁷ y R^{7'} independientemente como se ha definido anteriormente.

Donde A es un grupo quinolinilo o isoquinolinilo sustituido, A está preferentemente sustituido de 1 a 3 veces por 1 o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por -CN, halógeno, alquilo C_{1-C10}, alcoxi C_{1-C10}, -OH, alquilo C_{1-C10} sustituido hasta per halo, alcoxi C_{1-C10} sustituido hasta per halo o fenilo sustituido por halógeno hasta per halo.

5 R^a y R^b son preferentemente cada uno, independientemente, alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} que tiene al menos 5 miembros cíclicos y 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, alquenoilo C_{2-10} , alquenoílo C_{1-10} , arilo C_{6-14} , hetarilo C_{3-12} que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, aralquilo C_{7-24} , alquarilo C_{7-24} , alquilo C_{1-10} sustituido, alcoxi C_{1-10} sustituido, cicloalquilo C_{3-10} sustituido que tiene al menos 5 miembros cíclicos y 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, alquenoilo C_{2-10} sustituido, alquenoílo C_{1-10} sustituido, arilo C_{6-14} sustituido, hetarilo C_{3-12} sustituido que tiene al menos 5 miembros cíclicos y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, alquarilo C_{7-24} sustituido o aralquilo C_{7-24} sustituido. Donde R^3 y/o R^b son un grupo sustituido, están sustituidos por halógeno hasta per halohidroxi, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-12} que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, hetarilo C_{3-12} que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, alcoxi C_{1-10} , arilo C_{6-12} , alquilo C_{1-6} sustituido por halo hasta per haloalquilo, arilo C_{6-12} sustituido por halo hasta per haloarilo, cicloalquilo C_{3-12} sustituido por halo que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, hasta per halocicloalquilo, hetarilo C_{3-12} sustituido por halo hasta per haloheterarilo, aralquilo C_{7-24} sustituido por halo hasta per haloaralquilo, aralquilo C_{7-24} sustituido por halo hasta per haloaralquilo, y $-C(O)R_g$.

10 R^a y R^b también pueden ser $-OSi(R_f)_3$ donde R_f es hidrógeno o un resto a base de carbono de hasta 24 átomos de carbono que contiene opcionalmente heteroátomos seleccionados entre N, S y O y opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxi y sustituyentes a base de carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados entre N, S y O y están sustituidos opcionalmente por halógeno; o

15 b) estar unidos conjuntamente para formar una estructura heterocíclica de 5-7 miembros de 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, o una estructura heterocíclica sustituida de 5-7 miembros de 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O sustituidos por halógeno, hidroxi o sustituyentes a base de carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados entre N, S y O y están sustituidos opcionalmente por halógeno; o

20 c) uno de R^a o R^b puede ser $-C(O)-$, un grupo alquileo divalente C_1-C_5 o un grupo alquileo divalente C_1-C_5 sustituido unido al resto L para formar una estructura cíclica con al menos 5 miembros, en la que los sustituyentes del grupo alquileo divalente C_1-C_5 sustituido se seleccionan entre el grupo constituido por halógeno, hidroxi y sustituyentes a base de carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados entre N, S y O y están sustituidos opcionalmente por halógeno.

25 Los restos a base de carbono de R_f y los sustituyentes en R^a y R^b incluyen alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, arilo C_{6-12} , hetarilo C_{3-12} que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, aralquilo C_{7-24} , alquilo C_{1-10} sustituido, alcoxi C_{1-10} sustituido, cicloalquilo C_{3-12} sustituido que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, heterarilo C_{3-12} sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, arilo C_{6-12} sustituido y alquarilo C_{7-24} sustituido, donde R_f es un grupo sustituido, está sustituido por halógeno hasta per halo, hidroxi, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-12} que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, hetarilo C_{3-12} que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, alcoxi C_{1-10} , arilo C_{6-12} , alquarilo C_{7-24} , aralquilo C_{7-24} , alquilo C_{1-6} sustituido por halo hasta per haloalquilo, arilo C_{6-12} sustituido por halo hasta per haloarilo, cicloalquilo C_{3-12} sustituido por halo que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, hasta per halocicloalquilo, hetarilo C_{3-12} sustituido por halo hasta per haloheterarilo, aralquilo C_{7-24} sustituido por halo hasta per haloaralquilo, alquarilo C_{7-24} sustituido por halo hasta per haloalquarilo y $-C(O)R_g$;

30 donde R_g es alquilo C_{1-10} ; $-CN$, $-CO_2R_d$, $-OR_d$, $-SR_d$, $-NO_2$, $-C(O)R_e$, $-NR_dR_e$, $-NR_dC(O)OR_e$ y $-NR_dC(O)R_e$, y R_d y R_e se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, arilo C_{6-12} , hetarilo C_{3-12} con 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S y aralquilo C_{7-24} , alquarilo C_{7-24} , alquilo C_{1-10} sustituido hasta per halo, cicloalquilo C_{3-10} sustituido hasta per halo que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, arilo C_{6-14} sustituido hasta per halo, hetarilo C_{3-12} sustituido hasta per halo que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, alquarilo C_{7-24} sustituido por halo hasta per haloalquarilo, y aralquilo C_{7-24} sustituido hasta per halo.

35 El grupo formador de un puente M en la fórmula $-L-(ML^1)_q$, para B se selecciona preferentemente entre el grupo constituido por $-O-$, $-S-$, $-N(R^7)-$, $-(CH_2)_m-$, $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-(CH_2)_mO-$, $-(CH_2)_mS-$, $-(CH_2)_mN(R^7)-$, $-O(CH_2)_m-CHX^a$, $-CX^a_2-$, $-S-(CH_2)_m-$, $-N(R^7)(CH_2)_m-$ y $-CR^bR^b-$ donde $m = 1-3$, X^a es hidrógeno, R^7 , R^a y R^b son como se han definido anteriormente y q es 1. Más preferentemente, M es $-O-$, $-CH_2-$, $-S-$, $-NH-$, $-C(O)-$, $-O-CH_2-$ y $-CH_2-O-$.

40 Los restos L y L^1 en la fórmula $-L-(ML^1)_q$ para B son típicamente cada uno, independientemente, un resto arilo sustituido que tiene al menos 6 miembros cíclicos, un resto heterocíclico sustituido que tiene al menos 5 miembros cíclicos, un resto arilo no sustituido que tiene al menos 6 miembros cíclicos o un resto heterocíclico no sustituido que tiene al menos 5 miembros cíclicos. Los restos heterocíclicos y hetarilo para L y L^1 tienen típicamente de 1 a 4 miembros seleccionados entre el grupo de heteroátomos constituidos por nitrógeno, oxígeno y azufre con la parte restante del resto hetarilo o heterocíclico siendo carbono. Restos más típicos para L^1 y L se seleccionan entre el grupo constituido por tiofeno, tiofeno sustituido, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, pirimidinilo y pirimidinilo sustituido.

Donde L está sustituido o L¹ está sustituido adicionalmente, los sustituyentes se seleccionan entre el grupo constituido por halógeno, hasta per halo, y J_n donde n es 0-3, y J es como se define a continuación.

Cada J se selecciona independientemente entre el grupo constituido por CN, -CO₂R⁷, -C(O)NR⁷R⁷, -C(O)-R⁷, -NO₂, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁷R⁷, -NR⁷C(O)OR⁷, -NR⁷C(O)R⁷ con cada R⁷ y R⁷ independientemente como se ha definido anteriormente, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ que tiene al menos cinco miembros cíclicos y 0-3 heteroátomos, alquenoilo C₂₋₁₀, alquenoílo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, hetarilo C_{3-C12} que tiene al menos cinco miembros cíclicos y 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, aralquilo C_{7-C24}, alquarilo C_{7-C24}, alqheteroarilo C_{4-C23} que tiene al menos 5 miembros cíclicos y 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, alquilo C₁₋₁₀ sustituido, alcoxi C₁₋₁₀ sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido que tiene al menos cinco miembros cíclicos y 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, alquenoilo C₂₋₁₀ sustituido, alquenoílo C₁₋₁₀ sustituido, arilo C_{6-C12} sustituido, hetarilo C_{3-C12} sustituido que tiene al menos cinco miembros cíclicos y 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, alquarilo C₇₋₂₄ sustituido, aralquilo C_{7-C24} sustituido alqheteroarilo C_{4-C23} sustituido que tiene al menos 5 miembros cíclicos y 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, y -Q-Ar.

Donde J es un grupo sustituido, éste está sustituido por halógeno, hasta per halo o por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo constituido por -CN, -CO₂R⁷, -C(O)NR⁷R⁷, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁷R⁷, -NO₂, -NR⁷C(O)R⁷, -NR⁷C(O)OR⁷ con cada R⁷ y R⁷ independientemente como se han definido anteriormente para W.

Donde J es -Q-Ar, Q es preferentemente un enlace sencillo, -O-, -S-, -N(R⁷)-, -(CH₂)_m-, -C(O)-, -CH(OH)-, -(CH₂)_mO-, -(CH₂)_mS-, -(CH₂)_mN(R⁷)-, -O(CH₂)_m-CHX^a-, -CX^a₂-, -S-(CH₂)_m-, -N(R⁷)(CH₂)_m- donde m = 1-3 y X^a es halógeno y

Ar es una estructura aromática de 5 o 6 miembros. Esta estructura aromática de Ar

a) contiene 0-2 miembros seleccionados entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre,

b) está sustituida opcionalmente por halo, hasta per halo, y

c) está opcionalmente sustituida por Z_{n1}, en el que n1 es de 0 a 3, y cada Z se selecciona independientemente entre el grupo constituido por -CN, -NO₂, -OR⁷, -SR⁷, -NO₂, -NR⁷R⁷, -NR⁷C(O)OR⁷, NR⁷C(O)R⁷, con cada R⁷ y R⁷ independientemente como se han definido anteriormente para W, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, alquenoilo C₂₋₁₀ y alquenoílo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido por halo hasta per halo, alcoxi C₁₋₁₀ sustituido por halo hasta per halo, alquenoilo C₂₋₁₀ sustituido por halo hasta per halo y alquenoílo C₁₋₁₀ sustituido por halo hasta per halo.

Los compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que las estructuras cíclicas de B y L unidas directamente a D no están sustituidas en la porción orto por -OH.

En la fórmula I, los grupos hetarilo adecuados incluyen, aunque no se limitan a, anillos aromáticos de 4-12 átomos de carbono o sistemas de anillos que contiene 1-3 anillos, al menos uno de los cuales es aromático, en el que uno o menos de uno, por ejemplo, 1-4 átomos de carbono en uno o más de los anillos pueden estar sustituidos por átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre. Cada anillo tiene típicamente 5-7 átomos miembros.

Los grupos alquilo adecuados y las partes alquilo de grupos, por ejemplo alcoxi, etc., incluyen todos metilo, etilo, propilo, butilo, etc., incluyendo todos isómeros de cadena lineal y ramificada tales como isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, etc.

Los grupos arilo adecuados que no contienen heteroátomos incluyen, por ejemplo, fenilo y 1- y 2-naftilo.

El término "cicloalquilo", como se usa en este documento, se refiere a estructuras cíclicas con o sin sustituyentes de alquilo de modo que, por ejemplo, "cicloalquilo C₄" incluye grupos ciclopropilo sustituidos por metilo así como grupos ciclobutilo. El término "cicloalquilo", como se usa en este documento también incluye grupos heterocíclicos saturados.

Los grupos halógenos adecuados incluyen F, Cl, Br y/o I, desde uno a per-sustitución (es decir todos los átomos de H en un grupo sustituidos por un átomo de halógeno) siendo posible donde un grupo alquilo esté sustituido por halógeno, sustitución mixta de tipos de átomo de halógeno siendo también posible en un resto dado.

La presente invención también se refiere al uso de sales farmacéuticamente aceptables de fórmula I para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad mediada por p38 en un huésped. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son bien conocidas por los expertos en la materia e incluyen sales básicas de ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 1-naftalenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético y ácido mandélico. Además, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales ácidas de bases inorgánicas, tales como sales que contienen cationes alcalinos (por ejemplo, Li⁺ Na⁺ o K⁺), cationes alcalinotérreos (por ejemplo, Mg⁺², Ca⁺² Ba⁺²), el catión de amonio, así como sales ácidas de bases

orgánicas, incluyendo amonio alifático y aromático sustituido, y cationes de amonio cuaternario, tales como los que se originan de la protonación o peralquilación de trietilamina, N,N-dietilamina, N,N-diciclohexilamina, lisina, piridina, N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

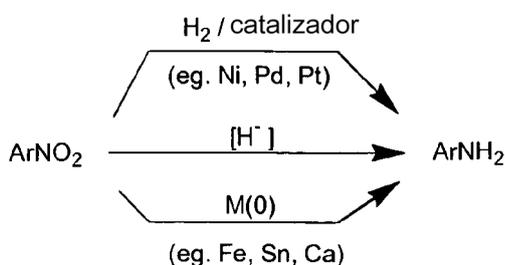
- 5 Una serie de los compuestos de fórmula I poseen carbonos asimétricos y pueden existir, por lo tanto, en formas racémica y ópticamente activa. Los métodos de separación de mezclas enantioméricas y diaestereoméricas son bien conocidos por un experto en la materia.

Métodos preparativos generales

- 10 Los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante el uso de reacciones químicas y procedimientos conocidos, algunos a partir de materiales de partida que están disponibles en el mercado. Sin embargo, a continuación se proporcionan métodos preparativos generales para ayudar a un experto en la materia a sintetizar los compuestos, con ejemplos más detallados proporcionándose en la siguiente sección experimental.

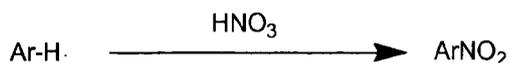
- 15 Pueden prepararse aminoquinolinas, aminoisoquinolinas y aminopiridinas sustituidas y sin sustituir usando métodos convencionales (véase, por ejemplo: A. R. Katritzky et al., (Eds.). Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Vol. 5. M. H. Palmer. Heterocyclic Compounds; Arnold Ltd., Londres (1967). C. K. Esser et al., WO 96/18616. C. J. Donahue et al., Inorg. Chem. 30, 1991, 1588. E. Cho et al., WO 98/00402. A. Cordi et al., Bioorg. Med. Chem. 3, 1995, 129). Además, muchas aminoquinolinas, aminoisoquinolinas y aminopiridinas están disponibles en el mercado.

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

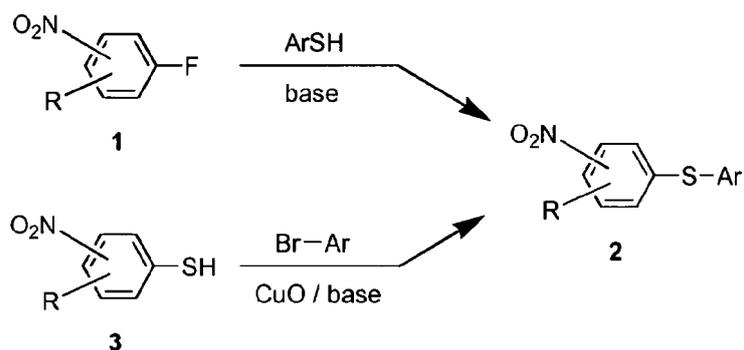


- 30 Esquema I Reducción de nitroarilos a arilaminas

Los nitroarilos se forman habitualmente mediante nitración aromática electrófila usando HNO₃, o una fuente de NO₂⁺ alternativa. Los nitroarilos pueden elaborarse adicionalmente antes de la reducción. Por lo tanto, nitroarilos sustituidos con

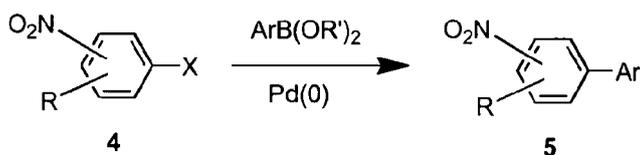


- 35 grupos salientes potenciales (por ejemplo, F, Cl, Br, etc.) pueden someterse a reacciones de sustitución en tratamiento con nucleófilos, tales como tiolato (ejemplificado en el Esquema II) o fenóxido. Los nitroarilos también pueden someterse a reacciones de acoplamiento de tipo Ullman (Esquema II).

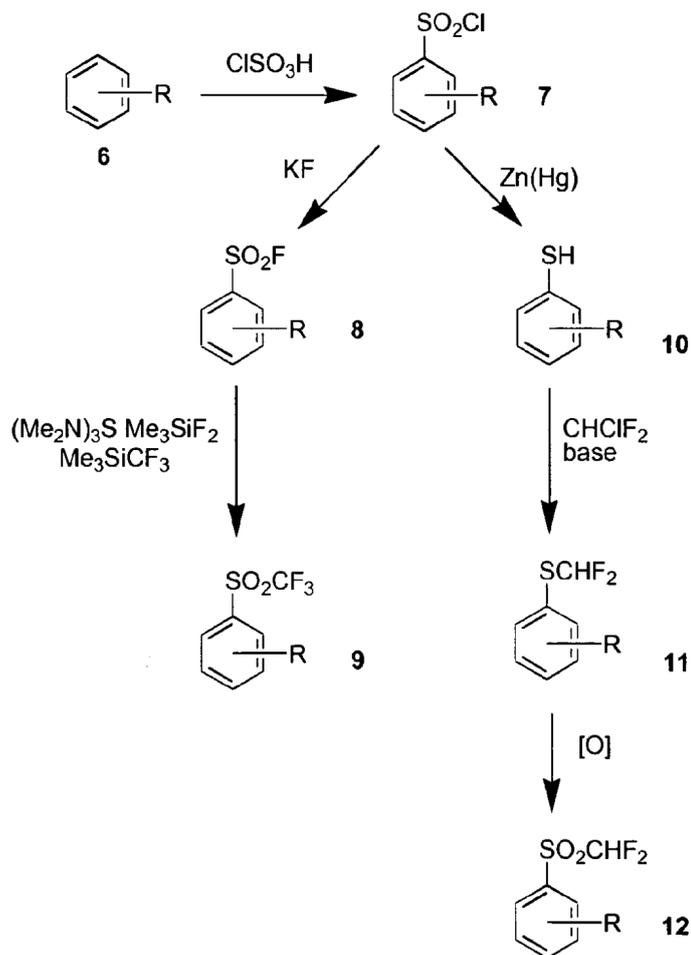


Esquema II Sustitución aromática nucleófila usando nitroarilos seleccionada

Los nitroarilos también pueden experimentar reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por metal de transición. Por ejemplo, electrófilos de nitroarilo, tales como bromuros, yoduros o triflato de nitroarilo, experimentan reacciones de acoplamiento cruzadas mediadas por paladio con nucleófilos de arilo, tales como ácidos arilborónicos (reacciones de Suzuki, ejemplificadas a continuación), arilestaños (reacciones de Stille) o arilzincs (reacción de Negishi) para dar el biarilo (5).

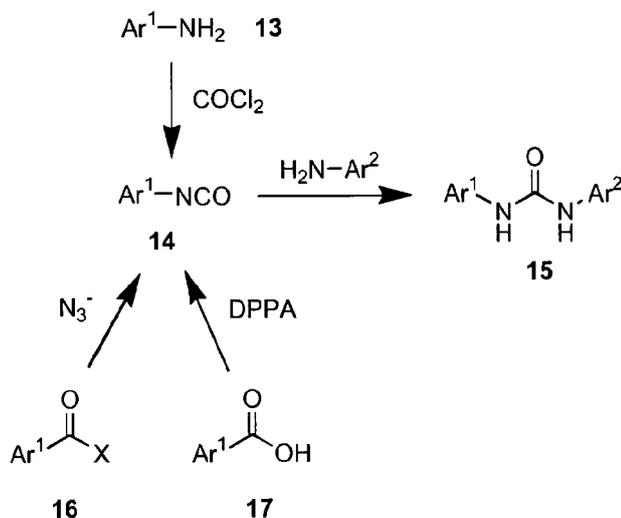


Nitroarilos o anilinas pueden convertirse en el cloruro de arenosulfonilo correspondiente (7) en el tratamiento con ácido clorosulfónico. La reacción del cloruro de sulfonilo con una fuente de fluoruro, tal como KF produce a continuación fluoruro de sulfonilo (8). La reacción de fluoruro de sulfonilo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



Esquema III Métodos seleccionados de síntesis de arilsulfona fluorada

Como se muestra en el Esquema IV, la formación de urea no simétrica puede implicar la reacción de un isocianato de arilo (**14**) con una arilamina (**13**). El isocianato de heteroarilo puede sintetizarse a partir de una heteroarilamina mediante tratamiento con fosgeno o un equivalente de fosgeno, tal como cloroformiato de triclorometilo (difosgeno), carbonato de bis(triclorometilo) (trifosgeno), o N,N'-carbonildiimidazol (CDI). El isocianato también puede obtenerse de un derivado de ácido carboxílico heterocíclico, tal como un éster, un haluro de ácido o un anhídrido mediante una reorganización de tipo Curtius. Por lo tanto, la reacción del derivado ácido **16** con una fuente de azida, seguida de reorganización produce el isocianato. El ácido carboxílico correspondiente (**17**) también puede someterse a reorganizaciones de tipo Curtius usando difenilfosforil azida (DPPA) o un reactivo similar.



Esquema IV Métodos seleccionados de formación de urea no simétrica

Finalmente, las ureas pueden manipularse adicionalmente usando métodos familiares para los expertos en la materia.

- 5 La invención también incluye composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de fórmula I, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos pueden administrarse por vía oral, por vía dérmica, por vía parenteral, mediante inyección, mediante inhalación o pulverización, o por vía sublingual, por vía rectal o por vía vaginal en formulaciones de dosificación unitaria. La expresión "administración por inyección" incluye inyecciones intravenosa, intraarticular, intramuscular, subcutánea y parenteral, así como el uso de técnicas de infusión. La administración dérmica puede incluir aplicación tópica o administración transdérmica. Uno o más compuestos pueden estar presentes en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos y, si se desea, otros ingredientes activos. Las composiciones diseñadas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo constituido por diluyentes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones sabrosas. Los comprimidos contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos 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 granulantes 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 estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y la adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de este 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 pueden prepararse en forma sólida, de liberación rápida.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

30 También pueden usarse suspensiones acuosas que contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales obtenidos de ácidos grasos y hexitol tales como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales obtenidos de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno sorbitán. 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 aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa y sacarina.

Polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican mediante aquellos ya mencionados anteriormente. Excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes, también pueden estar presentes.

Los compuestos también pueden estar en forma de formulaciones líquidas no acuosas, por ejemplo, suspensiones oleosas que pueden formularse 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 parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Agentes edulcorantes tales como los presentados anteriormente, y agentes aromatizantes pueden añadirse para proporcionar preparaciones orales sabrosas. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un anti-oxidante tal como ácido ascórbico.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma arábiga o goma tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo aceite de soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales obtenidos de ácidos grasos y anhídridos de hexilol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

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

Los compuestos también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal o vaginal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal o vaginal y que, 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 pueden administrarse por vía transdérmica usando métodos conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo: Chien; "Transdermal Controlled Systemic Medications"; Marcel Dekker, Inc.; 1987. Lipp et al., WO94/04157 3 de marzo de 1994). Por ejemplo, una solución o suspensión de un compuesto de fórmula I en un disolvente volátil adecuado que contiene opcionalmente agentes potenciadores de la penetración pueden combinarse con aditivos adicionales conocidos por los expertos en la materia, tales como materiales de matriz y bactericidas. Después de la esterilización, la mezcla resultante puede formularse siguiendo procedimientos conocidos en formas de dosificación. Además, en el tratamiento con agentes emulsionantes y agua, una solución o suspensión de un compuesto de fórmula I puede formularse en una loción o bálsamo.

Los disolventes adecuados para procesar sistemas de administración transdérmica son conocidos por los expertos en la materia, e incluyen alcoholes inferiores tales como etanol o alcohol isopropílico, cetonas inferiores tales como acetona, ésteres inferiores de ácido carboxílico 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 entre alcoholes inferiores, cetonas inferiores, ésteres inferiores de ácido carboxílico, ésteres polares, hidrocarburos inferiores e hidrocarburos halogenados.

Los materiales potenciadores de penetración adecuados para sistemas de administración transdérmica son conocidos por los expertos en la materia, e incluyen, por ejemplo, monohidroxi o polihidroxi alcoholes tales como etanol, propilenglicol o alcohol bencílico, alcoholes grasos C₈-C₁₈ saturados o insaturados tales como alcohol laurílico o alcohol cetílico, ácidos grasos C₈-C₁₈ saturados o insaturados tales como ácido esteárico, ésteres grasos saturados o insaturados con hasta 24 carbonos tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo isobutilo terc-butilo o ésteres de monoglicerina de ácido acético, ácido caprónico, ácido láurico, ácido miristínico, ácido esteárico, o ácido palmítico, o diésteres de ácido 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 materiales potenciadores de la penetración adicionales incluyen derivados de fosfatidilo tales como lecitina o cefalina, terpenos, amidas, cetonas, ureas y sus derivados, y éteres tales como dimetil isosorbida y éter monoetilico de dietilenglicol. Las formulaciones potenciadoras de la penetración adecuadas también pueden incluir mezclas de uno o más materiales seleccionados entre monohidroxi o polihidroxi alcoholes, alcoholes grasos C₈-C₁₈ saturados o insaturados, ácidos grasos C₈-C₁₈ saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados con hasta 24 carbonos, diésteres de ácido dicarboxílicos saturados o insaturados con un total de hasta 24 carbonos, derivados de fosfatidilo, terpenos, amidas, cetonas, ureas y sus derivados, y éteres.

Los materiales aglutinantes adecuados para sistemas de administración transdérmica son conocidos por los expertos en la materia e incluyen polisacáridos, siliconas, poliuretanos, polímeros de bloque, copolímeros de estireno-butadieno, y gomas naturales y sintéticas. Éteres de celulosa, polietilenos derivatizados, y silicatos también pueden usarse como componentes de matriz. Pueden añadirse aditivos adicionales, tales como resinas o aceites viscosos para aumentar la viscosidad de la matriz.

Para todos los regímenes de uso descritos en este documento para compuestos de fórmula I, el régimen de dosificación oral diaria será preferentemente de 0,01 a 200 mg/Kg de peso corporal total. La dosificación diaria para administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosa, intramuscular, subcutánea y parenteral, y el uso de técnicas de infusión será preferentemente de 0,01 a 200 mg/Kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diaria será preferentemente de 0,01 a 200 mg/Kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diaria será preferentemente de 0,01 a 200 mg/Kg de peso corporal total. Estas dosificaciones diarias pueden administrarse aumentando durante el día, en una base semanal o en una base bisemanal o periodos más largos. Las dosificaciones a largo plazo varían típicamente entre 100-600 mg/kg de peso corporal total y preferentemente varían entre 100-400 mg/kg de peso corporal total.

Las dosificaciones para administración oral, vaginal y rectal y administración por inyección pueden variar entre 0,01 mg-600 mg/kg de peso corporal total.

El régimen de dosificación tópica diaria será preferentemente de 0,1 a 200 mg administrados entre una a cuatro veces al día. La concentración transdérmica será preferentemente la requerida para mantener una dosificación diaria de 0,01 a 200 mg/Kg. El régimen de dosificación por inhalación diaria será preferentemente de 0,01 a 10 mg/Kg de peso corporal total.

Los expertos en la materia apreciarán que el método particular de administración dependerá de diversos factores, todos los cuales se consideran rutinarios cuando se administran productos terapéuticos. También se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente dado dependerá de diversos factores, incluyendo, aunque sin limitarse a, la actividad del compuesto específico empleado, la edad del paciente, el peso corporal del paciente, el estado de salud general del paciente, el género del paciente, la dieta del paciente, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, las combinaciones de fármacos, y la gravedad de la afección que está sometida a terapia. Un experto en la materia apreciará además que el curso de tratamiento óptimo, es decir, el modo de tratamiento y el número diario o semanal de dosis de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dado para un número definido de días, puede evaluarse por los expertos en la materia usando ensayos de tratamiento convencionales.

Toda la descripción de todas las solicitudes, patentes y publicaciones mencionadas anteriormente y a continuación se incorporan por la presente como referencia, incluyendo la solicitud provisional N° de serie 60/115.878 presentada el 13 de enero de 1999 y las solicitudes no provisionales

N° de serie 09/778.039, presentada el 7 de febrero de 2001 y

N° de serie 09/257.265, presentada el 25 de febrero de 1999 y

N° de serie 09/425.229, presentada el 22 de octubre de 1999.

Los compuestos de fórmula I pueden producirse a partir de compuestos conocidos (o a partir de materiales de partida que, a su vez, pueden producirse a partir de compuestos conocidos), por ejemplo, a través de los métodos preparativos generales que se muestran a continuación. La actividad de un compuesto dado para inhibir quinasa raf puede ensayarse de forma rutinaria, por ejemplo, de acuerdo con procedimientos descritos a continuación. Los siguientes ejemplos son con fines ilustrativos solamente y no pretenden, ni debe interpretarse que limitan la invención de ninguna manera.

EJEMPLOS

Todas las reacciones se realizaron en material de vidrio secado a la llama o secado en un horno a una presión positiva de argón seco o nitrógeno seco, y se agitaron magnéticamente a menos que se indique otra cosa. Los líquidos y soluciones sensibles se transfirieron mediante una jeringa o cánula, y se introdujeron en recipientes de reacción a través de tabiques de goma. A menos que se indique otra cosa, la expresión "concentración a presión reducida" se refiere al uso de evaporador rotatorio de Buchi a aproximadamente 15 mm de Hg. A menos que se indique otra cosa, la expresión "en alto vacío" se refiere a un vacío de 0,4-1,0 mm de Hg.

Todas las temperaturas se presentan en grados Celsius (°C.). A menos que se indique otra cosa, todas las partes y porcentajes son en peso.

Se usaron reactivos y disolventes de grado comercial sin purificación adicional. N-ciclohexil-N'-(metilpoliestiren)carbodiimida se adquirió de Calbiochem-Novabiochem Corp. 5-(Trifluorometil)-2-aminopiridina, 3-aminoquinolina, 3-aminoisoquinolina, 1-(4-metilpiperazinil)-3-aminoisoquinolina, 4-isocianatobenzoato de etilo, N-acetil-4-cloro-2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina, 4-(4-nitrobencil)piridina, 4-fenoxianilina, 4-(4-metilfenoxi)anilina, 4-(4-

clorofenoxi)anilina e isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo se adquirieron y se usaron sin purificación adicional. Las síntesis de 2-amino-4-terc-butilpiridina (C. K. Esser et al., WO 96/18616; C. J. Donahue et al., Inorg. Chem. 30, 1991, 1588), 3-amino-2-metoxiquinolina (E. Cho et al., WO 98/00402; A. Cordi et al., EP 542.609; IBID Bioorg. Med. Chem. 3, 1995, 129), 4-(3-carbamoilfenoxi)-1-nitrobenzoceno (K. Ikawa Yakugaku Zasshi 79, 1959, 760; Chem. Abstr. 53, 1959, 12761b), 4-[(4-metoxifenil)metilamino]anilina (P. Brenneisen et al., Patente de Estados Unidos 3.755.406; IBID Patente de Estados Unidos 3.839.582; IBID DE 1.935.388), 4-(4-piridilcarbonil)anilina (M. L. Carmello et al., Pestic. Sci. 45, 1995, 227), isocianato de 3-terc-butilfenilo (O. Rohr et al., DE 2.436.108) e isocianato de 2-metoxi-5-(trifluorometil)fenilo (K. Inukai et al., JP 42.025.067; IBID Kogyo Kagaku Zasshi 70, 1967, 491) se han descrito anteriormente.

Se realizó cromatografía en capa fina (TLC) usando placas Whatman® 60A F-254 de 250 µm de gel de sílice con refuerzo de vidrio pre-recubiertas. La visualización de las placas se realizó mediante una o más de las siguientes técnicas: (a) iluminación ultravioleta, (b) exposición a vapor de yodo, (c) inmersión de la placa en una solución al 10% de ácido fosfomolibdico en etanol seguida de calentamiento, (d) inmersión de la placa en una solución de sulfato de cerio seguida de calentamiento y/o (e) inmersión de la placa en una solución en etanol ácido de 2,4-dinitrofenilhidrazina seguida de calentamiento. Se realizó cromatografía en columna (cromatografía ultra-rápida) usando gel de sílice de malla 230-400 EM Science®.

Los puntos de fusión (pdf) se determinaron usando un aparato de punto de fusión de Thomas-Hoover o un aparato de punto de fusión Mettler FP66 automatizado y no están corregidos. Los espectros infrarrojos de la transformada de Fourier se obtuvieron usando un espectrofotómetro de Mattson 4020 de la serie Galaxy. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protones (¹H) se midieron con un espectrómetro GN-Omega 300 (300 MHz) de General Electric con Me₄Si (* 0,00) o disolvente protonado residual (CHCl₃ * 7,26; MeOH * 3,30; DMSO * 2,49) como patrón. Los espectros de RMN de carbono (¹³C) se midieron con un espectrómetro GN-Omega 300 (75 MHz) de General Electric con disolvente (CDCl₃ * 77,0; MeOD-d₃; * 49,0; DMSO-d₆ * 39,5) como patrón. Los espectros de masa de baja resolución (MS) y los espectros de masa de alta resolución (HRMS) se obtuvieron como espectros de masas de impacto de electrones (EI) o como espectros de masas de bombardeo atómico rápido (FAB). Los espectros de masa de impacto de electrones (EI-MS) se obtuvieron con un espectrómetro de masas Hewlett Packard 5989A equipado con una sonda Vacumetrics Desorption Chemical Ionization Probe para la introducción de muestras. La fuente de iones se mantuvo a 250°C. La ionización por impacto de electrones se realizó con energía de electrones de 70 eV y una corriente trampa de 300 µA. Los espectros de masa iónicos secundarios de cesio líquido (FAB-MS), una versión actualizada del bombardeo rápido con átomos se obtuvieron usando un espectrómetro Kratos Concept 1-H. Los espectros de masa por ionización química (CI-MS) se obtuvieron usando un aparato Hewlett Packard MS-Engine (5989A) con metano o amoniaco como gas reactivo (de 1 x 10⁻⁴ torr a 2,5 x 10⁻⁴ torr). La sonda de ionización química por desorción de inserción directa (DCI) (Vaccumetrics, Inc.) se sometió a una rampa de 0-1,5 amperios en 10 segundos y se mantuvo a 10 amperios hasta que todos los restos de la muestra desaparecieron (1-2 minutos). Los espectros se exploraron mediante barridos de 50-800 amu a 2 segundos por barrido. Los espectros de masas HPLC-electropulverización (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 trampa de iones Finnigan LCQ con ionización por electropulverización. Los espectros se exploraron mediante barridos de 120-800 amu usando un tiempo iónico variable de acuerdo con el número de iones en la fuente. Los espectros de masas selectivos de iones de cromatografía de gases (GC-MS) se obtuvieron con un cromatógrafo de gases Hewlett Packard 5890 equipado con una columna HP-1 de metilsilicona (recubrimiento 0,33 mM; 25 x 0,2 mm) y un detector selectivo de masas Hewlett Packard 5971 (energía de ionización 70 eV). Los análisis elementales fueron realizados por Robertson Microlit Labs, Madison N.J.

Todos los compuestos mostraban espectros de RMN, LRMS y análisis elemental o HRMS coherentes con las estructuras asignadas.

Lista de abreviaturas y acrónimos:

AcOH ácido acético

anh anhidro/a

atm atmósfera(s)

BOC terc-butoxicarbonilo

CDI 1,1'-carbonil diimidazol

conc concentrado/a

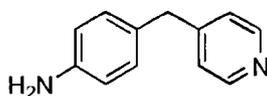
dec descomposición

DMAC N,N-dimetilacetamida

- DMPU 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona
 DMF N,N-dimetilformamida
 DMSO dimetilsulfóxido
 DPPA difenilfosforil azida
 5 EDCI 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
 EtOAc acetato de etilo
 EtOH etanol (100%)
 Et₂O éter dietílico
 Et₃N trietilamina
 10 HOBT 1-hidroxibenzotriazol
 m-CPBA ácido 3-cloroperoxibenzoico
 MeOH metanol
 éter de pet. éter de petróleo (intervalo de ebullición 30-60°C.)
 THF tetrahidrofurano
 15 TFA ácido trifluoroacético
 Tf trifluorometanosulfonilo

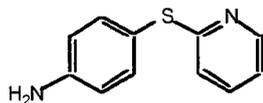
A. Métodos generales para la síntesis de anilinas sustituidas

A1. Método general para la formación de anilina sustituida mediante hidrogenación de un nitroareno

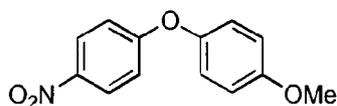


- 20 **4-(4-Piridinilmetil)anilina:** A una solución de 4-(4-nitrobencil)piridina (7,0 g, 32,68 mmoles) en EtOH (200 ml) se le añadió Pd/C al 10% (0,7 g) y la suspensión resultante se agitó en una atmósfera de H₂ (50 psi) usando un agitador Parr. Después de 1 h, la TLC y la ¹H-RMN de una alícuota indicaba que la reacción estaba completa. La mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de Celite®. El filtrado se concentró al vacío para dar un sólido blanco (5,4 g, 90%): ¹H-RMN (DMSO-d₆) * 3,74 (s, 2H), 4,91 (s ancho, 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.

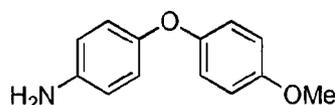
A2. Método general para la formación de anilina sustituida disolviendo la reducción metálica de un nitroareno



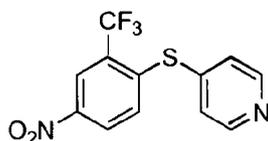
- 30 **4-(2-Piridiniltio)anilina:** A una solución de 4-(2-piridiniltio)-1-nitrobenceno (Menai ST 3355A; 0,220 g, 0,95 mmoles) y H₂O (0,5 ml) en AcOH (5 ml) se le añadió polvo de hierro (0,317 g, 5,68 mmoles) y la suspensión resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción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

A3a. Método general para la formación de anilina sustituida mediante la formación de nitroareno a través de sustitución aromática nucleófila, seguida de reducción

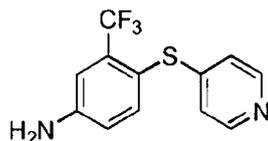
5 **Etapa 1. 1-Metoxi-4-(4-nitrofenoxi)benzeno:** A una suspensión de NaH (95%, 1,50 g, 59 mmoles) en DMF (100 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota una solución de 4-metoxifenol (7,39 g, 59 mmoles) en DMF (50 ml). La reacción se agitó 1 h, a continuación una solución de 1-fluoro-4-nitrobenzeno (7,0 g, 49 mmoles) en DMF (50 ml) se añadió gota a gota para formar una solución verde oscura. La reacción se calentó a 95°C durante una noche, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con H₂O, y se concentra al vacío. El residuo se distribuyó entre EtOAc (200 ml) y H₂O (200 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con H₂O (2 x 200 ml), una solución saturada de NaHCO₃ (200 ml), y una solución saturada de NaCl (200 ml), se secó (Na₂SO₄), y se concentró al vacío. El residuo se trituró (Et₂O/hexano) para dar 1-metoxi-4-(4-nitrofenoxi)benzeno (12,2 g, 100%): ¹H-RMN (CDCl₃) * 3,83 (s, 3H), 6,93-7,04 (m, 6H), 8,18 (d, J = 9,2 Hz, 2H); EI-MS m/z 245 (M⁺).



15 **Etapa 2. 4-(4-Metoxifenoxi)anilina:** A una solución de 1-metoxi-4-(4-nitrofenoxi)benzeno (12,0 g, 49 mmoles) en EtOAc (250 ml) se le añadió Pt/C al 5% (1,5 g) y la suspensión 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 ayuda de EtOAc y se concentró al vacío para dar un aceite que se solidificó lentamente (10,6 g, 100%): ¹H-RMN (CDCl₃) * 3,54 (s ancho, 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⁺).

A3b. Método general para la formación de anilina sustituida mediante la formación de nitroareno a través de sustitución aromática nucleófila, seguida de reducción

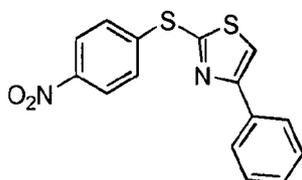
25 **Etapa 1. 3-(Trifluorometil)-4-(4-piridiniltio)nitrobenzeno:** Una solución de 4-mercaptopiridina (2,8 g, 24 mmoles), 2-fluoro-5-nitrobenzotrifluoruro (5 g, 23,5 mmoles) y carbonato de potasio (6,1 g, 44,3 mmoles) en DMF anhidro (80 ml) se agitó a temperatura ambiente y en argón durante una noche. La TLC mostraba que la reacción estaba completa. 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 solución saturada de NaCl (100 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo sólido se trituró con Et₂O para dar el producto deseado como un sólido de color canela (3,8 g, 54%): TLC (EtOAc al 30%/hexano al 70%) R_f 0,06; ¹H-RMN (DMSO-d₆) * 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).



30 **Etapa 2. 3-(Trifluorometil)-4-(4-piridiniltio)anilina:** Una suspensión de 3-trifluorometil-4-(4-piridiniltio)nitrobenzeno (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 temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se diluyó con Et₂O (100 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se ajustó a pH 4 con una solución de NaOH 4 N. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución 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 EtOAc al 50%/hexano al 50% hasta EtOAc al 60%/hexano al 40%) para dar el

producto deseado (3,3 g): TLC (EtOAc al 50%/hexano al 50%) R_f 0,10; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) * 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).

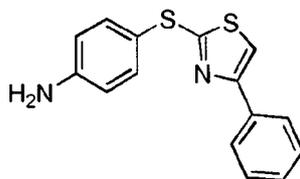
A3c. Método general para la formación de anilina sustituida mediante la formación de nitroareno a través de sustitución aromática nucleófila, seguida de reducción



5

Etapa 1. 4-(2-(4-Fenil)thiazolil)tio-1-nitrobenceno: Una solución de 2-mercapto-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 K_2CO_3 (3,18 g, 23 mmoles), y la mezcla se calentó a aproximadamente 65°C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con EtOAc (100 ml), se lavó secuencialmente con agua (100 ml) y una solución saturada de NaCl (100 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo sólido se trituró con una solución de Et_2O /hexano para dar el producto deseado (6,1 g): TLC (EtOAc al 25%/hexano al 75%) R_f 0,49; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) * 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).

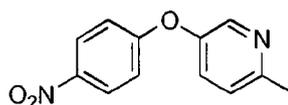
10



Etapa 2. 4-(2-(4-Fenil)thiazolil)tioanilina: 4-(2-(4-Fenil)thiazolil)tio-1-nitro-benceno se redujo de una manera análoga a la usada en la preparación de 3-(trifluorometil)-4-(4-piridinil)anilina: TLC (EtOAc al 25%/hexano al 75%) R_f 0,18; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) * 3,89 (s ancho, 2H), 6,72-6,77 (m, 2H), 7,26-7,53 (m, 6H), 7,85-7,89 (m, 2H).

15

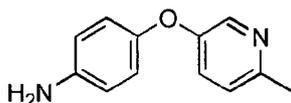
A3d. Método general para la formación de anilina sustituida mediante la formación de nitroareno a través de sustitución aromática nucleófila, seguida de reducción



Etapa 1. 4-(6-Metil-3-piridiniloxi)-1-nitrobenceno: A una solución de 5-hidroxi-2-metilpiridina (5,0 g, 45,8 mmoles) y 1-fluoro-4-nitrobenceno (6,5 g, 45,8 mmoles) en DMF anhidro (50 ml) se le añadió K_2CO_3 (13,0 g, 91,6 mmoles) de una sola vez. La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo con agitación durante 18 h y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua (3 x 100 ml) y una solución saturada de NaCl (2 x 100 ml), se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron al vacío para dar el producto deseado (8,7 g, 83%). Este material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

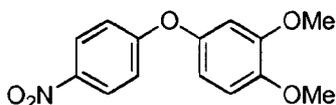
20

25

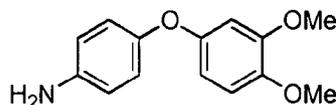


Etapa 2. 4-(6-Metil-3-piridiniloxi)anilina: Una solución de 4-(6-metil-3-piridiniloxi)-1-nitrobenceno (4,0 g, 17,3 mmoles) en EtOAc (150 ml) se añadió a Pd/C al 10% (0,500 g, 0,47 mmoles) y la mezcla resultante se situó en una atmósfera de H_2 (globo) y se dejó en agitación durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a continuación a través de una almohadilla de Celite® y se concentró al vacío para dar el producto deseado en forma de un sólido de color canela (3,2 g, 92%): EI-MS m/z 200 (M^+).

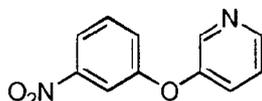
30

A3e. Método general para la formación de anilina sustituida mediante la formación de nitroareno a través de sustitución aromática nucleófila, seguida de reducción

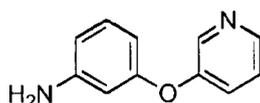
5 **Etapa 1. 4-(3,4-Dimetoxifenoxi)-1-nitrobenceno:** A una solución de 3,4-dimetoxifenol (1,0 g, 6,4 mmoles) y 1-fluoro-4-nitrobenceno (700 μ l, 6,4 mmoles) en DMF anhidro (20 ml) se le añadió K_2CO_3 (1,8 g, 12,9 mmoles) de una sola vez. La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo con agitación durante 18 h y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se vertió a continuación en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua (3 x 50 ml) y una solución saturada de NaCl (2 x 50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para dar el producto deseado (0,8 g, 54%). El producto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



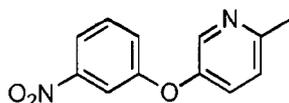
15 **Etapa 2. 4-(3,4-Dimetoxifenoxi)anilina:** Una solución de 4-(3,4-dimetoxi-fenoxy)-1-nitrobenceno (0,8 g, 3,2 mmoles) en EtOAc (50 ml) se añadió a Pd/C al 10% (0,100 g) y la mezcla resultante se situó en una atmósfera de H_2 (globo) y se dejó en agitación durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a continuación a través de una almohadilla de Celite® y se concentró al vacío para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (0,6 g, 75%): EI-MS m/z 245 (M^+).

A3f. Método general para la formación de anilina sustituida mediante la formación de nitroareno a través de sustitución aromática nucleófila, seguida de reducción

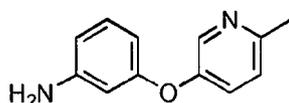
20 **Etapa 1. 3-(3-Piridiniloxy)-1-nitrobenceno:** A una solución de 3-hidroxipiridina (2,8 g, 29,0 mmoles), 1-bromo-3-nitrobenceno (5,9 g, 29,0 mmoles) y bromuro de cobre (I) (5,0 g, 34,8 mmoles) en DMF anhidro (50 ml) se le añadió K_2CO_3 (8,0 g, 58,1 mmoles) de una sola vez. La mezcla resultante se calentó a la temperatura de reflujo con agitación durante 18 h y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se vertió a continuación en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua (3 x 100 ml) y una solución saturada de NaCl (2 x 100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía ultra-rápida (EtOAc al 30%/hexano al 70%) para dar el producto deseado (2,0 g, 32%). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



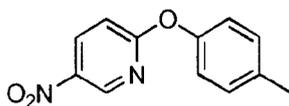
30 **Etapa 2. 3-(3-Piridiniloxy)anilina:** Una solución de 3-(3-piridiniloxy)-1-nitrobenceno (2,0 g, 9,2 mmoles) en EtOAc (100 ml) se añadió a Pd/C al 10% (0,200 g) y la mezcla resultante se situó en una atmósfera de H_2 (globo) y se dejó en agitación durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a continuación a través de una almohadilla de Celite® y se concentró al vacío para dar el producto deseado en forma de un aceite rojo (1,6 g, 94%): EI-MS m/z 186 (M^+).

A3g. Método general para la formación de anilina sustituida mediante la formación de nitroareno a través de sustitución aromática nucleófila, seguida de reducción

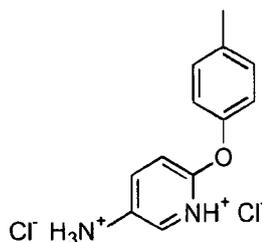
5 **Etapa 1. 3-(5-Metil-3-piridiniloxi)-1-nitrobenceno:** A una solución de 3-hidroxi-5-metilpiridina (5,0 g, 45,8 mmoles), 1-bromo-3-nitrobenceno (12,0 g, 59,6 mmoles) y yoduro de cobre (I) (10,0 g, 73,3 mmoles) en DMF anhidro (50 ml) se le añadió K₂CO₃ (13,0 g, 91,6 mmoles) de una sola vez. La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo con agitación durante 18 h y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se vertió a continuación en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua (3 x 100 ml) y una solución saturada de NaCl (2 x 100 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía ultra-rápida (EtOAc al 30%/hexano al 70%) para dar el producto deseado (1,2 g, 13%).



15 **Etapa 2. 3-(5-Metil-3-piridiniloxi)-1-nitrobenceno:** Una solución de 3-(5-metil-3-piridiniloxi)-1-nitrobenceno (1,2 g, 5,2 mmoles) en EtOAc (50 ml) se añadió a Pd/C al 10% (0,100 g) y la mezcla resultante se situó en una atmósfera de H₂ (globo) y se dejó en agitación durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a continuación a través de una almohadilla de Celite® y se concentró al vacío para dar el producto deseado en forma de un aceite rojo (0,9 g, 86%): CI-MS m/z 201 ((M+H)⁺).

A3h. Método general para la formación de anilina sustituida mediante la formación de nitroareno a través de sustitución aromática nucleófila, seguida de reducción

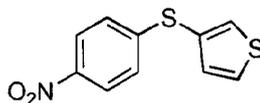
20 **Etapa 1. 5-Nitro-2-(4-metilfenoxi)piridina:** A una solución de 2-cloro-5-nitropiridina (6,34 g, 40 mmoles) en DMF (200 ml) se le añadieron 4-metilfenol (5,4 g, 50 mmoles, 1,25 equiv) y K₂CO₃ (8,28 g, 60 mmoles, 1,5 equiv). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante 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 solución de NaOH 1 N (25 ml), agua (25 ml) y éter de pet. (25 ml) para dar el producto deseado (7,05 g, 76%): pdf 80-82°C.; TLC (EtOAc al 30%/éter de pet. al 70%) R_f 0,79; ¹H-RMN (DMSO-d₆) * 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 ((M+H)⁺), 100%.



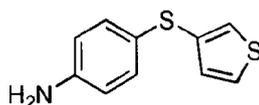
30 **Etapa 2. Diclorhidrato de 5-amino-2-(4-metilfenoxi)piridina:** Una solución de 5-nitro-2-(4-metilfenoxi)piridina (6,94 g, 30 mmoles, 1 eq) y EtOH (10 ml) en EtOAc (190 ml) se purgó con argón y a continuación: se trató con Pd/C al 10% (0,60 g). La mezcla de reacción se situó a continuación en una atmósfera de H₂ y se agitó vigorosamente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite®. Una solución de HCl en Et₂O

se añadió gota a gota al filtrado. El precipitado resultante se separó y se lavó con EtOAc para dar el producto deseado (7,56 g, 92%): pdf 208-210°C. (dec); TLC (EtOAc al 50%/éter de pet. al 50%) R_f 0,42; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) 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%).

5 **A3i. Método general para la formación de anilina sustituida mediante la formación de nitroareno a través de sustitución aromática nucleófila, seguida de reducción**

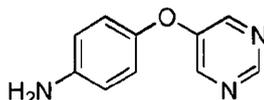


10 **Etapa 1. 4-(3-Tieniltio)-1-nitrobenceno:** A una solución de 4-nitrotiofenol (80% pura; 1,2 g, 6,1 mmoles), 3-bromotiofeno (1,0 g, 6,1 mmoles) y óxido de cobre (II) (0,5 g, 3,7 mmoles) en DMF anhidro (20 ml) se le añadió KOH (0,3 g, 6,1 mmoles), y la mezcla resultante se calentó a 130°C con agitación durante 42 h y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió a continuación en una mezcla de hielo y una solución de HCl 6 N (200 ml) y la mezcla acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con una solución de NaOH 1 M (2 x 100 ml) y una solución saturada de NaCl (2 x 100 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. El aceite residual se purificó mediante MPLC (gel de sílice; gradiente desde EtOAc al 10%/hexano al 90% hasta EtOAc al 5%/hexano al 95%) para dar el producto deseado (0,5 g, 34%). GC-MS m/z 237 (M^+).



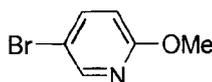
Etapa 2. 4-(3-Tieniltio)anilina: 4-(3-Tieniltio)-1-nitrobenceno se redujo a la anilina de una manera análoga a la descrita en el método A1.

20 **A3j. Método general para la formación de anilina sustituida mediante la formación de nitroareno a través de sustitución aromática nucleófila, seguida de reducción**

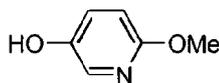


25 **4-(5-Piriminiloxi)anilina:** 4-Aminofenol (1,0 g, 9,2 mmoles) se disolvió en DMF (20 ml) a continuación se añadieron 5-bromopirimidina (1,46 g, 9,2 mmoles) y K_2CO_3 (1,9 g, 13,7 mmoles). La mezcla se calentó a 100°C durante 18 h y a 130°C durante 48 h, momento en el cual el análisis por GC-MS indicaba algo de material de partida restante. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (2 x 50 ml), se secó (MgSO_4), y se concentró al vacío. Los sólidos residuales se purificaron mediante MPLC (EtOAc al 50%/hexanos al 50%) para dar la amina deseada (0,650 g, 38%).

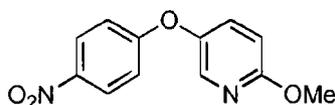
30 **A3k. Método general para la formación de anilina sustituida mediante la formación de nitroareno a través de sustitución aromática nucleófila, seguida de reducción**



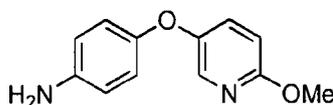
35 **Etapa 1. 5-Bromo-2-metoxipiridina:** Una mezcla de 2,5-dibromopiridina (5,5 g, 23,2 mmoles) y NaOMe (3,76g, 69,6 mmoles) en MeOH (60 ml) se calentó a 70°C en un recipiente de reacción sellado durante 42 h, a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con 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, rendimiento 95%): TLC (EtOAc al 10%/hexano al 90%) R_f 0,57.



5 **Etapa 2. 5-Hidroxi-2-metoxipiridina:** A una solución agitada de 5-bromo-2-metoxipiridina (8,9 g, 47,9 mmoles) en THF (175 ml) a -78°C, se le añadió una solución de n-butililitio (2,5 M en hexano; 28,7 ml, 71,8 mmoles) gota a gota y la mezcla resultante se dejó en agitación a -78°C durante 45 minutos. Borato de trimetilo (7,06 ml, 62,2 mmoles) se añadió mediante una jeringa y la mezcla resultante se agitó durante 2 h adicionales. La mezcla de reacción naranja brillante se calentó a 0°C y se trató con una mezcla de una solución de NaOH 3 N (25 ml, 71,77 mmoles) y una solución de peróxido de hidrógeno (30%; aproximadamente 50 ml). La mezcla de reacción amarilla y ligeramente turbia resultante se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se calentó a la temperatura de reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente. La capa acuosa se neutralizó con una solución de HCl 1 N se extrajo a continuación con Et₂O (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para dar un aceite amarillo viscoso (3,5 g, 60%).

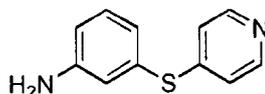


15 **Etapa 3. 4-(5-(2-Metoxi)piridil)oxi-1-nitrobenceno:** A una suspensión agitada de NaH (97%, 1,0 g, 42 mmoles) en DMF anhidro (100 ml) se le añadió una solución de 5-hidroxi-2-metoxipiridina (3,5 g, 28 mmoles) en DMF (100 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió 4-fluoronitrobenceno (3 ml, 28 mmoles) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante una noche, a continuación se trató con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. El aceite marrón residual se cristalizó EtOAc/hexano) para dar cristales amarillos (5,23 g, 75%).

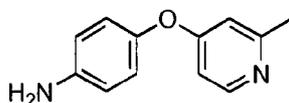


20 **Etapa 4. 4-(5-(2-Metoxi)piridil)oxianilina:** 4-(5-(2-Metoxi)piridil)oxi-1-nitrobenceno se redujo a la anilina de una manera análoga a la descrita en el Método A3d, Etapa 2.

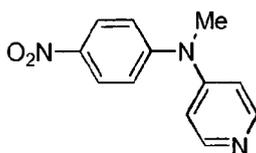
A4a. Método general para la síntesis de anilina sustituida mediante sustitución aromática nucleófila usando una halopiridina



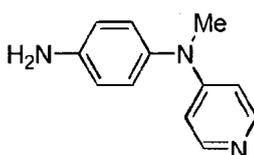
25 **3-(4-Piridinil)anilina:** A una solución de 3-aminiofenol (3,8 ml, 34 mmoles) en DMF anhidro (90 ml) se le añadió clorhidrato de 4-cloropiridina (5,4 g, 35,6 mmoles) seguido de K₂CO₃ (16,7 g, 121 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, a continuación se diluyó 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 solución 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 EtOAc al 50%/hexano al 50% hasta EtOAc al 70%/hexano al 30%) y el material resultante se trituró con una solución de Et₂O/hexano para dar el producto deseado (4,6 g, 66%): TLC (acetato de etilo al 100%) R_f 0,29; ¹H-RMN (DMSO-d₆) * 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).

A4b. Método general para la síntesis de anilina sustituida mediante sustitución aromática nucleófila usando una halopiridina

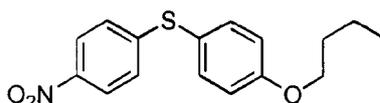
5 **4-(2-Metil-4-piridiniloxi)anilina:** A una solución de 4-aminofenol (3,6 g, 32,8 mmoles) y 4-cloropicolina (5,0 g, 39,3 mmoles) en DMPU anhidro (50 ml) se le añadió terc-butóxido de potasio (7,4 g, 65,6 mmoles) de una sola vez. La mezcla de reacción se calentó a 100°C con agitación durante 18 h, a continuación se dejó enfriar a temperatura 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 solución saturada de NaCl (2 x 100 ml), se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron al vacío. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía ultra-rápida (EtOAc al 50%/hexano al 50%) para dar el producto deseado en forma de un aceite amarillo (0,7 g, 9%): CI-MS m/z 201 ((M+H)⁺).

A4c. Método general para la síntesis de anilina sustituida mediante sustitución aromática nucleófila usando una halopiridina

15 **Etap 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 le añadió clorhidrato de 4-cloropiridina (2,36 g, 15,77 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 20 h, a continuación se enfrió a 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 EtOAc al 80%/hexanos al 20% hasta EtOAc al 100%) para dar metil(4-nitrofenil)-4-piridilamina (0,42 g)

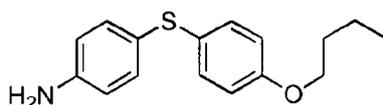


20 **Etap 2. Metil(4-aminofenil)-4-piridilamina:** Metil(4-nitrofenil)-4-piridilamina se redujo de una manera análoga a la descrita en el Método A1.

A5. Método general de síntesis de anilina sustituida mediante alquilación de fenol seguida de reducción de un nitroareno

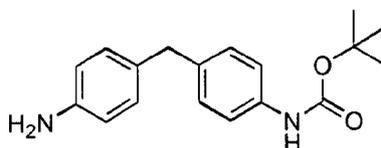
25 **Etap 1. 4-(4-Butoxifenil)tio-1-nitrobenceno:** A una solución de 4-(4-nitrofenil-tio)fenol (1,50 g, 6,07 mmoles) en DMF anhidro (75 ml) a 0°C se le añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 0,267 g, 6,67 mmoles). La suspensión marrón se agitó a 0°C hasta que la liberación de gas se detuvo (15 minutos), a continuación una solución de yodobutano (1,12 g, 0,690 ml, 6,07 mmoles) en DMF anhidro (20 ml) se añadió gota a gota durante 15 minutos a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, momento en el cual la TLC indicaba la presencia de fenol sin reaccionar, y se añadieron yodobutano adicional (56 mg, 0,035 ml, 0,303 mmoles, 0,05 equiv) y NaH (13

mg, 0,334 mmoles). La reacción se agitó 6 h adicionales a temperatura ambiente, y a continuación se interrumpió mediante la adición de agua (400 ml). La mezcla resultante se extrajo con Et₂O (2 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 400 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para dar un aceite amarillo claro, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde EtOAc al 20%/hexano al 80% a EtOAc al 50%/hexano al 50%) para dar el producto en forma de un sólido amarillo (1,24 g, 67%): TLC (EtOAc al 20%/hexano al 80%) R_f 0,75; ¹H-RMN (DMSO-d₆) * 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).



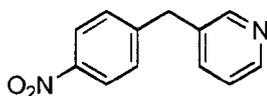
10 **Etapa 2. 4-(4-Butoxifenil)tioanilina:** 4-(4-Butoxifenil)tio-1-nitrobenzeno se redujo a la anilina de una manera análoga a la usada en la preparación de 3-(trifluorometil)-4-(4-piridiniltio)anilina (Método A3b, Etapa 2): TLC (EtOAc al 33%/hexano al 77%) R_f 0,38.

A6. Método general para la síntesis de anilinas sustituidas mediante la acilación de diaminoarenos

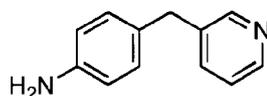


15 **4-(4-terc-Butoxicarbamoilbencil)anilina:** A una solución de 4,4'-metilendianilina (3,00 g, 15,1 mmoles) en THF anhidro (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió una solución de bicarbonato de di-terc-butilo (3,30 g, 15,1 mmoles) en THF anhidro (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 3 h, momento en el cual la TLC indicaba la presencia de metilendianilina sin reaccionar. Bicarbonato de di-terc-butilo adicional 0,664 g, 3,03 mmoles, 0,02 equiv) se añadió y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h. La
20 mezcla resultante se diluyó con Et₂O (200 ml), se lavó secuencialmente con una solución saturada de NaHCO₃ (100 ml), agua (100 ml) y una solución saturada de NaCl (50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. El sólido blanco resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde EtOAc al 33%/hexano al 67% a EtOAc al 50%/hexano al 50%) para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (2,09 g, 46%): TLC (EtOAc al 50%/hexano al 50%) R_f 0,45; ¹H-RMN (DMSO-d₆) * 1,43 (s, 9H), 3,63 (s, 2H), 4,85 (s ancho, 2H),
25 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 (s ancho, 1H); FAB-MS m/z 298 (M⁺).

A7. Método general para la síntesis de arilaminas mediante nitración electrófila seguida de reducción

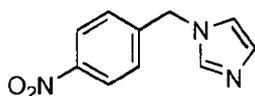


30 **Etapa 1. 3-(4-Nitrobenzyl)piridina:** Una solución de 3-bencilpiridina (4,0 g, 23,6 mmoles) y ácido nítrico al 70% (30 ml) se calentó durante una noche a 50°C. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación se vertió en agua con hielo (350 ml). La mezcla acuosa se basificó a continuación con una solución de NaOH 1 N, y a continuación se extrajo con Et₂O (4 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con agua (3 x 100 ml) y una solución saturada de NaCl (2 x 100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El
35 aceite residual se purificó mediante MPLC (gel de sílice; EtOAc al 50%/hexano al 50%) a continuación recristalización (EtOAc/hexano) para dar el producto deseado (1,0 g, 22%): GC-MS m/z 214 (M⁺).



Etapa 2. 3-(4-Piridinil)metilanilina: 3-(4-Nitrobencil)piridina se redujo a la anilina de una manera análoga a la descrita en el método A1.

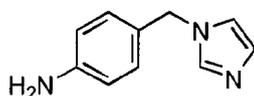
A8. Método general para la síntesis de arilaminas mediante sustitución con haluros de nitrobenzilo seguida de reducción



5

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

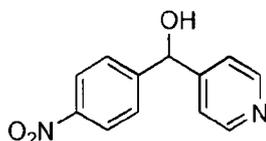
10



15

Etapa 2. 4-(1-Imidazolilmetil)anilina: 4-(1-Imidazolilmetil)-1-nitrobenzilo se redujo a la anilina de una manera análoga a la descrita en el Método A2.

A9. Formación de hidroximetilanilinas sustituidas mediante oxidación de compuestos de nitrobenzilo seguida de reducción

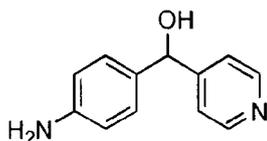


20

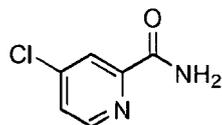
25

30

Etapa 1. 4-(1-Hidroxi-1-(4-piridil)metil)-1-nitrobenzilo: A una solución agitada de 3-(4-nitrobencil)piridina (6,0 g, 28 mmoles) en CH_2Cl_2 (90 ml) se le añadió m-CPBA (5,80 g, 33,6 mmoles) a $10^\circ C$, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con una solución de $NaHSO_3$ al 10% (50 ml), una solución saturada de K_2CO_3 (50 ml) y una solución 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 anhidro (30 ml) y se calentó a la temperatura de reflujo durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (25 ml) y se trató con una solución acuosa de NH_3 al 20% (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, a continuación 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 por cromatografía en columna (EtOAc al 80%/hexano al 20%) para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco. (0,53 g, 8%): pdf $110-118^\circ C$.; TLC (EtOAc al 80%/hexano al 20%) R_f 0,12; FAB-MS m/z 367 ($(M+H)^+$, 100%).



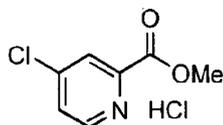
Etapa 2. 4-(1-Hidroxi-1-(4-piridil)metil)anilina: El 4-(1-Hidroxi-1-(4-piridil)-metil)-1-nitrobenzilo se redujo a la anilina de una manera análoga a la descrita en el Método A3d, Etapa 2.

A10. Formación de 2-(N-metilcarbamoil)piridinas mediante la reacción de Menisci

Etapa 1. 2-(N-metilcarbamoil)-4-cloropiridina. (Atención: ésta es una reacción altamente peligrosa, potencialmente explosiva.) A una solución de 4-cloropiridina (10,0 g) en N-metilformamida (250 ml) en argón a temperatura ambiente se le añadió H₂SO₄ conc. (3,55 ml) (exotérmica). A esto se le añadió H₂O₂ (17 ml, 30% en peso en H₂O) seguido de FeSO₄·7H₂O (0,55 g) para producir exotermia. La reacción se agitó en la oscuridad a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se calentó lentamente durante 4 h a 45°C. Cuando se produjo el borboteo, la reacción se calentó a 60°C durante 16 h. La solución de color marrón opaco resultante se diluyó con H₂O (700 ml) seguido de una solución de NaOH al 10% (250 ml). La mezcla acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml) y las capas orgánicas se lavaron por separado con una solución saturada de NaCl (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice eluyendo con EtOAc. El disolvente se retiró al vacío y el residuo marrón se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde EtOAc al 50%/hexano al 50% hasta EtOAc al 80%/hexano al 20%). El aceite amarillo resultante cristalizaba a 0°C durante 72 h para dar 2-(N-metilcarbamoil)-4-cloropiridina en un rendimiento (0,61 g, 5,3%): TLC (EtOAc al 50%/hexano al 50%) R_f 0,50; MS; ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,44 (d, 1 H, J = 5,1 Hz, CHN), 8,21 (s, 1H, CHCCO), 7,96 (s ancho, 1H, NH), 7,43 (dd, 1H, J = 2,4, 5,4 Hz, ClCHCN), 3,04 (d, 3H, J = 5,1 Hz, metilo); Cl-MS m/z 171 ((M+H)⁺).

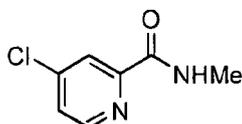
Etapa 1b. Síntesis de sal de HCl de cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo mediante ácido picolínico

DMF anhidro (6,0 ml) se añadió lentamente a SOCl₂ (180 ml) entre 40° y 50°C. La solución se agitó en ese intervalo de temperatura durante 10 minutos a continuación se añadió ácido picolínico (60,0 g, 487 mmoles) por partes durante 30 minutos. La solución resultante se calentó a 72°C (vigorosa liberación de SO₂) durante 16 h para generar un precipitado sólido amarillo. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con tolueno (500 ml) y se concentró a 200 ml. El proceso de adición/concentración de tolueno se repitió dos veces. El residuo casi seco resultante se filtró y los sólidos se lavaron con tolueno (2 x 200 ml) y se secaron en alto vacío durante 4 h para dar sal de HCl de cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo en forma de un sólido amarillo-naranja (92,0 g, 89%).

**Etapa 2. Síntesis de sal de HCl de 4-cloropiridin-2-carboxilato de metilo**

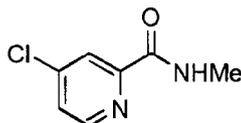
DMF anhidro (10,0 ml) se añadió lentamente a SOCl₂ (300 ml) a 40-48°C. La solución se agitó a ese intervalo de temperatura durante 10 minutos., a continuación se añadió ácido picolínico (100 g, 812 mmoles) durante 30 minutos. La solución resultante se calentó a 72°C (vigorosa liberación de SO₂) durante 16 h para generar un sólido amarillo. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con tolueno (500 ml) y se concentró a 200 ml. El proceso de adición/concentración de tolueno se repitió dos veces. El residuo casi seco resultante se filtró y los sólidos se lavaron con tolueno (50 ml) y se secaron en alto vacío durante 4 horas para dar sal de HCl de cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo en forma de un sólido blanquecino (27,2 g, 16%). Este material se dejó aparte.

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

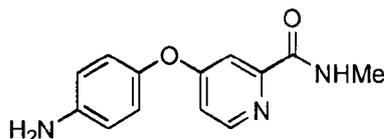


Etapa 3a. Síntesis de 4-cloro-N-metil-2-piridinacarboxamida a partir de 4-cloropiridin-2-carboxilato de metilo

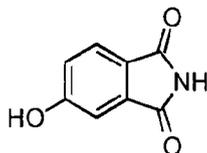
Una suspensión de sal de HCl de 4-cloropiridin-2-carboxilato de metilo (89,0 g, 428 mmoles) en MeOH (75 ml) a 0°C se trató con una solución de metilamina 2,0 M en THF (1 l) a una velocidad que mantuvo la temperatura interna por debajo de 5°C. La mezcla resultante se almacenó a 3°C durante 5 h, a continuación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

**Etapa 3b. Síntesis de 4-cloro-N-metil-2-piridinacarboxamida a partir de cloruro de 4-cloropiridin-2-carbonilo**

La sal de HCl de cloruro de 4-cloropiridin-2-carbonilo (7,0 g, 32,95 mmoles) se añadió por partes a una mezcla de una solución de metilamina 2,0 M en THF (100 ml) y MeOH (20 ml) a 0°C. La mezcla resultante se almacenó a 3°C durante 4 h, a continuación se concentró a presión reducida. Los sólidos casi secos resultantes se suspendieron en EtOAc (100 ml) y se filtraron. El filtrado se lavó con una solución saturada de NaCl (2 x 100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-cloro-N-metil-2-piridinacarboxamida en forma de un sólido cristalino amarillo (4,95 g, 88%): pdf 37-40°C.

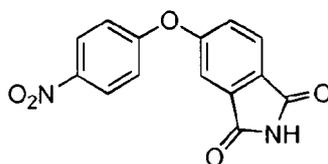
**Etapa 4. Síntesis de 4-(2-(N-metilcarbamoyl)-4-piridiloxi)anilina**

Una solución de 4-aminofenol (9,60 g, 88,0 mmoles) en DMF anh. (150 ml) se trató con terc-butóxido de potasio (10,29 g, 91,7 mmoles), y la mezcla marrón rojiza se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los contenidos se trataron con 4-cloro-N-metil-2-piridinacarboxamida (15,0 g, 87,9 mmoles) y K₂CO₃ (6,50 g, 47,0 mmoles) y a continuación se calentaron a 80°C durante 8 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se separó entre EtOAc (500 ml) y una solución saturada de NaCl (500 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl (4 x 1000 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. Los sólidos resultantes se secaron a presión reducida a 35°C durante 3 h para dar 4-(2-(N-metilcarbamoyl)-4-piridiloxi)anilina en forma de un sólido marrón claro (17,9 g, 84%): ¹H-RMN (DMSO-d₆) * 2,77 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 5,17 (s ancho, 2H), 6,64, 6,86 (cuadruplete AA'BB', J = 8,4 Hz, 4H), 7,06 (dd, J = 5,5, 2,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,73 (d ancho, 1H); HPLC ES-MS m/z 244 ((M+H)⁺).

A11. Método general para la síntesis de 5-(4-aminofenoxi)isoindolin-1,3-diona**Etapa 1. Síntesis de 5-hidroxiisoindolin-1,3-diona**

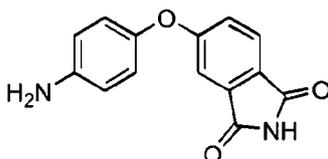
A una mezcla de carbonato de amonio (5,28 g, 54,9 mmoles) en AcOH conc. (25 ml) se añadió lentamente ácido 4-hidroxifáltico (5,0 g, 27,45 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 120°C durante 45 minutos., a continuación la mezcla amarillo brillante, clara se calentó a 160°C durante 2 h. La mezcla resultante se mantuvo a 160°C y se concentró a aproximadamente 15 ml, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó a pH 10 con una solución de NaOH 1 N. Esta mezcla se enfrió a 0°C y se acidificó lentamente a pH 5 usando una solución de HCl 1 N. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar 5-hidroxiisoindolin-1,3-

diona en forma de un polvo amarillo pálido como producto (3,24 g, 72%): ^1H RMN (DMSO- d_6) * 7,00-7,03 (m, 2H), 7,56 (d, J = 9,3 Hz, 1H).



Etapa 2. Síntesis de 5-(4-nitrofenoxi)isoindolin-1,3-diona

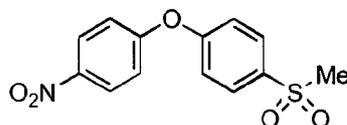
5 A una suspensión en agitación de NaH (1,1 g, 44,9 mmoles) en DMF (40 ml) a 0°C se le añadió una solución de 5-hidroxiisoindolin-1,3-diona (3,2 g, 19,6 mmoles) en DMF (40 ml) gota a gota. La mezcla verde-amarillo brillante se dejó volver a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, a continuación 1-fluoro-4-nitrobenceno (2,67 g, 18,7 mmoles) se añadió mediante una jeringa en 3-4 partes. La mezcla resultante se calentó a 70°C durante una noche, a
10 continuación se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó lentamente con agua (150 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida para dar 5-(4-nitrofenoxi)isoindolin-1,3-diona en forma de un sólido amarillo (3,3 g, 62%): TLC (EtOAc al 30%/hexano al 70%) R_f 0,28; ^1H RMN (DMSO- d_6) * 7,32 (d, J = 12 Hz, 2H), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 9 Hz, 2H), 11,43 (s ancho, 1H); CI-MS m/z 285 ((M+H) $^+$, 100%).



15 Etapa 3. Síntesis de 5-(4-aminofenoxi)isoindolin-1,3-diona

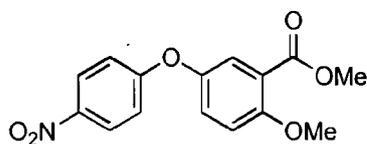
Una solución de 5-(4-nitrofenoxi)isoindolin-1,3-diona (0,6 g, 2,11 mmoles) en AcOH conc. (12 ml) y agua (0,1 ml) se agitó en un flujo de argón mientras polvo de hierro (0,59 g, 55,9 mmoles) se añadía lentamente. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h, a continuación se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida para dar 5-(4-aminofenoxi)isoindolin-1,3-diona en forma de un sólido parduzco (0,4 g, 75%): TLC (EtOAc al 50%/hexano al 50%) R_f 0,27; ^1H RMN (DMSO- d_6) * 5,14 (s ancho, 2H), 6,62 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H); HPLC ES-MS m/z 255 ((M+H) $^+$, 100%).

A12. Método general para la síntesis de *-sulfonilfenil anilinas

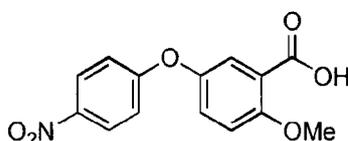


25 **Etapa 1. 4-(4-Metilsulfonilfenoxi)-1-nitrobenceno:** A una solución de 4-(4-metilfenoxi)-1-nitrobenceno (2 g, 7,66 mmoles) en CH_2Cl_2 (75 ml) a 0°C se le añadió lentamente mCPBA (57-86%, 4 g), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se trató con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

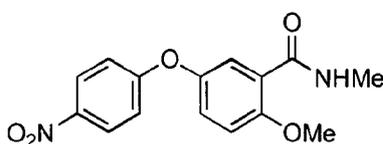
30 **Etapa 2. 4-(4-Metilsulfonilfenoxi)-1-anilina:** El 4-(4-metilsulfonilfenoxi)-1-nitrobenceno se redujo a la anilina de una manera análoga a la descrita en el Método A3d, etapa 2.

A13. Método general para la síntesis de *-Alcoxi*-carboxifenilaminas

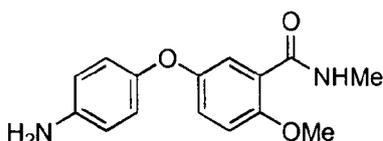
5 **Etapa 1. 4-(3-Metoxicarbonil-4-metoxifenoxi)-1-nitrobenceno:** A una solución de -(3-carboxi-4-hidroxifenoxi)-1-nitrobenceno (preparada de una manera análoga a la descrita en el Método A3a, etapa 1, 12 mmoles) en acetona (50 ml) se le añadió K₂CO₃ (5 g) y sulfato de dimetilo (3,5 ml). La mezcla resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante una noche, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La solución resultante se concentró a presión reducida, se absorbió sobre gel de sílice, y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 50%/hexano al 50%) para dar 4-(3-metoxicarbonil-4-metoxifenoxi)-1-nitrobenceno en forma de un polvo amarillo (3 g): pdf 115-118°C.



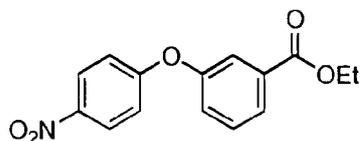
10 **Etapa 2. 4-(3-Carboxi-4-metoxifenoxi)-1-nitrobenceno:** Una mezcla de 4-(3-metoxicarbonil-4-metoxifenoxi)-1-nitrobenceno (1,2 g), KOH (0,33 g) y agua (5 ml) en MeOH (45 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche y a continuación se calentó a la temperatura de reflujo durante 4 h. La mezcla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

**Etapa 3. 4-(3-(N-Metilcarbamoil)-4-metoxifenoxi)-1-nitrobenceno:**

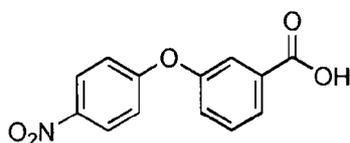
20 A una solución de 4-(3-carboxi-4-metoxifenoxi)-1-nitrobenceno (0,50 g, 1,75 mmoles) en CH₂Cl₂ (12 ml) se le añadió SOCl₂ (0,64 ml, 8,77 mmoles) por partes. La solución resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 18 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Los sólidos amarillos resultantes se disolvieron en CH₂Cl₂ (3 ml) a continuación la solución resultante se trató con una solución de metilamina (2,0 M en THF, 3,5 ml, 7,02 mmoles) por partes (atención: liberación de gas), y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla resultante se trató con una solución de NaOH 1 N, a continuación se extrajo con CH₂Cl₂ (25 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para dar 4-(3-(N-metilcarbamoil)-4-metoxifenoxi)-1-nitrobenceno en forma de un sólido amarillo (0,50 g, 95%).

**Etapa 4. 4-(3-(N-Metilcarbamoil)-4-metoxifenoxi)anilina:**

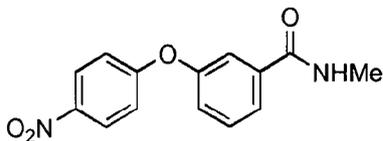
30 Una suspensión de 4-(3-(N-metilcarbamoil)-4-metoxifenoxi)-1-nitrobenceno (0,78 g, 2,60 mmoles) y Pd/C al 10% (0,20 g) en EtOH (55 ml) se agitó en 1 atm de H₂ (globo) durante 2,5 días, a continuación se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La solución resultante se concentró a presión reducida para dar 4-(3-(N-metilcarbamoil)-4-metoxifenoxi)anilina en forma de un sólido blanquecino (0,68 g, 96%): TLC (Et₃N al 0,1%/EtOAc al 99,9%) R_f 0,36.

A14. Método general para la síntesis de 4-(3-N-Metilcarbamoilfenoxi)anilina.**Etapa 1. Síntesis de 4-(3-etoxicarbonilfenoxi)-1-nitrobenceno**

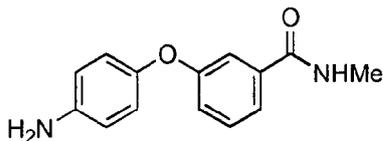
5 Una mezcla de 4-fluoro-1-nitrobenceno (16 ml, 150 mmoles), 3-hidroxibenzoato de etilo (25 g, 150 mmoles) y K_2CO_3 (41 g, 300 mmoles) en DMF (125 ml) se calentó a la temperatura de reflujo durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se trató con agua (250 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua (3 x 100 ml) y una solución saturada de NaCl (2 x 100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 10%/hexano al 90%) para dar 4-(3-etoxicarbonilfenoxi)-1-nitrobenceno en forma de aceite (38 g).

**Etapa 2. Síntesis de 4-(3-carboxifenoxi)-1-nitrobenceno**

15 A una mezcla agitada vigorosamente de 4-(3-etoxicarbonilfenoxi)-1-nitrobenceno (5,14 g, 17,9 mmoles) en una solución 3:1 de THF/agua (75 ml) se le añadió una solución de $LiOH \cdot H_2O$ (1,50 g, 35,8 mmoles) en agua (36 ml). La mezcla resultante se calentó a 50°C durante una noche, a continuación se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, y se ajustó a pH 2 con una solución de HCl 1 M. Los sólidos amarillos brillantes resultantes se retiraron mediante filtración y se lavaron con hexano para dar 4-(3-carboxifenoxi)-1-nitrobenceno (4,40 g, 95%).

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

20 Una mezcla de 4-(3-carboxifenoxi)-1-nitrobenceno (3,72 g, 14,4 mmoles), EDCI-HCl (3,63 g, 18,6 mmoles), N-metilmorfolina (1,6 ml, 14,5 mmoles) y metilamina (2,0 M en THF; 8 ml, 16 mmoles) en CH_2Cl_2 (45 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con una solución de HCl 1 M (50 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar 4-(3-(N-metilcarbamoil)fenoxi)-1-nitrobenceno en forma de un aceite (1,89 g).

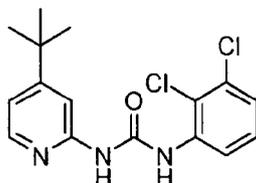
**Etapa 4. Síntesis de 4-(3-(N-metilcarbamoil)fenoxi)anilina**

30 Una suspensión de 4-(3-(N-metilcarbamoil)fenoxi)-1-nitrobenceno (1,89 g, 6,95 mmoles) y Pd/C al 5% (0,24 g) en EtOAc (20 ml) se agitó en una atm de H_2 (globo) durante una noche. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna

(MeOH al 5%/CH₂Cl₂ al 95%). El aceite resultante se solidificó al vacío durante una noche para dar 4-(3-(N-metilcarbamoil)fenoxi)anilina en forma de un sólido amarillo (0,95 g, 56%).

B. Métodos generales de formación de urea

B1. Reacción de una amina heterocíclica con un isocianato de arilo

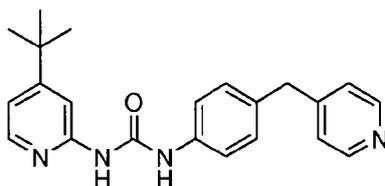


5

N-(4-terc-butilpiridil)-N'-(2,3-diclorofenil)urea: Una solución de 2-amino-4-terc-butilpiridina (192 mg) e isocianato de 2,3-diclorofenilo (240 mg) en tolueno anh. (15 ml) se calentó a 70°C en argón durante 24 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (200 ml) a continuación se lavó con agua (125 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para dar una goma. La trituración de la goma con hexanos produjo N-(4-terc-butilpiridil)-N'-(2,3-diclorofenil) urea en forma de un sólido blanco (394 mg, 91%): TLC (2:1 hexanos/acetato de etilo) R_f 0,40; FAB-MS m/z 338 ((M+H)⁺).

10

B2a. Reacción de una amina heterocíclica con N,N'-Carbonildiimidazol seguida de reacción con una anilina sustituida

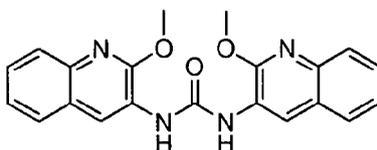


N-(4-terc-butilpiridil)-N'-(4-(4-piridinilmetil)fenilurea: A una solución en agitación de 4-terc-butil-2-aminopiridina (192 mg) en CH₂Cl₂ anh. (15 ml) en argón a 0°C se le añadió CDI (207 mg). La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h. A esta mezcla se le añadió 4-(4-piridinilmetil)anilina (preparada de acuerdo con el Método A1, 235 mg). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, a continuación se inactivó con agua (125 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, EtOAc) para dar N-(4-terc-butilpiridil)-N'-(4-(4-piridinilmetil)fenilurea en forma de un sólido blanco (200 mg, 43%): TLC (EtOAc) R_f 0,47; FAB-MS m/z 361 ((M+H)⁺).

15

20

B2b. Reacción de una amina heterocíclica con N,N'-carbonildiimidazol seguida de reacción con una anilina sustituida



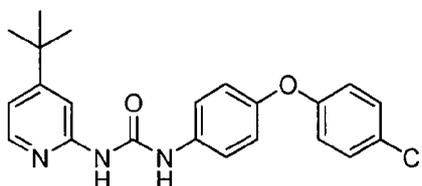
25

N,N'-(Bis(3-(2-metoxiquinolinil))urea: A una solución en agitación de 3-amino-2-metoxiquinolina (138 mg) en CH₂Cl₂ anhidro (15 ml) en argón a 0°C se le añadió CDI (128 mg). La solución resultante se calentó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de 16 h se añadió 4-(2-N-Metilcarbamil-4-piridilo)anilina (175 mg) y la solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente en argón durante 72 h. La solución se trató con agua (125 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl (100 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con una solución de hexano al 10%/EtOAc al 90%. Los cristales blancos resultantes se lavaron con EtOAc. El filtrado resultante se purificó mediante cromatografía (SiO₂, EtOAc al 50%/hexano al 50%) para dar N,N'-(bis(3-(2-

30

metoxiquinolinil)urea) (30 mg, rendimiento del 20%): TLC (EtOAc al 50%/hexano al 50%) R_f 0,45; HPLC ES-MS m/z 375 ((M+H)⁺).

B2c. Reacción de una amina heterocíclica con N,N'-carbonildiimidazol seguida de reacción con una anilina sustituida



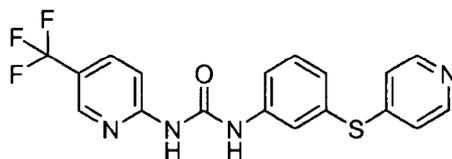
5

N-(4-terc-butilpiridil)-N'-(4-(4-clorofenoxi)fenil)urea: Una solución de 4-terc-butil-2-aminopiridina (0,177 g, 1,18 mmoles, 1 equiv.) en 1,2 ml de CH₂Cl₂ anh. (1,2 ml) se añadió a CDI (0,200 g, 1,24 mmoles, 1,05 equiv) y la mezcla se dejó en agitación en argón a temperatura ambiente 1 d. A la solución resultante se le añadió 4-(4-clorofenoxi)anilina (0,259 g, 1,18 mmoles, 1 equiv.) de una sola vez. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 día y a continuación se trató con una solución de ácido cítrico al 10% (2 ml) y se dejó en agitación durante 1 h. La capa orgánica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se trató con CH₂Cl₂ (10 ml) y una solución acuosa de NaOH 1 N. Esta mezcla se dejó en agitación durante una noche. La capa orgánica resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. Los sólidos resultantes se suspendieron en éter dietílico (10 ml) y se sonicaron durante 15 minutos. Los sólidos blancos resultantes se secaron para dar N-(4-terc-butilpiridil)-N'-(4-(4-clorofenoxi)fenil)urea (42 mg, 9%): pdf 198-199°C.

10

15

B3. Reacción de anilina sustituida con N,N'-carbonildiimidazol seguida de reacción con una amina heterocíclica



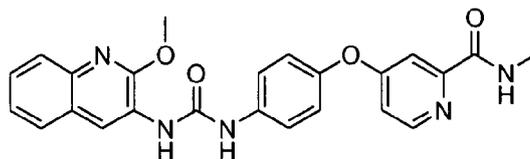
N-(2-(5-trifluorometil)piridiloxi)-N'-(3-(4-piridiltio)fenil)urea: Una solución de 3-(4-piridiltio)anilina (300 mg, 1,48 mmoles) en CH₂Cl₂ (12 ml) se trató con CDI (253 mg, 1,56 mmoles). La solución se agitó a temperatura ambiente y en argón durante 2 h. La mezcla resultante se trató con 2-amino-5-(trifluorometil)piridina (238 mg, 1,47 mmoles) y se calentó a 40°C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con EtOAc (25 ml), se lavó con agua (10 ml) y una solución saturada de NaCl (25 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂; gradiente desde EtOAc al 70%/CH₂Cl₂ al 30% hasta EtOAc al 100% para dar N-(2-(5-trifluorometil)piridiloxi)-N'-(3-(4-piridiltio)fenil)urea producida (103 mg): TLC (EtOAc al 50%/CH₂Cl₂ al 50%) R_f 0,33; ¹H-RMN (DMSO-d₆) 6,06 (d, J = 6Hz, 2H), 7,25 (dt, J = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,59-7,63 (m, 1H), 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 2,7, 9,3 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 8,67 (s ancho, 1H), 9,88 (s, 1H), 10,26 (s, 1 H); FAB-MS m/z 391 ((M+H)⁺).

20

25

30

B4. Reacción de una amina heterocíclica con fosgeno, seguida de reacción con una anilina sustituida

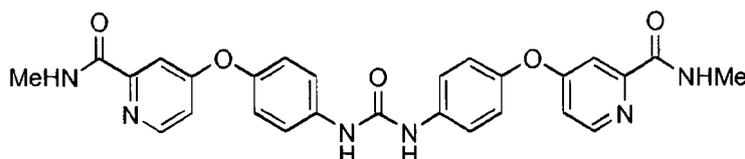


N-(3-(2-metoxiquinolinil)-N'-(4-(4-(2-N-Metilcarbamil-4-piridiloxi)fenil)urea: A una solución en agitación de fosgeno (al 20% en tolueno, 1,38 ml) en CH₂Cl₂ anh. (20 ml) a 0°C en argón se le añadió piridina anhidra (207 mg) seguida de 3-amino-2-metoxiquinolina (456 mg). La solución resultante se calentó a temperatura ambiente durante 1 h, a continuación se concentró al vacío a temperatura ambiente para dar un sólido blanco. El sólido se secó al vacío durante 15 minutos y a continuación se suspendió en tolueno anh. (20 ml). A la suspensión resultante se le añadió 4-(4-(2-(metilcarbamil)piridiloxi)anilino) (preparada de acuerdo con el Método A2, 300 mg) y la reacción se calentó en argón a 80°C durante 20 h. La mezcla resultante se diluyó con agua (200 ml), a continuación se trató con una

35

solución saturada de NaHCO_3 (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl (100 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo amarillo sólido se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , gradiente desde EtOAc al 50%/hexano al 50% hasta EtOAc al 100%), seguido de recristalización desde éter dietílico y hexano para dar N-(3-(2-metoxiquinolinil)-N'-(4-(4-(2-N-Metilcarbamil-4-piridiloxi)fenil) urea en forma de un sólido blanco (140 mg, 25%): TLC (EtOAc) R_f 0,52; FAB-MS m/z 430 ((M+H)⁺).

B5a. Reacción de una anilina con N,N'-carbonil diimidazol seguida de la adición de una segunda anilina.



Bis(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)urea

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

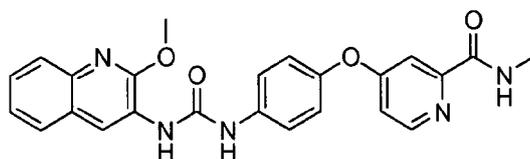
20 B5b. Reacción de un isocianato con una anilina.



N-(2-Metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(1,3-dioxoisoindolin-5-iloxi)fenil)urea

25 A una solución en agitación de isocianato de 2-metoxi-5-(trifluorometil)fenilo (0,10 g, 0,47 mmoles) en CH_2Cl_2 (1,5 ml) se le añadió 5-(4-aminofenoxi)isoindolin-1,3-diona (Método A3, Etapa 3; 0,12 g, 0,47 mmoles) de una sola vez. La mezcla resultante se agitó durante 12 h, a continuación se trató con CH_2Cl_2 (10 ml) y MeOH (5 ml). La mezcla resultante se lavó secuencialmente con una solución de HCl 1 N (15 ml) y una solución saturada de NaCl (15 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida para dar N-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(1,3-dioxoisoindolin-5-iloxi)fenil)urea en forma de un sólido blanco (0,2 g, 96%): TLC (EtOAc al 70%/hexano al 30%) R_f 0,50; ¹H RMN (DMSO-d_6) 3,95 (s, 3H), 7,31-7,10 (m, 6H), 7,57 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,53 (s ancho, 2H), 9,57 (s, 1H), 11,27 (s ancho, 1H); HPLC ES-MS 472,0 ((M+H)⁺, 100%).

B6. Reacción de una anilina con fosgeno seguida de la adición de una segunda anilina.



N-(3-(2-metoxiquinolil)-N'-(4-(4-(2-N-Metilcarbamil-4-piridiloxi)fenil)urea

A una solución en agitación de fosgeno (al 20% en tolueno, 1,38 ml) en CH₂Cl₂ ahn. (20 ml) a 0°C en argón, se le añadió piridina anhidra (207 mg) seguida de 3-amino-2-metoxiquinolina (456 mg). La solución resultante se calentó a temperatura ambiente durante 1 h, a continuación se concentró al vacío a temperatura ambiente para dar un sólido blanco. El sólido se secó al vacío durante 15 minutos y a continuación se suspendió en tolueno ahn. (20 ml). A la suspensión resultante se le añadió 4-(4-(2-(metilcarbamoil)piridiloxi)anilina (preparada de acuerdo con el Método A2, 300 mg) y la reacción se calentó en argón a 80°C durante 20 h. La mezcla resultante se diluyó con agua (200 ml), a continuación se trató con una solución saturada de NaHCO₃ (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl (100 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo amarillo sólido se purificó mediante cromatografía (SiO₂, gradiente desde EtOAc al 50%/hexano al 50% hasta EtOAc al 100%), seguida de recristalización a partir de éter dietílico y hexano para dar N-(3-(2-metoxiquinolil)-N'-(4-(4-(2-N-Metilcarbamil-4-piridiloxi)fenil)urea en forma de un sólido blanco (140 mg, 25%): TLC (EtOAc) R_f 0,52; FAB-MS m/z 430 ((M+H)⁺).

PREPARACIONES DE COMPUESTOS ESPECÍFICOS

A continuación se proporcionan descripciones de las etapas preparativas detalladas usadas para preparar los compuestos específicos enumerados en las Tablas 1-8. Muchos de los compuestos enumerados en las Tablas pueden sintetizarse siguiendo diversos métodos. Los ejemplos específicos a continuación se proporcionan, por lo tanto, a modo de ilustración solamente y no debe interpretarse que limitan el alcance de la invención de ninguna manera.

Entrada 104: La 4-(4-(2-(N-Metilcarbamoil)piridiloxi)anilina se preparó de acuerdo con el Método A10. La 3-Amino-2-metoxiquinolina se hizo reaccionar con 4-(4-(2-(N-metilcarbamoil)piridiloxi)anilina de acuerdo con el Método B4 para dar la urea.

Entrada 105: La 4-(3-N-Metilcarbamoilfenoxi)anilina se preparó de acuerdo con el Método A14. La 3-Amino-2-metoxiquinolina se hizo reaccionar con 4-(3-N-metilcarbamoilfenoxi)anilina de acuerdo con el Método B4 para dar la urea.

Entrada 106: El cloruro de 4-cloropiridin-2-carbonilo se hizo reaccionar con isopropilamina de acuerdo con el Método A10, Etapa 3b. La 4-cloro-N-isopropil-2-piridincarboxamida resultante se hizo reaccionar con 4-aminofenol de acuerdo con el Método A10, Etapa 4 para dar 4-(2-(N-isopropilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina. La 3-Amino-2-metoxiquinolina se hizo reaccionar con 4-(2-(N-isopropilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina de acuerdo con el Método B5b para dar la urea.

Entrada 107: La sal de HCl de cloruro de 4-cloropiridin-2-carbonilo se hizo reaccionar con amoniaco de acuerdo con el Método A10, Etapa 3b para formar 4-cloro-2-piridincarboxamida. La 4-Cloro-2-piridincarboxamida se hizo reaccionar con 4-aminofenol de acuerdo con el Método A10, Etapa 4 usando DMAC en lugar de DMF para dar 4-(2-carbamoil-4-piridiloxi)anilina. La 4-(2-Carbamoil-4-piridiloxi)anilina se hizo reaccionar con 4-(2-(N-isopropilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina de acuerdo con el Método B6 para dar la urea.

Entrada 108: La 4-Cloro-N-metil-2-piridincarboxamida se sintetizó de acuerdo con el Método A10, Etapa 3b. La 4-Cloro-N-metil-2-piridincarboxamida se hizo reaccionar con 4-aminofenol de acuerdo con el Método A10, Etapa 4 usando DMAC en lugar de DMF para dar 4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina. La 3-Amino-2-metoxiquinolina se hizo reaccionar con 4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina de acuerdo con el Método B6 para dar la urea.

Entrada 109: La sal de HCl de cloruro de 4-cloropiridin-2-carbonilo se hizo reaccionar con amoniaco de acuerdo con el Método A10, Etapa 3b para formar 4-cloro-2-piridincarboxamida. La 4-Cloro-2-piridincarboxamida se hizo reaccionar con 3-aminofenol de acuerdo con el Método A10, Etapa 4 usando DMAC en lugar de DMF para dar 3-(2-carbamoil-4-piridiloxi)anilina. La 3-Amino-2-metoxiquinolina se hizo reaccionar con 3-(2-carbamoil-4-piridiloxi)anilina de acuerdo con el Método B6 para dar la urea.

Entrada 110: La 4-Cloro-N-metil-2-piridincarboxamida, que se sintetizó de acuerdo con el Método A10, Etapa 3a, se hizo reaccionar con 3-aminofenol de acuerdo con el Método A10, Etapa 4 usando DMAC en lugar de DMF para dar 3-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina. La 3-Amino-2-metoxiquinolina se hizo reaccionar con 3-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina de acuerdo con el Método B6 para dar la urea.

Entrada 111: La 4-(4-(3-(N-Metilcarbamoil)-2-metoxifenoxi)anilina se preparó de acuerdo con el Método A13. La 3-Amino-2-metoxiquinolina se hizo reaccionar con 4-(4-(3-(N-Metilcarbamoil)-2-metoxifenoxi)anilina de acuerdo con el Método B6 para dar la urea.

Entrada 112: La 5-(4-Aminofenoxi)isoindolin-1,3-diona se preparó de acuerdo con el método A11. La 3-Amino-2-metoxiquinolina se hizo reaccionar con 5-(4-Aminofenoxi)isoindolin-1,3-diona de acuerdo con el Método B5b para dar la urea.

Los siguientes compuestos se han sintetizado de acuerdo con los Métodos Generales enumerados anteriormente

Tabla 7. Isoquinolilureas adicionales

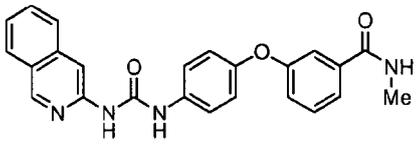
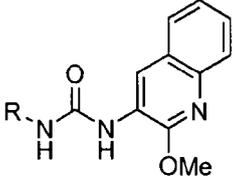
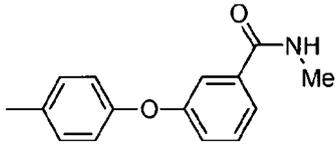
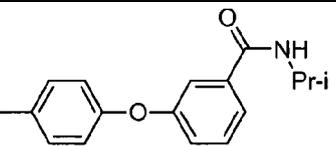
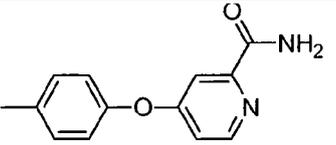
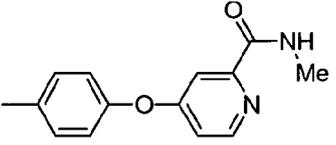
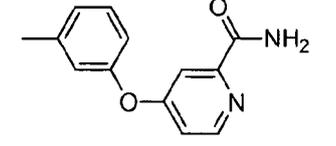
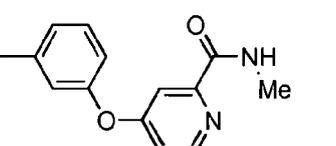
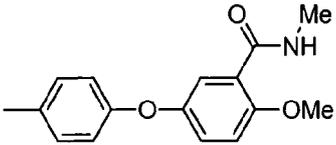
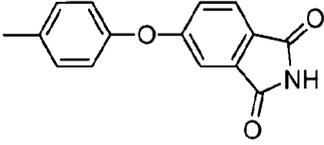
104				0,30	Et3N al 1%/EtOAc al 99%	414 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 C5
-----	---	--	--	------	-------------------------	-------------------------------------	----------

Tabla 8. 2-Metoxi-3-quinolilureas con carbonilos omega

							
Entrada	R	Pdf (°C)	HPLC (minutos.)	TLC R _f	TLC Sistema disolvente	Espec. De masas [Fuente]	Método de sint.
105		213-214		0,20	MeOH al 5%/CHCl ₃	443 (M+H) ⁺ (FAB)	A13 C2c
106		244-245					A2 C2c
107				0,52	EtOAc al 100%	430 (M+H) ⁺ (FAB)	A2 C5
108				0,55	EtOAc al 100%	444 (M+H) ⁺ (FAB)	A2 C5
109				0,30	EtOAc al 100%	430 (M+H) ⁺ (FAB)	A2 C5
110				0,60	EtOAc al 100%	444 (M+H) ⁺ (FAB)	A2 C5

111		144-146					A8 C5
112							A3 C2c

Ejemplos biológicos

Ensayo de quinasa p38

5 Las propiedades inhibitoras *in vitro* de los compuestos se determinaron usando un ensayo de inhibición de quinasa p38. La actividad de P38 se detectó usando un ensayo de quinasa *in vitro* realizado en placas de microvaloración de 96 pocillos. p38 humana recombinante (0,5 µg/ml) se mezcló con el sustrato (proteína básica de mielina, 5 µg/ml) en tampón quinasa (Hepes 25 mM, MgCl₂ 20 mM y NaCl 150 mM) y compuesto. Un µCi/pocillo de ATP marcado con ³³P (10 µM) se añadió a un volumen final de 100 µl. La reacción se realizó a 32°C durante 30 minutos y se interrumpió con una solución de HCl 1 M. La cantidad de radiactividad incorporada en el sustrato se determinó

10 atrapando el sustrato marcado sobre papel de filtro de fibra de vidrio cargada negativamente usando una solución de ácido fosfórico al 1% y se leyó con un contador de centelleo. Los controles negativos incluyen sustrato más ATP en solitario.

Todos los compuestos ejemplificados mostraban una CI₅₀ de p38 de entre 1 nM y 10 µM.

Producción de TNF α inducida por LPS en ratones:

15 Las propiedades inhibitoras *in vivo* de los compuestos seleccionados se determinaron usando un modelo murino de producción *in vivo* de TNF α inducida por LPS. Ratones BALB/c (Charles River Breeding Laboratories; Kingston, N.Y.) en grupos de diez se trataron con vehículo o compuesto mediante la vía indicada. Después de una hora, se administró endotoxina (lipopolisacárido de E. coli (LPS) 100 µg) por vía intraperitoneal (i.p.). Después de 90 minutos, los animales se sacrificaron mediante asfixia con dióxido de carbono y se obtuvo plasma de animales individuales

20 mediante punción cardíaca en tubos heparinizados. Las muestras se aclararon mediante centrifugado a 12.500 x g durante 5 minutos a 4°C. Los sobrenadantes se decantaron en nuevos tubos, que se almacenaron según fue necesario a -20°C. Los niveles de TNF α en los sueros se midieron usando un kit TNF ELISA murino (Genzyme).

Los ejemplos anteriores pueden repetirse con un éxito similar sustituyendo a los reactivos y/o condiciones operativas de esta invención descritas genérica o específicamente por las usadas en los ejemplos anteriores.

25 A partir de la descripción anterior, un experto en la materia puede evaluar fácilmente las características esenciales de esta invención y realizar diversos cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a diversos usos y condiciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad mediada por p38 en un huésped, siendo la enfermedad mediada por p38 en un huésped artritis reumatoide, osteoartritis, artritis séptica, metástasis tumoral, enfermedad periodontal, ulceración de la córnea, proteinuria, trombosis coronaria causada por ruptura de la placa aterosclerótica, aneurisma aórtico, control de la natalidad, epidermolisis bullosa distrófica, pérdida de cartílago degenerativa después de lesión articular traumática, osteopenias mediadas por actividad de MMP, enfermedad de la articulación temporomandibular, enfermedad desmielinizante del sistema nervioso, fiebre reumática, resorción ósea, osteoporosis postmenopáusica, septicemia, septicemia por bacterias gram negativas, choque séptico, choque endotóxico, síndrome de choque tóxico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, enfermedades intestinales inflamatorias (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), reacción de Jarisch-Herxheimer, asma, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, enfermedades fibróticas pulmonares agudas, sarcoidosis pulmonar, enfermedad respiratoria alérgica, silicosis, neumoconiosis de los mineros del carbón, lesión alveolar, insuficiencia hepática, enfermedad hepática durante inflamación aguda, hepatitis alcohólica grave, malaria (malaria por Plasmodium falciparum y malaria cerebral), diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM), insuficiencia cardíaca congestiva, daño después de una enfermedad cardíaca, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, encefalitis aguda, lesión cerebral, esclerosis múltiple (desmielinización y pérdida de oligodendrocitos en esclerosis múltiple), cáncer avanzado, tumor linfóide, pancreatitis, cicatrización alterada de herida en infección, inflamación y cáncer, síndromes mielodisplásicos, lupus eritematoso sistémico, cirrosis biliar, necrosis intestinal, psoriasis, lesión por radiación/toxicidad después de la administración de anticuerpos monoclonales, reacciones de huésped contra injerto (lesión por isquemia-reperusión y rechazos de aloinjerto de riñón, hígado, corazón y piel), rechazo de aloinjerto de pulmón (bronquitis obliterante), complicaciones debidas a la sustitución total de la cadera, tuberculosis, infección por Helicobacter pylori durante enfermedad de úlcera péptica, enfermedad de Chaga resultante de infección por Trypanosoma cruzi, efectos de toxina similar a Shiga resultante de infección por E. coli, efectos de enterotoxina A resultantes de infección por Staphylococcus, infección por meningococos e infecciones por Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum, citomegalovirus, virus de la gripe, virus de encefalomiелitis de Theiler y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH); en el que

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

A es un grupo quinolinilo o isoquinolinilo sustituido o sin sustituir,

35 B es una estructura cíclica puenteada de fórmula $-L-(ML^1)_q$, donde L es una estructura cíclica de 5 ó 6 miembros unida directamente a D, L^1 comprende un resto cíclico sustituido que tiene al menos 5 miembros, M es un grupo formador de puentes que tiene al menos un átomo, q es un número entero de 1-3, y cada estructura cíclica de L y L^1 contiene 0-4 miembros del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que L^1 está sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$ y $-C(NR^a)R^b$, en el que R^a y R^b son independientemente hidrógeno o un resto a base de carbono,

40 en el que los sustituyentes para A se seleccionan entre el grupo constituido por halógeno, hasta per halo y W_n , donde n es 0-3 y cada W se selecciona independientemente entre el grupo constituido por

45 alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} que tiene al menos cinco miembros cíclicos y 0-3 heteroátomos, alquenilo C_{2-10} , alquenoílo C_{1-10} , arilo C_6-C_{14} , alquarilo C_7-C_{24} , aralquilo C_7-C_{24} , heteroarilo C_3-C_{12} que tiene al menos 5 miembros cíclicos y 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, alqheteroarilo C_4-C_{24} que tiene al menos 5 miembros cíclicos y 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S;

50 alquilo C_{1-10} sustituido, alcoxi C_{1-10} sustituido, cicloalquilo C_{3-10} sustituido que tiene al menos 5 miembros cíclicos y 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O; alquenilo C_{2-10} sustituido, alquenoílo C_{1-10} sustituido, arilo C_6-C_{14} sustituido, alquarilo C_7-C_{24} sustituido, aralquilo C_7-C_{24} sustituido, heteroarilo C_3-C_{12} sustituido que tiene al menos 5 miembros cíclicos y 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, alqheteroarilo C_4-C_{23} que tiene al menos 5 miembros cíclicos y 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S,

55 $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-C(O)-R^7$, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$, $-NR^7C(O)R^7$, con cada R^7 y R^7 seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquenoílo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido hasta per halo, alcoxi C_{1-10} sustituido hasta per halo, alquenilo C_{2-10} sustituido hasta per halo y alquenoílo C_{1-10} sustituido hasta per halo, cicloalquilo C_3-C_{10} que tiene al menos 5 miembros cíclicos y 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, arilo C_6-C_{14} , hetarilo C_3-C_{10} que tiene al menos 6 miembros cíclicos y 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido hasta per

halo que tiene al menos 5 miembros cíclicos y 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, arilo C₆-C₁₄ sustituido hasta per halo, y hetarilo C₃-C₁₀ sustituido hasta per halo que tiene al menos 6 miembros cíclicos y 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N.

donde W es un grupo sustituido, está sustituido por halógeno, hasta per halo, o por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por -CN, -CO₂R⁷, -C(O)NR⁷R⁷, -C(O)-R⁷, -NO₂, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁷R⁷, -NR⁷C(O)OR⁷ y -NR⁷C(O)R⁷ en el que R⁷ y R⁷ son independientemente como se han definido anteriormente.

2. El compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad de acuerdo con la reivindicación 1, en el que M en la fórmula -L-(ML¹)_q, se selecciona entre el grupo constituido por -O-, -S-, -N(R⁷)-, -(CH₂)_m-, -C(O)-, -CH(OH)-, -(CH₂)_mO-, -(CH₂)_mS-, -(CH₂)_mN(R⁷)-, -O(CH₂)_m-, -CHX^a-, -CX^a₂-, -S-(CH₂)_m-, -CR^aR^b- y -N(R⁷)(CH₂)_m-, donde m = 1-3, X^a es halógeno, q es 1, y R^a y R^b son como se han definido en la reivindicación 1, y R⁷ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, alquenoilo C₂₋₁₀, alquenoilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido hasta per halo, alcoxi C₁₋₁₀ sustituido hasta per halo, alquenoilo C₂₋₁₀ sustituido hasta per halo y alquenoilo C₁₋₁₀ sustituido hasta per halo.

3. El compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L en la fórmula -L-(ML¹)_q para B es un resto arilo cíclico de 6 miembros sustituido, un resto heterocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido, un resto arilo cíclico de 6 miembros no sustituido, o un resto heterocíclico de 5 ó 6 miembros no sustituido y L¹ en la fórmula -L-(ML¹)_q para B, es un resto arilo sustituido que tiene al menos 6 miembros cíclicos, un resto arilo no sustituido que tiene al menos 6 miembros cíclicos, un resto hetarilo sustituido que tiene al menos 6 miembros cíclicos o un resto hetarilo no sustituido que tiene al menos 6 miembros cíclicos, teniendo dichos restos heterocíclico y hetarilo de 1 a 4 miembros seleccionados entre el grupo de heteroátomos constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre con la parte restante del resto hetarilo y heterocíclico siendo carbono.

4. El compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad de acuerdo con la reivindicación 1, en el que M en la fórmula -L-(ML¹) para B es -O-CH₂-, -S-, -NH-, -C(O)-, -O-CH₂- o -CH₂O-.

5. El compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A tiene 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido hasta per halo, -CN, -OH, halógeno, alcoxi C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀ sustituido hasta per halo y restos heterocíclicos C₃₋₁₀ que tienen al menos 5 miembros cíclicos y de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre.

6. El compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L¹ está sustituido de 1 a 3 veces por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por -CN, halógeno hasta per halo, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, -OH, alquilo C₁₋₁₀ sustituido hasta per halo, alcoxi C₁₋₁₀ sustituido hasta per halo, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁷R⁷, -CO₂R⁷, -C(O)NR⁷R⁷, -C(O)R⁷ o -NO₂, donde cada R⁷ y R⁷ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, alquenoilo C₂₋₁₀, alquenoilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido hasta per halo, alcoxi C₁₋₁₀ sustituido hasta per halo, alquenoilo C₂₋₁₀ sustituido hasta per halo y alquenoilo sustituido hasta per halo C₁₋₁₀.

7. El compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se administra una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I que se selecciona entre el grupo constituido por

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

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

8. El compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad de acuerdo con la reivindicación 1, para el tratamiento de una enfermedad diferente de cáncer.

9. El compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la afección en un huésped tratada administrando un compuesto de fórmula I es artritis reumatoide, osteoartritis, artritis séptica, metástasis tumoral,

enfermedad periodontal, ulceración de córnea, proteinuria, trombosis coronaria causada por ruptura de la placa aterosclerótica, aneurisma aórtico, control de la natalidad, epidermolisis bullosa distrófica, pérdida de cartílago degenerativa después de lesión articular traumática, osteopenias mediadas por actividad de MMP, enfermedad de la articulación temporomandibular o enfermedad desmielinizante del sistema nervioso.

5 10. El compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de
tratamiento de una enfermedad de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la afección en
un huésped tratada administrando un compuesto de fórmula I es fiebre reumática, resorción ósea, osteoporosis
postmenopáusica, septicemia, septicemia por bacterias gram negativas, choque séptico, choque endotóxico,
10 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 de dificultad
respiratoria en adultos, enfermedad fibrótica pulmonar aguda, sarcoidosis pulmonar, enfermedad respiratoria
alérgica, silicosis, neumoconiosis de los mineros del carbón, lesión alveolar, insuficiencia hepática, enfermedad
15 hepática durante inflamación aguda, hepatitis alcohólica grave, malaria (malaria por *Plasmodium falciparum* y
malaria cerebral), diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM), insuficiencia cardiaca congestiva, daño
después de una enfermedad cardiaca, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, encefalitis aguda, lesión cerebral,
esclerosis (desmielinización y pérdida de oligodendrocitos en esclerosis), cáncer avanzado, tumores linfoides,
pancreatitis, cicatrización alterada de herida en infección, inflamación y cáncer, síndromes mielodisplásicos, lupus
eritematoso sistémico, cirrosis biliar, necrosis intestinal, psoriasis, lesión por radiación/toxicidad después de la
20 administración de anticuerpos monoclonales, reacciones de huésped contra injerto (lesión por isquemia-reperusión
y rechazos de aloinjerto de riñón, hígado, corazón y piel) rechazo de aloinjerto de pulmón (bronquitis obliterante) o
complicaciones debidas a la sustitución total de la cadera.

11. El compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de
tratamiento de una enfermedad de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la afección en
un huésped tratada administrando un compuesto de fórmula I es una enfermedad infecciosa seleccionada entre el
25 grupo constituido por tuberculosis, infección por *Helicobacter pylori* durante enfermedad de úlcera péptica,
enfermedad de Chaga resultante de infección por *Trypanosoma cruzi*, efectos de toxina similar a Shiga resultante de
infección por *E. coli*, efectos de enterotoxina A resultantes de infección por *Staphylococcus*, infección por
meningococos, e infecciones por *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, citomegalovirus, virus de la gripe, virus
de encefalomiелitis de Theiler y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

30 12. El compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de
tratamiento de una enfermedad de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R_a y R_b son,

a) independientemente hidrógeno,

35 un resto a base de carbono seleccionado entre el grupo constituido por alquilo $C_{1-C_{10}}$, alcoxi $C_{1-C_{10}}$,
cicloalquilo C_{3-10} que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, alquenoilo C_{2-10} , alquenoilo C_{1-10} ,
arilo C_{6-14} , hetarilo C_{3-12} que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, aralquilo C_{7-24} , alquarilo C_{7-24} ,
alquilo C_{1-10} sustituido, alcoxi C_{1-10} sustituido, cicloalquilo C_{3-10} sustituido que tiene 0-3 heteroátomos
seleccionados entre N, S y O, arilo C_{6-14} sustituido, hetarilo C_{3-12} sustituido que tiene 1-3 heteroátomos
40 seleccionados entre N, S y O, aralquilo C_{7-24} sustituido, alquarilo C_{7-24} sustituido, donde R_a y R_b son un grupo
sustituido, están sustituidos por halógeno hasta per halo, hidroxilo, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-12} que tiene 0-3
heteroátomos seleccionados entre O, S y N, hetarilo C_{3-12} que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre N,
S y O, alcoxi C_{1-10} , arilo C_{6-12} , alquilo C_{1-6} sustituido por halo hasta per haloalquilo, arilo $C_{6-C_{12}}$ sustituido por
halo hasta per haloarilo, cicloalquilo $C_{3-C_{12}}$ sustituido por halo que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados
45 entre N, S y O, hasta per halocicloalquilo, hetarilo $C_{3-C_{12}}$ sustituido por halo hasta per halohetarilo, aralquilo
 $C_{7-C_{24}}$ sustituido por halo hasta per haloaralquilo, alquarilo $C_{7-C_{24}}$ sustituido por halo hasta per haloalquarilo, y -
 $C(O)R_g$; o

50 - $OSi(R_f)_3$ donde R_f es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , cicloalquilo $C_{3-C_{10}}$ que tiene 0-3
heteroátomos seleccionados entre O, S y N, arilo C_{6-12} , hetarilo $C_{3-C_{12}}$ que tiene 1-3 heteroátomos
seleccionados entre O, S y N, aralquilo C_{7-24} , alquilo C_{1-10} sustituido, alcoxi $C_{1-C_{10}}$ sustituido, cicloalquilo C_{3-10}
sustituido que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, hetarilo $C_{3-C_{12}}$ sustituido que tiene
1-3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, arilo C_{6-12} sustituido, y alquarilo C_{7-24} sustituido, donde R_f es un
grupo sustituido, está sustituido por halógeno hasta per halo, hidroxilo, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-12} que tiene
0-3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, hetarilo C_{3-12} que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados
55 entre N, S y O, alcoxi C_{1-10} , arilo C_{6-12} , alquarilo $C_{7-C_{24}}$, aralquilo $C_{7-C_{24}}$, alquilo C_{1-6} sustituido por halo hasta
per haloalquilo, arilo $C_{6-C_{12}}$ sustituido por halo hasta per haloarilo, cicloalquilo $C_{3-C_{12}}$ sustituido por halo que
tiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, hasta per halocicloalquilo, hetarilo $C_{3-C_{12}}$ sustituido por
halo hasta per halohetarilo, aralquilo $C_{7-C_{24}}$ sustituido por halo hasta per haloaralquilo, alquarilo $C_{7-C_{24}}$
sustituido por halo hasta per haloalquarilo, y - $C(O)R_g$, o

b) R_a y R_b forman juntos una estructura heterocíclica de 5-7 miembros de 1-3 heteroátomos seleccionados

entre N, S y O, o una estructura heterocíclica sustituida de 5-7 miembros de 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O con sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halógeno hasta per halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, hetarilo C₃₋₁₂ que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, alcoxi C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₂, alqarilo C_{7-C₂₄}, aralquilo C_{7-C₂₄}, alquilo C₁₋₆ sustituido por halo hasta per haloalquilo, arilo C_{6-C₁₂} sustituido por halo hasta per haloarilo, cicloalquilo C_{3-C₁₂} sustituido por halo que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, hasta per halocicloalquilo, hetarilo C_{3-C₁₂} sustituido por halo hasta per halohetarilo, aralquilo C_{7-C₁₂} sustituido por halo hasta per haloaralquilo, alqarilo C_{7-C₂₄} sustituido por halo hasta per haloalqarilo, y -C(O)R_g,

o

c) uno de R_a o R_b es -C(O)-, un grupo alquileo divalente C_{1-C₅} o un grupo alquileo divalente C_{1-C₅} sustituido unido al resto L para formar una estructura cíclica con al menos 5 miembros,

en el que los sustituyentes del grupo alquileo divalente C_{1-C₅} sustituido se seleccionan entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, hetarilo C₃₋₁₂ que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, alcoxi C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₂, alqarilo C_{7-C₂₄}, aralquilo C_{7-C₂₄}, alquilo C₁₋₆ sustituido por halo hasta per haloalquilo, arilo C_{6-C₁₂} sustituido por halo hasta per haloarilo, cicloalquilo C_{3-C₁₂} sustituido por halo que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, hasta per halocicloalquilo, hetarilo C_{3-C₁₂} sustituido por halo hasta per halohetarilo, aralquilo C_{7-C₂₄} sustituido por halo hasta per haloaralquilo, alqarilo C_{7-C₂₄} sustituido por halo hasta per haloalqarilo, y -C(O)R_g,

donde R_g es alquilo C₁₋₁₀; -CN, -CO₂R_d, -OR_d, -SR_d, -NO₂, -C(O) R_c, -NR_dR_e, -NR_d C(O)OR_e y -NR_d C(O)R_e, y R_d y R_e se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, arilo C₆₋₁₂, hetarilo C_{3-C₁₂} con 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S y aralquilo C_{7-C₂₄}, alqarilo C_{7-C₂₄}, alquilo C_{1-C₁₀} sustituido hasta per halo, cicloalquilo C_{3-C₁₀} sustituido hasta per halo que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, arilo C_{6-C₁₄} sustituido hasta per halo, hetarilo C_{3-C₁₂} sustituido hasta per halo que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, alqarilo C_{7-C₂₄} sustituido por halo hasta per haloalqarilo, y aralquilo C_{7-C₂₄} sustituido hasta per halo.

13. El compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho resto cíclico sustituido L¹ es fenilo, piridilo o pirimidinilo.

14. El compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L¹ se sustituye por -C(O)NR^aR^b o -SO₂NR^aR^b.

15. Uso de un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad mediada por p38 en un huésped, siendo la enfermedad mediada por p38 en un huésped artritis reumatoide, osteoartritis, artritis séptica, metástasis tumoral, enfermedad periodontal, ulceración de la córnea, proteinuria, trombosis coronaria causada por ruptura de la placa aterosclerótica, aneurisma aórtico, control de la natalidad, epidermolisis bullosa distrófica, pérdida de cartílago degenerativa después de lesión articular traumática, osteopenias mediadas por actividad de MMP, enfermedad de la articulación temperomandibular, enfermedad desmielinizante del sistema nervioso, fiebre reumática, resorción ósea, osteoporosis postmenopáusica, septicemia, septicemia por bacterias gram negativas, choque séptico, choque endotóxico, síndrome de choque tóxico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, enfermedades intestinales inflamatorias (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), reacción de Jarisch-Herxheimer, asma, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, enfermedades fibróticas pulmonares agudas, sarcoidosis pulmonar, enfermedad respiratoria alérgica, silicosis, neumoconiosis de los mineros del carbón, lesión alveolar, insuficiencia hepática, enfermedad hepática durante inflamación aguda, hepatitis alcohólica grave, malaria (malaria por Plasmodium falciparum y malaria cerebral), diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM), insuficiencia cardíaca congestiva, daño después de una enfermedad cardíaca, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, encefalitis aguda, lesión cerebral, esclerosis múltiple (desmielinización y pérdida de oligodendrocitos en esclerosis múltiple), cáncer avanzado, tumor linfoide, pancreatitis, cicatrización alterada de herida en infección, inflamación y cáncer, síndromes mielodisplásicos, lupus eritematoso sistémico, cirrosis biliar, necrosis intestinal, psoriasis, lesión por radiación/toxicidad después de la administración de anticuerpos monoclonales, reacciones de huésped contra injerto (lesión por isquemia-reperusión y rechazos de aloinjerto de riñón, hígado, corazón y piel), rechazo de aloinjerto de pulmón (bronquitis obliterante), complicaciones debidas a la sustitución total de la cadera, tuberculosis, infección por Helicobacter pylori durante enfermedad de úlcera péptica, enfermedad de Chaga resultante de infección por Trypanosoma cruzi, efectos de toxina similar a Shiga resultante de infección por E. coli, efectos de

enterotoxina A resultantes de infección por *Staphylococcus*, infección por meningococos e infecciones por *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, citomegalovirus, virus de la gripe, virus de encefalomiélitis de Theiler y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH); en el que

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

5 A es un grupo quinolinilo o isoquinolinilo sustituido o sin sustituir,

B es una estructura cíclica puenteada de fórmula $-L-(ML^1)_q$, donde L es una estructura cíclica de 5 ó 6 miembros unida directamente a D, L^1 comprende un resto cíclico sustituido que tiene al menos 5 miembros, M es un grupo formador de puentes que tiene al menos un átomo, q es un número entero de 1-3, y cada estructura cíclica de L y L^1 contiene 0-4 miembros del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que L^1 está sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$ y $-C(NR^a)R^b$, en el que R^a y R^b son independientemente hidrógeno o un resto a base de carbono,

10 en el que los sustituyentes para A se seleccionan entre el grupo constituido por halógeno, hasta per halo y W_n , donde n es 0-3 y cada W se selecciona independientemente entre el grupo constituido por

15 alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} que tiene al menos cinco miembros cíclicos y 0-3 heteroátomos, alquenilo C_{2-10} , alquenoilo C_{1-10} , arilo C_6-C_{14} , alquarilo C_7-C_{24} , aralquilo C_7-C_{24} , heteroarilo C_3-C_{12} que tiene al menos 5 miembros cíclicos y 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, alqheteroarilo C_4-C_{24} que tiene al menos 5 miembros cíclicos y 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S;

20 alquilo C_{1-10} sustituido, alcoxi C_{1-10} sustituido, cicloalquilo C_{3-10} sustituido que tiene al menos 5 miembros cíclicos y 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O; alquenilo C_{2-10} sustituido, alquenoilo C_{1-10} sustituido, arilo C_6-C_{14} sustituido, alquarilo C_7-C_{24} sustituido, aralquilo C_7-C_{24} sustituido, heteroarilo C_3-C_{12} sustituido que tiene al menos 5 miembros cíclicos y 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, alqheteroarilo C_4-C_{23} que tiene al menos 5 miembros cíclicos y 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S,

25 $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-C(O)-R^7$, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$, $-NR^7C(O)R^7$, con cada R^7 y R^7 seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquenoilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido hasta per halo, alcoxi C_{1-10} sustituido hasta per halo, alquenilo C_{2-10} sustituido hasta per halo y alquenoilo C_{1-10} sustituido hasta per halo, cicloalquilo C_{3-10} que tiene al menos 5 miembros cíclicos y 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, arilo C_6-C_{14} , hetarilo C_3-C_{10} que tiene al menos 6 miembros cíclicos y 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido hasta per halo que tiene al menos 5 miembros cíclicos y 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, arilo C_6-C_{14} sustituido hasta per halo, y hetarilo C_3-C_{10} sustituido hasta per halo que tiene al menos 6 miembros cíclicos y 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N.

30 donde W es un grupo sustituido, está sustituido por halógeno, hasta per halo, o por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-C(O)-R^7$, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$ y $-NR^7C(O)R^7$ en el que R^7 y R^7 son independientemente como se han definido anteriormente.

16. Un compuesto seleccionado entre el grupo constituido por

N-(2-Metoxi-3-quinolil)-N'-(4-[3-(N-metilcarbamoil)fenoxi]fenil)urea

40 N-(2-Metoxi-3-quinolil)-N'-(4-[2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi]fenil)urea

N-(2-Metoxi-3-quinolil)-N'-(4-(2-carbamoil-4-piridiloxi)fenil)urea

N-(2-Metoxi-3-quinolil)-N'-(3-[2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi]fenil)urea

N-(2-Metoxi-3-quinolil)-N'-(3-(2-carbamoil)-4-piridiloxi)fenil)urea

N-(2-Metoxi-3-quinolil)-N'-(4-[3-(N-isopropilcarbamoil)fenoxi]fenil)urea

45 N-(2-Metoxi-3-quinolil)-N'-(4-[4-metoxi-3-(N-metilcarbamoil)fenoxi]fenil)urea

N-(3-Isoquinolil)-N'-(4-[2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi]fenil)urea y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad mediada por quinasa p38 como se define en la reivindicación 1, diferente de cáncer.

50 17. Uso de un compuesto seleccionado entre el grupo constituido por

N-(2-Metoxi-3-quinolil)-N'-(4-[3-(N-metilcarbamoil)fenoxi]fenil)urea

N-(2-Metoxi-3-quinolil)-N'-(4-[2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi]fenil)urea

N-(2-Metoxi-3-quinolil)-N'-(4-(2-carbamoil-4-piridiloxi)fenil)urea

N-(2-Metoxi-3-quinolil)-N'-(3-[2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi]fenil)urea

5 N-(2-Metoxi-3-quinolil)-N'-(3-(2-carbamoil)-4-piridiloxi)fenil)urea

N-(2-Metoxi-3-quinolil)-N'-(4-[3-(N-isopropilcarbamoil)fenoxi]fenil)urea

N-(2-Metoxi-3-quinolil)-N'-(4-[4-metoxi-3-(N-metilcarbamoil)fenoxi]fenil)urea

N-(3-Isoquinolil)-N'-(4-[2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi]fenil)urea y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

10 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por quinasa p38 como se define en la reivindicación 1, diferente de cáncer.

18. Una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad en un huésped mediada por p38 que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I eficaz para inhibir sucesos mediados por p 38,

A-D-B (I)

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para tratar una enfermedad mediada por p38 y un vehículo fisiológicamente aceptable;

en la que

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

A es como se ha definido en la reivindicación 1,

20 B es una estructura cíclica puenteada de fórmula $-L-(ML^1)_q$, donde L es una estructura cíclica de 5 ó 6 miembros unida directamente a D, L^1 comprende un resto cíclico sustituido que tiene al menos 5 miembros, M es un grupo formador de puentes que tiene al menos un átomo, q es un número entero de 1-3, y cada estructura cíclica de L y L^1 contiene 0-4 miembros del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que L^1 está sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por SO_2R_x , -C(O) R_x , y -C(NR_y)R_z en el que R_y es hidrógeno o un resto a base de carbono de hasta 24 átomos de carbono que contiene opcionalmente heteroátomos seleccionados entre N, S y O y opcionalmente sustituido por halo, hasta per halo,

25 R_z es hidrógeno o un resto a base de carbono de hasta 30 átomos de carbono que contiene opcionalmente heteroátomos seleccionados entre N, S y O y opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxil y sustituyentes a base de carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados entre N, S y O y están sustituidos opcionalmente por halógeno;

30 R_x es R_z o NR_aR_b donde R_a y R_b son

a) independientemente hidrógeno,

35 un resto a base de carbono de hasta 30 átomos de carbono que contiene opcionalmente heteroátomos seleccionados entre N, S y O y opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxil y sustituyentes a base de carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados entre N, S y O y están sustituidos opcionalmente por halógeno, o -OSi(R_f)₃ donde R_f es hidrógeno o un resto a base de carbono de hasta 24 átomos de carbono que contiene opcionalmente heteroátomos seleccionados entre N, S y O y opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxil y sustituyentes a base de carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados entre N, S y O y están sustituidos opcionalmente por halógeno; o

40 b) R_a y R_b juntos forman una estructura heterocíclica de 5-7 miembros de 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, o una estructura heterocíclica sustituida de 5-7 miembros de 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O sustituidos por halógeno, hidroxil o sustituyentes a base de carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados entre N, S y O y están sustituidos opcionalmente por halógeno; o

45 c) uno de R_a o R_b es -C(O)-, un grupo alquileo divalente C₁-C₅ o un grupo alquileo divalente C₁-C₅ sustituido unido al resto L para formar una estructura cíclica con al menos 5 miembros, en la que los

sustituyentes del grupo alquileo divalente C₁-C₅ sustituido se seleccionan entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo y sustituyentes a base de carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados entre N, S y O y están sustituidos opcionalmente por halógeno.

- 5 19. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, en la que las estructuras cíclicas de B y L unidas directamente a D no están sustituidas en la posición orto por -OH o un resto que tiene un hidrógeno ionizable y un pKa de 10 o menos.
- 10 20. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, en la que B de fórmula I es un resto arilo de seis miembros sustituido o sin sustituir o al menos un resto heterocíclico de cinco miembros, teniendo dicho resto heterocíclico de 1 a 4 miembros seleccionados entre el grupo de átomos de heteroátomos constituidos por nitrógeno, oxígeno y azufre con la parte restante del resto heterocíclico siendo carbono.
- 15 21. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, en la que L, la estructura cíclica de 5 ó 6 miembros unida directamente a D, es un resto heteroarilo de 6 miembros sustituido o sin sustituir, en la que dicho resto heteroarilo tiene de 1 a 4 miembros seleccionados entre el grupo de heteroátomos constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre con la parte restante de dicho resto heteroarilo siendo carbono, en la que uno o más sustituyentes se seleccionan entre el grupo constituido por halógeno y W_n, en la que W y n son como se definen en la reivindicación 18.
22. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, en la que L¹ se sustituye por -C(O)R_x.
- 20 23. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, en la que L¹ se sustituye por -C(O)R_x o -SO₂R_x, en la que R_x es NR_aR_b.
24. Una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad en un huésped mediada por p38 que comprende un compuesto seleccionado entre el grupo constituido por
- N-(2-Metoxi-3-quinolil)-N'-(4-[3-(N-metilcarbamoil)fenoxi]fenil)urea
- N-(2-Metoxi-3-quinolil)-N'-(4-[2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi]fenil)urea
- 25 N-(2-Metoxi-3-quinolil)-N'-(4-(2-carbamoil-4-piridiloxi)fenil)urea
- N-(2-Metoxi-3-quinolil)-N'-(3-[2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi]fenil)urea
- N-(2-Metoxi-3-quinolil)-N'-(3-(2-carbamoil)-4-piridiloxi)fenil)urea
- N-(2-Metoxi-3-quinolil)-N'-(4-[3-(N-isopropilcarbamoil)fenoxi]fenil)urea
- N-(2-Metoxi-3-quinolil)-N'-(4-[4-metoxi-3-(N-metilcarbamoil)fenoxi]fenil)urea
- 30 N-(3-Isoquinolil)-N¹-(4-[2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi]fenil)urea y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
25. Uso de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 24, para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad mediada por p38 en un huésped, en el que la enfermedad mediada por p38 es como se define en la reivindicación 1.