

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 847**

51 Int. Cl.:
A61K 31/535 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/34 (2006.01)
A61K 31/17 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00905597 .1**
 96 Fecha de presentación: **13.01.2000**
 97 Número de publicación de la solicitud: **1158985**
 97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.12.2001**

54 Título: **Difenil ureas sustituidas con omega-carboxi arilo como agentes inhibidores de la cinasa p38**

30 Prioridad:
13.01.1999 US 115878 P
25.02.1999 US 257265
22.10.1999 US 425229

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

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.04.2012

72 Inventor/es:
RIEDL, Bernd;
DUMAS, Jacques;
KHIRE, Uday;
LOWINGER, Timothy, B.;
SCOTT, William, J.;
SMITH, Roger, A.;
WOOD, Jill, E.;
MONAHAN, Mary-Katherine;
NATERO, Reina;
RENICK, Joel y
SIBLEY, Robert, N.

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.04.2012

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

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

ES 2 377 847 T3

DESCRIPCIÓN

Difenil ureas sustituidas con omega-carboxi arilo como agentes inhibidores de la cinasa p38

Campo del invento

- 5 Este invento se refiere al uso de un conjunto de aril ureas en el tratamiento de enfermedades mediadas por citocinas y de enfermedades mediadas por enzimas proteolíticas, y a composiciones farmacéuticas destinadas al uso en dicha terapia.

Antecedentes del invento

- 10 Dos clases de moléculas de efectores, que son críticas para la progresión de la artritis reumatoide son citocinas pro-inflamatorias y proteasas que degradan a los tejidos. Recientemente, se describió una familia de cinasas, que es instrumental para controlar la transcripción y la traducción de los genes estructurales que codifican estas moléculas de efectores.

- 15 La familia de las cinasas de proteínas activadas por mitógenos (MAP = acrónimo de mitogen-activated protein) está constituida por una serie de cinasas de serina/treonina dirigidas a la prolina, que están relacionadas estructuralmente, las cuales son activadas o bien por factores de crecimiento (tales como el EGF) y ésteres de forbol (ERK), o por IL-1, TNF α o un estrés (p38, JNK). Las cinasas de MAP son responsables de la activación de una amplia variedad de factores de transcripción y proteínas implicadas en el control por transcripción de la producción de citocinas. Un par de nuevas cinasas de proteínas implicadas en la regulación de las síntesis de citocinas se describieron por un grupo de la entidad SmithKline Beecham (Lee y colaboradores *Nature* **1994**, 372, 739). Estas enzimas fueron aisladas basándose en su afinidad para unirse a una clase de compuestos, denominados CSAIDSS (acrónimo de cytokine suppressive anti-inflammatory drugs = fármacos antiinflamatorios supresores de citocinas) por SKB. Se ha mostrado que los CSAIDs piridinil imidazoles bicíclicos tienen una actividad inhibidora de citocinas tanto *in vitro* como *in vivo*. Las enzimas aisladas, CSBP-1 y -2 (proteínas 1 y 2 que fijan a CSAIDs) han sido clonadas y expresadas. Se ha informado también de un homólogo murino para la CSBP-2, la p38 (Han y colaboradores *Science* **1994**, 265, 808).

- 20 Unos estudios tempranos sugirieron que los CSAIDs funcionan interfiriendo con sucesos de transcripción de ARN-m (ácido ribonucleico mensajero) durante la biosíntesis de citocinas. Se ha mostrado que la inhibición de la p38 inhibe tanto la producción de citocinas (p.ej. TNF α , IL-1, IL-6, IL-8) como la producción de enzimas proteolíticas (p.ej. MMP-1, MMP-3) *in vitro* y *in vivo*.

- 30 Unos estudios clínicos han vinculado la producción y/o señalización del TNF α con un cierto número de enfermedades que incluyen la artritis reumatoide (Maini. *J. Royal Coll. Physicians Londres* **1996**, 30, 344). Además, unos niveles excesivos del TNF α han sido implicados en una amplia variedad de enfermedades inflamatorias y/o inmunomoduladoras, que incluyen la fiebre reumática aguda (Yegin y colaboradores *Lancet* **1997**, 349, 170), la resorción ósea (Pacifci y colaboradores *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* **1997**, 82, 29), la osteoporosis posterior a la menopausia (Pacifci y colaboradores *J. Bone Mineral Res.* **1996**, 11, 1043), la sepsis (Blackwell y colaboradores *Br. J Anaesth.* **1996**, 77, 110), la sepsis gram negativa (Debets y colaboradores *Prog. Clin. Biol. Res.* **1989**, 308, 463), el choque séptico (Tracey y colaboradores *Nature* **1987**, 330, 662; Girardin y colaboradores *New England J. Med.* **1988**, 319, 397), el choque endotóxico (Beutler y colaboradores *Science* **1985**, 229, 869; Ashkenasi y colaboradores *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* **1991**, 88, 10535), el síndrome del choque tóxico, (Saha y colaboradores *J. Immunol.* **1996**, 157, 3869; Lina y colaboradores *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **1996**, 13, 81), el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (Anon. *Crit. Care Med.* **1992**, 20, 864), enfermedades inflamatorias intestinales (Stokkers y colaboradores *J. Inflamm.* **1995-6**, 47, 97) que incluyen la enfermedad de Crohn (van Deventer y colaboradores *Aliment. Pharmacol. Therapeu.* **1996**, 10 (Suplemento 2), 107; van Dullemen y colaboradores *Gastroenterology* **1995**, 109, 129) y la colitis ulcerosa (Masuda y colaboradores *J. Clin. Lab. Immunol.* **1995**, 46, 111), las reacciones de Jarisch-Herxheimer (Fekade y colaboradores *New England J. Med.* **1996**, 335, 311), el asma (Amrani y colaboradores *Rev. Malad. Respir.* **1996**, 13, 539), el síndrome de angustia respiratoria de adultos (Roten y colaboradores *Am. Rev. Respir. Dis.* **1991**, 143, 590; Suter y colaboradores *Am. Rev. Respir. Dis.* **1992**, 145, 1016), enfermedades fibróticas pulmonares agudas (Pan y colaboradores *Pathol. Int.* **1996**, 46, 91), la sarcoidosis pulmonar (Ishioaka y colaboradores *Sarcoidosis Vasculitis Diffuse Lung Dis.* **1996**, 13, 139), enfermedades respiratorias alérgicas (Casale y colaboradores *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **1996**, 15, 35), la silicosis (Gossart y colaboradores *J. Immunol.* **1996**, 156, 1540; Vanhee y colaboradores *Eur. Respir. J.* **1995**, 8, 834), la pneumoconiosis de obreros del carbón (Borm y colaboradores *Am. Rev. Respir. Dis.* **1988**, 138, 1589), una lesión alveolar (Horinouchi y colaboradores *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **1996**, 14, 1044), la insuficiencia hepática (Gantner y colaboradores *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **1997**, 280, 53), una enfermedad hepática durante una inflamación aguda (Kim y colaboradores *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, 1402), la hepatitis alcohólica severa (Bird y colaboradores *Ann. Intern. Med.* **1990**, 112, 917), una malaria (Grau y colaboradores *Immunol. Rev.* **1989**, 112, 49; Taverne y colaboradores *Parasitol. Today* **1996**, 12, 290) que incluye la malaria causada por Plasmodium falciparum (Perlmann y colaboradores *Infect. Immunit.* **1997**, 65, 116) y la malaria cerebral (Rudin y colaboradores *Am. J. Pathol.* **1997**, 150,

257), la diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM; Stephens y colaboradores *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, 971; Ofei y colaboradores *Diabetes* **1996**, 45, 881), la insuficiencia cardiaca congestiva (Doyama y colaboradores *Int. J. Cardiol.* **1996**, 54, 217; McMurray y colaboradores *Br. Heart J.* **1991**, 66, 356), un daño a continuación de una enfermedad cardiaca (Malkiel y colaboradores *Mol. Med. Today* **1996**, 2, 336), la aterosclerosis (Parums y colaboradores *J. Pathol.* **1996**, 179, A46), la enfermedad de Alzheimer (Fagarasan y colaboradores *Brain Res.* **1996**, 723, 231; Aisen y colaboradores *Gerontology* **1997**, 43, 143), la encefalitis aguda (Ichiyama y colaboradores *J. Neurol.* **1996**, 243, 457), una lesión cerebral (Cannon y colaboradores *Crit. Care Med.* **1992**, 20, 1414; Hansbrough y colaboradores *Surg. Clin. N. Am.* **1987**, 67, 69; Marano y colaboradores *Surg. Gynecol. Obstetr.* **1990**, 170, 32), una esclerosis múltiple (M.S.; Coyle. *Adv. Neuroimmunol.* **1996**, 6, 143; Matusevicius y colaboradores *J. Neuroimmunol.* **1996**, 66, 115) que incluye la desmielinización y la pérdida de oligodendrocitos en una esclerosis múltiple (Brosnan y colaboradores *Brain Pathol.* **1996**, 6, 243), un cáncer avanzado (Muc Wierzgon y colaboradores *J. Biol. Regulators Homeostatic Agents* **1996**, 10, 25), malignidades linfoides (Levy y colaboradores *Crit. Rev. Immunol.* **1996**, 16, 31), una pancreatitis (Exley y colaboradores *Gut* **1992**, 33, 1126) que incluye complicaciones sistémicas en una pancreatitis aguda (McKay y colaboradores *Br. J. Surg.* **1996**, 83, 919), una cicatrización perjudicada de heridas en una infección, una inflamación y un cáncer (Buck y colaboradores *Am. J. Pathol.* **1996**, 149, 195), síndromes mielodisplásicos (Raza y colaboradores *Int. J. Hematol.* **1996**, 63, 265), el lupus eritematoso sistémico (Maury y colaboradores *Arthritis Rheum.* **1989**, 32, 146), la cirrosis biliar (Miller y colaboradores *Am. J. Gastroenterolog.* **1992**, 87, 465), la necrosis intestinal (Sun y colaboradores *J. Clin. Invest.* **1988**, 81, 1328), la psoriasis (Christophers. *Austr. J. Dermatol.* **1996**, 37, S4), una lesión causada por radiaciones (Redlich y colaboradores *J. Immunol.* **1996**, 157, 1705), y una toxicidad después de una administración de anticuerpos monoclonales tales como el OKT3 (Brod y colaboradores *Neurology* **1996**, 46, 1633). Los niveles de TNF α han sido relacionados también con reacciones del anfitrión frente al injerto (Piguet y colaboradores *Immunol. Ser.* **1992**, 56, 409) que incluyen una lesión por reperfusión e isquemia (Colletti y colaboradores *J. Clin. Invest.* **1989**, 85, 1333) y rechazos de aloinjertos que incluyen los de un riñón (Maury y colaboradores *J. Exp. Med.* **1987**, 166, 1132), del hígado (Imagawa y colaboradores *Transplantation* **1990**, 50, 219), del corazón (Bolling y colaboradores *Transplantation* **1992**, 53, 283), y de la piel (Stevens y colaboradores *Transplant. Proc.* **1990**, 22, 1924), un rechazo de aloinjerto de pulmón (Grossman y colaboradores *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* **1989**, 9, 153) que incluye un rechazo de aloinjerto de pulmón crónico (bronquitis obliterativa; LoCicero y colaboradores *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **1990**, 99, 1059), así como complicaciones debidas a un reemplazo total de la cadera (Cirino y colaboradores *Life Sci.* **1996**, 59, 86). El TNF α ha sido vinculado también con enfermedades infecciosas (recopilación: Beutler y colaboradores *Crit. Care Med.* **1993**, 21, 5423; Degre. *Biotherapy* **1996**, 8, 219) que incluyen la tuberculosis (Rook y colaboradores *Med. Malad. Infect.* **1996**, 26, 904), una infección causada por *Helicobacter pylori* durante la enfermedad de úlcera péptica (Beales y colaboradores *Gastroenterology* **1997**, 112, 136), la enfermedad de Chagas que resulta de una infección causada por *Trypanosoma cruzi* (Chandrasekar y colaboradores *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1996**, 223, 365), efectos de una toxina semejante a Shiga que resulta de una infección causada por *E. Coli* (Harel y colaboradores *J. Clin. Invest.* **1992**, 56, 40), los efectos de la enterotoxina A que resulta de una infección causada por *Staphylococcus* (Fischer y colaboradores *J. Immunol.* **1990**, 144, 4663), una infección causada por meningococos (Waage y colaboradores *Lancet* **1987**, 355; Ossege y colaboradores *J. Neurolog. Sci.* **1996**, 144, 1), e infecciones causadas por *Borrelia burgdorferi* (Brandt y colaboradores *Infect. Immunol.* **1990**, 58, 983), por *Treponema pallidum* (Chamberlin y colaboradores *Infect. Immunol.* **1989**, 57, 2872), por citomegalovirus (CMV; Geist y colaboradores *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **1997**, 16, 31), por el virus de la influenza (gripe) (Beutler y colaboradores *Clin. Res.* **1986**, 34, 491a), por el virus de Sendai (Goldfield y colaboradores *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* **1989**, 87, 1490), por el virus de la encefalomielititis de Theiler (Sierra y colaboradores *Immunology* **1993**, 78, 399), y por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH; *Poli. Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* **1990**, 87, 782; Vyakaram y colaboradores *AIDS* **1990**, 4, 21; Badley y colaboradores *J. Exp. Med.* **1997**, 185, 55).

Puesto que la inhibición de la p38 conduce a una inhibición de la producción de TNF α , los agentes inhibidores de p38 serán útiles en el tratamiento de las enfermedades antes enumeradas.

Se cree que un cierto número de enfermedades son mediadas por un exceso de actividad o una actividad indeseada de la metaloproteasa que destruye a la matriz (MMP, acrónimo de matrix destroying metalloprotease) o por un desequilibrio en la relación de las MMP's con los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMPs acrónimo de tissue inhibitors of metalloproteinases). Estos incluyen la osteoartritis (Woessner y colaboradores *J. Biol. Chem.* **1984**, 259, 3633), la artritis reumatoide (Mullins y colaboradores *Biochim. Biophys. Acta* **1983**, 695, 117; Woolley y colaboradores *Arthritis Rheum.* **1977**, 20, 1231; Gravalles y colaboradores *Arthritis Rheum.* **1991**, 34, 1076), la artritis séptica (Williams y colaboradores *Arthritis Rheum.* **1990**, 33, 533), las metástasis de tumores (Reich y colaboradores *Cancer Res.* **1988**, 48, 3307; Matrisian y colaboradores *Proc. Nat'l. Acad. Sci., USA* **1986**, 83, 9413), enfermedades periodontales (Overall y colaboradores *J. Periodontal Res.* **1987**, 22, 81), una ulceración de la córnea (Bums y colaboradores *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **1989**, 30, 1569), una proteinuria (Baricos y colaboradores *Biochem. J.* **1988**, 254, 609), una trombosis coronaria procedente de la ruptura de una placa aterosclerótica (Henney y colaboradores *Proc. Nat'l. Acad. Sci., USA* **1991**, 88, 8154), la enfermedad de aneurisma aórtico (Vine y colaboradores *Clin. Sci.* **1991**, 81, 233), el control del parto (Woessner y colaboradores *Steroids* **1989**, 54, 491), epidermolisis ampollosa distrófica (Kronberger y colaboradores *J. Invest. Dermatol.* **1982**, 79, 208), pérdida degenerativa de cartílago a continuación de una lesión traumática de una articulación, osteopenias mediadas por la

actividad de MMP, la enfermedad de la articulación temporomandibular, y enfermedades de desmielinización del sistema nervioso (Chantry y colaboradores *J. Neurochem.* **1988**, 50, 688).

Puesto que la inhibición de la p38 conduce a una inhibición de la producción de MMP, los agentes inhibidores de la p38 serán útiles en el tratamiento de las enfermedades arriba enumeradas.

5 Los agentes inhibidores de la p38 son activos en modelos con animales de la producción de TNF α , que incluyen un modelo de lipopolisacárido murino (LPS, acrónimo de lipopolysaccharide murine) de la producción de TNF α . Los agentes inhibidores de la p38 son activos en un cierto número de modelos normalizados en animales de enfermedades inflamatorias, que incluyen un edema inducido por carragenano en la pata de una rata, un edema
10 inducido por ácido araquidónico en la pata de una rata, una peritonitis inducida por ácido araquidónico en un ratón, una resorción del hueso largo de una rata fetal, la artritis inducida por colágeno del tipo II murino, y la artritis inducida por el coadyuvante de Freund en una rata. Por lo tanto, los agentes inhibidores de la p38 serán útiles para tratar enfermedades mediadas por una o más de las citocinas y/o enzimas proteolíticas antes mencionadas.

La necesidad de nuevas terapias es especialmente importante en el caso de las enfermedades artríticas. El efecto inhabilitador principal de la osteoartritis, la artritis reumatoide y la artritis séptica es la pérdida progresiva de cartílago
15 articular y con ello de la función normal de las articulaciones. Ningún agente farmacéutico comercializado es capaz de prevenir o decelerar esta pérdida de cartílago, aunque se han administrado fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAIDs acrónimo de non steroidal anti-inflammatory drugs) para controlar el dolor y la hinchazón. El resultado final de estas enfermedades es la pérdida total de función de una articulación, que solo se puede tratar mediante una operación quirúrgica de reemplazo de la articulación. Los agentes inhibidores de la p38 detendrán la
20 progresión de la pérdida de cartílago y evitarán o retrasarán una intervención quirúrgica.

Han aparecido varias patentes que reivindican poliaril-imidazoles y/o compuestos que contienen poliaril-imidazoles como agentes inhibidores de la p38 (por ejemplo el documento de solicitud de patente internacional WO 95/07922 de Lee y colaboradores; el documento WO 95/02591 de Adams y colaboradores; el documento WO 95/13067 de Adams y colaboradores; y el documento WO 95/31451 de Adams y colaboradores). Se ha informado de que los aril-
25 imidazoles forman compuestos complejos con la forma férrica de citocromo P450_{cam} (Harris y colaboradores *Mol. Eng.* **1995**, 5, 143, y las referencias allí citadas), causando una preocupación de que estos compuestos pueden presentar una toxicidad relacionada con la estructura (Howard-Martin y colaboradores, *Toxicol. Pathol.* **1987**, 15, 369). Por lo tanto, subsiste una necesidad de mejorados agentes inhibidores de la p38.

Los documentos **WO99/32436** y **WO98/52559** describen el uso de los compuestos actualmente reivindicados para el
30 tratamiento de un cáncer.

El documento **WO99/32463** describe unos compuestos similares a los reivindicados, pero sin el sustituyente obligatorio -SO₂R_x, -C(O)R_x o -C(NR_y)R_z unido a L¹.

Los documentos **WO99/32111** y **WO98/52558** muestran unos compuestos similares a los que se reivindican, siendo la diferencia el sustituyente "A" que es un heterociclo de 5 miembros.

35 Sumario del invento

El invento proporciona unos compuestos, descritos en términos generales como aril ureas, que incluyen compuestos análogos tanto con arilo como con heteroarilo, que inhiben los sucesos mediados por la p38 y que por lo tanto inhiben la producción de citocinas (tales como TNF α , IL-1 e IL-8) y de enzimas proteolíticas (tales como MMP-1 y
40 MMP-3). El invento proporciona también un método de tratar un estado patológico mediado por citocinas en seres humanos o animales, en el que la citocina es una cuya producción resulta afectada por la p38. Ejemplos de dichas citocinas, incluyen, pero no se limitan a, TNF α , IL-1 e IL-8. El invento proporciona también un método de tratar un estado patológico mediado por proteasas en seres humanos o mamíferos, en el que la proteasa es una cuya producción es afectada por la p38. Ejemplos de dichas proteasas incluyen, pero no se limitan a, colagenasa (MMP-1) y estromelisin (MMP-3).

45 Correspondientemente, estos compuestos son unos agentes terapéuticos útiles para dichas enfermedades inflamatorias y/o inmunomoduladoras agudas y crónicas tales como la artritis reumatoide, la osteoartritis, la artritis séptica, la fiebre reumática, la resorción ósea, la osteoporosis posterior a la menopausia, la sepsis, la sepsis gram negativa, el choque séptico, el choque endotóxico, el síndrome del choque tóxico, el síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica, enfermedades intestinales inflamatorias que incluyen la enfermedad de Crohn y la colitis
50 ulcerosa, las reacciones de Jarisch-Herxheimer, el asma, el síndrome de angustia respiratoria de adultos, enfermedades fibróticas pulmonares agudas, la sarcoidosis pulmonar, enfermedades respiratorias alérgicas, la silicosis, la pneumoconiosis de obreros del carbón, una lesión alveolar, la insuficiencia hepática, una enfermedad hepática durante una inflamación aguda, la hepatitis alcohólica severa, una malaria que incluye la malaria causada por Plasmodium falciparum y la malaria cerebral, la diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM), la

insuficiencia cardiaca congestiva, un daño a continuación de una enfermedad cardíaca, la aterosclerosis, la enfermedad de Alzheimer, la encefalitis aguda, una lesión cerebral, una esclerosis múltiple que incluye desmielinización y pérdida de oligodendrocitos en una esclerosis múltiple, una pancreatitis, que incluye complicaciones sistémicas en una pancreatitis aguda, una cicatrización perjudicada de heridas en una infección y en una inflamación, enfermedades periodontales, una ulceración de la córnea, la proteinuria, el lupus eritematoso sistémico, la cirrosis biliar, una necrosis intestinal, la psoriasis, una lesión causada por radiaciones, una toxicidad a continuación de la administración de anticuerpos monoclonales tales como OKT3, reacciones de anfitrión frente a injerto que incluyen una lesión por reperfusión e isquemia, y rechazos de aloinjertos que incluyen los de un riñón, del hígado, del corazón y de la piel, un rechazo de aloinjerto de pulmón que incluye un rechazo crónico de aloinjerto de pulmón (bronquitis obliterativa) así como complicaciones debidas a un reemplazo total de la cadera, y enfermedades infecciosas que incluyen tuberculosis, una infección causada por *Helicobacter pylori* durante una enfermedad de úlcera péptica, la enfermedad de Chagas que resulta de una infección causada por *Trypanosoma cruzi*, los efectos de una toxina similar a Shiga que resulta de una infección causada por *E. coli*, los efectos de la enterotoxina A que resulta de una infección causada por *Staphylococcus*, una infección causada por meningococos, infecciones causadas por *Borrelia burgdorferi*, por *Treponema pallidum*, por citomegalovirus, por el virus de la influenza (gripe), por el virus de la encefalomielitis de Theiler y por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

El presente invento, por lo tanto, proporciona unos compuestos que se describen en términos generales como aril ureas, que incluyen los compuestos análogos tanto con arilo como con heteroarilo, que inhiben a la ruta de la p38. El invento proporciona también dichos compuestos para usarse en el tratamiento de estados patológicos mediados por la p38 en seres humanos o mamíferos, p.ej. estados patológicos mediados por una o más citocinas o enzimas proteolíticas producidas y/o activadas por un proceso mediado por la p38. Por lo tanto, el invento se dirige a unos compuestos, unas composiciones y al uso de ellos/ellas para el tratamiento de enfermedades mediadas por la cinasa p38, en el que se administra un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

A - D - B (I)

En la Fórmula I, **D** es -NH-C(O)-NH-,

A es un resto sustituido con hasta 40 átomos de carbono de la fórmula: $-L-(M-L^1)_q$, en donde **L** es un resto de fenilo o piridilo sustituido o sin sustituir, unido directamente a **D**, **L¹** comprende un resto de fenilo, piridilo o pirimidinilo sustituido, **M** es un grupo de puente que tiene por lo menos un átomo, **q** es un número entero de 1-3; y

B es un grupo fenilo o piridilo sustituido o sin sustituir, unido directamente a **D**,

en que **L¹** está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el conjunto que consiste en $-SO_2R_x$, $-C(O)R_x$ y $-C(NR_y)R_z$,

R_y es hidrógeno o un resto basado en carbono con hasta 24 átomos de carbono que opcionalmente contiene heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente está sustituido con halo hasta llegar a per-halo,

R_z es hidrógeno o un resto basado en carbono con hasta 30 átomos de carbono, que opcionalmente contiene heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente está sustituido con halógeno, hidroxilo y sustituyentes basados en carbono con hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contienen heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente están sustituidos con halógeno;

R_x es **R_z** o **NR_aR_b** en donde **R_a** y **R_b** son

a) independientemente hidrógeno,

un resto basado en carbono con hasta 30 átomos de carbono, que opcionalmente contiene heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente está sustituido con halógeno, hidroxilo y sustituyentes basados en carbono con hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contienen heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente están sustituidos con halógeno, o

$-OSi(R_f)_3$ en donde **R_f** es hidrógeno o un resto basado en carbono con hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contiene heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente está sustituido con halógeno, hidroxilo y sustituyentes basados en carbono con hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contienen heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente están sustituidos con halógeno;

b) **R_a** y **R_b** juntos forman una estructura heterocíclica de 5-7 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, o una estructura heterocíclica sustituida de 5-7 miembros con 1-3 heteroátomos

seleccionados entre N, S y O, sustituida con sustituyentes basados en halógeno, hidroxilo o carbono con hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contienen heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente están sustituidos con halógeno;

- 5 c) uno de los R_a o R_b es $-C(O)-$, un grupo alquileo divalente de C_1-C_5 o un grupo alquileo divalente de C_1-C_5 sustituido unido al resto L para formar una estructura cíclica con por lo menos 5 miembros, en que los sustituyentes del grupo alquileo divalente de C_1-C_5 sustituido están seleccionados entre el conjunto que consiste en halógeno, hidroxilo y sustituyentes basados en carbono con hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contienen heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente están sustituidos con halógeno;

10 en donde B está sustituido, L está sustituido o L^1 está sustituido adicionalmente, los sustituyentes se seleccionan entre el conjunto que consiste en halógeno hasta llegar a per-halo y W_n , en donde n es 0-3;

15 en que cada uno de los W se selecciona independientemente entre el conjunto que consiste en $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-C(O)-R^7$, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$, $-NR^7C(O)R^7$, $-Q-Ar$, y restos basados en carbono con hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contienen heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente están sustituidos con uno o más sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre el conjunto que consiste en $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)-R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NO_2$, $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$ y halógeno hasta llegar a per-halo; estando cada uno de los R^7 seleccionado independientemente entre H o un resto basado en carbono con hasta 24 átomos de carbono; que opcionalmente contiene heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente está sustituido con halógeno,

20 en que Q es $-O-$, $-S-$, $-N(R^7)-$, $-(CH_2)_m-$, $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-(CH_2)_mO-$, $-(CH_2)_mS-$, $-(CH_2)_mN(R^7)-$, $-O(CH_2)_m-$, CHX^a- , $-CX^a_2-$, $-S(CH_2)_m-$ y $-N(R^7)(CH_2)_m-$, en donde m es = 1-3, y X^a es halógeno; y

25 Ar es una estructura aromática de 5 ó 6 miembros que contiene 0-2 miembros seleccionados entre el conjunto que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que opcionalmente está sustituida con halógeno hasta llegar a per-halo, y opcionalmente está sustituida con Z_{n1} , en donde $n1$ es de 0 a 3 y cada uno de los Z se selecciona independientemente entre el conjunto que consiste en $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$, $-NR^7C(O)R^7$, y un resto basado en carbono con hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contiene heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el conjunto que consiste en $-CN$, $-CO_2R^7$, $-COR^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)R^7$, y $-NR^7C(O)OR^7$, con R^7 como más arriba se ha definido.

30 En la Fórmula I, unos apropiados grupos heteroarilo pueden incluir anillos aromáticos con 5-12 átomos de carbono o sistemas de anillos que contienen 1-3 anillos, al menos de los cuales es aromático, en que uno o más, p.ej. 1-4 átomos de carbono en uno de los anillos puede(n) ser reemplazado(s) por átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre. Cada anillo tiene típicamente 3-7 átomos. Por ejemplo, B puede ser 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 2- o 4-triazinilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, 3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-2H-tiopirano, 2-, 3- o 4-4H-tiopirano, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzofurilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotienilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoisoxazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoisotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzo-1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-isoquinolinilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 9-carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-acridinilo, o 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, o un fenilo, 2- o 3-tienilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 3-pirrido, 3-pirazolilo, 2-tiazolilo o 5-tiazolilo opcionalmente sustituido de modo adicional, etc. Por ejemplo, B puede ser 4-metil-fenilo, 5-metil-2-tienilo, 4-metil-2-tienilo, 1-metil-3-pirrido, 1-metil-3-pirazolilo, 5-metil-2-tiazolilo o 5-metil-1,2,4-tiadiazol-2-ilo.

45 Unos apropiados grupos alquilo y unas apropiadas porciones alquilo de grupos p.ej. alcoxi, etc. incluyen todos ellos metilo, etilo, propilo, butilo, etc., incluyendo todos los isómeros de cadena lineal y ramificados tales como isopropilo, isobutilo, *sec.*-butilo, *terc.*-butilo, etc.

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

50 El término "cicloalquilo", como aquí se usa, se refiere a unas estructuras cíclicas con o sin sustituyentes alquilo, de manera tal que, por ejemplo, "cicloalquilo de C_4 " incluye grupos ciclopropilo sustituidos con metilo así como grupos ciclobutilo. El término "cicloalquilo" tal como se usa en el presente contexto incluye también grupos heterocíclicos saturados.

Unos apropiados grupos halógeno incluyen F, Cl, Br y/o I con una sustitución hasta llegar a una per-sustitución (es decir en la que todos los átomos de H en un grupo están reemplazados por un átomo de halógeno) siendo posible

que un grupo alquilo esté sustituido con halógeno, siendo posible también una sustitución mixta con tipos de átomos de halógeno en un resto dado.

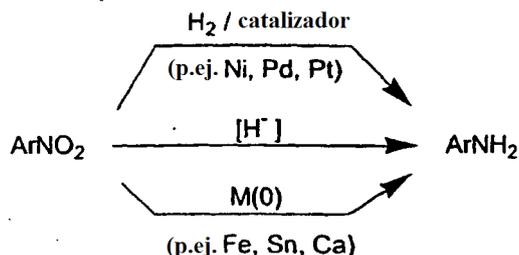
El presente invento está dirigido también a sales farmacéuticamente aceptables de la Fórmula I. Las sales farmacéuticamente aceptables apropiadas son bien conocidas para los expertos en la especialidad e incluyen sales básicas de ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, 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 las sales ácidas de bases inorgánicas, tales como unas sales que contienen cationes de metales alcalinos (p.ej., Li⁺, Na⁺ o K⁺), cationes de metales alcalino térreos (p.ej., Mg⁺², Ca⁺² o Ba⁺²), el catión de amonio, así como sales ácidas de bases orgánicas que incluyen cationes de amonio sustituido con radicales alifáticos y aromáticos, y cationes de amonio cuaternarios tales como los que proceden de la protonación o peralquilación de trietilamina, *N,N*-dietilamina, *N,N*-díciclohexilamina, lisina, piridina, *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP), 1,4-diazabiclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,5-diazabiclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y 1,8-diazabiclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

Un cierto número de los compuestos de Fórmula I poseen átomos asimétricos y por lo tanto pueden existir en formas racémicas y activas ópticamente. Unos métodos de separación de mezclas de enantiómeros y de diastereoisómeros son bien conocidos para un experto en la especialidad. El presente invento abarca cualquier forma racémica u ópticamente activa aislada de compuestos descritos en la Fórmula I que poseen una actividad inhibitoria de la cinasa p38.

Métodos generales de preparación

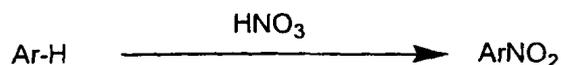
Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar mediante el uso de reacciones y procedimientos conocidas/os, algunos/as a partir de unos materiales de partida que están comercialmente disponibles. No obstante, se presentan los siguientes métodos generales de preparación para ayudar a uno que tenga experiencia en la especialidad a sintetizar estos compuestos, presentándose unos ejemplos particulares más detallados en la sección experimental que describe los ejemplos de realización.

Ciertas anilinas sustituidas se pueden generar usando métodos clásicos (March. *Advanced Organic Chemistry [Química orgánica avanzada]*, 3ª edición; John Wiley: Nueva York (1985). Larock. *Comprehensive Organic Transformations [Transformaciones orgánicas amplias]*; VCH Publishers: Nueva York (1989)). Tal como se muestra en el Esquema I, las aril aminas se sintetizan corrientemente por reducción de nitroarilos usando un catalizador metálico, tal como de Ni, Pd o Pt, y H₂ o un agente de transferencia de hidruro, tal como un formiato, ciclohexadieno, o un borohidruro, (Rylander. *Hydrogenation Methods [Métodos de hidrogenación]*; Academic Press: Londres, UK (Reino Unido) (1985)). Los nitroarilos pueden también ser reducidos directamente usando una fuerte fuente de hidruro, tal como LiAlH₄ (Seyden-Penne. *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis [Reducciones mediante los aluminos- y borohidruros]*; VCH Publishers: Nueva York (1991)), o usando un metal de valencia cero, tal como Fe, Sn o Ca, con frecuencia en medios de carácter ácido. Existen muchos métodos para la síntesis de nitroarilos (March. *Advanced Organic Chemistry*, 3ª edición; John Wiley: Nueva York (1985); Larock. *Comprehensive Organic Transformations*; VCH Publishers: Nueva York (1989)). Ciertas anilinas sustituidas se pueden generar usando métodos clásicos (March. *Advanced Organic Chemistry*, 3ª Ed.; John Wiley: Nueva York (1985). Larock. *Comprehensive Organic Transformations*; VCH Publishers: Nueva York (1989)). Tal como se muestra en el Esquema I, ciertas aril aminas se sintetizan corrientemente por reducción de nitroarilos usando un catalizador metálico, tal como de Ni, Pd o Pt, y H₂ o un agente de transferencia de hidruro, tal como un formiato, ciclohexadieno, o un borohidruro (Rylander. *Hydrogenation Methods*; Academic Press: Londres, UK (1985)). Los nitroarilos se pueden reducir también directamente usando una fuerte fuente de hidruro tal como LiAlH₄ (Seyden-Penne. *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*; VCH Publishers: Nueva York (1991)), o usando un metal de valencia cero, tal como Fe, Sn o Ca, con frecuencia en medios de carácter ácido. Existen muchos métodos para la síntesis de nitroarilos (March. *Advanced Organic Chemistry*, 3ª edición; John Wiley: Nueva York (1985). Larock. *Comprehensive Organic Transformation* VCH Publishers: Nueva York (1989)).

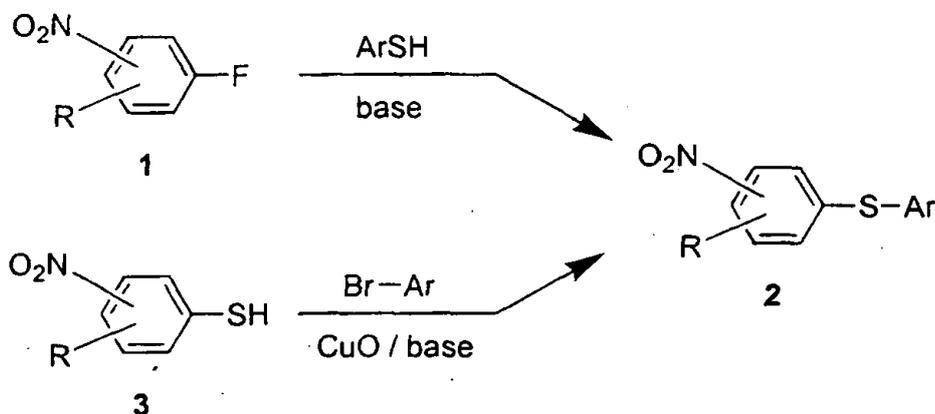


Esquema I Reducción de nitroarilos para dar aril aminas

Los nitroarilos se forman corrientemente por una nitración aromática electrófila usando HNO_3 , o una fuente alternativa de NO_2^+ . Los nitroarilos pueden ser elaborados adicionalmente antes de la reducción.

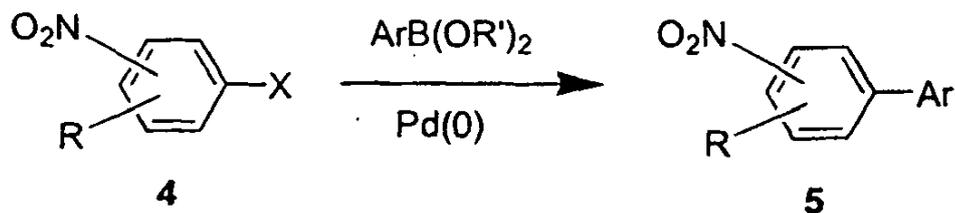


- 5 Por lo tanto, unos nitroarilos sustituidos con potenciales grupos lábiles (p.ej. F, Cl, Br, etc.) pueden ser sometidos a reacciones de sustitución al realizar un tratamiento con agentes nucleófilos, tales como un tiolato (ejemplificado en el Esquema II) o un fenóxido. Los nitroarilos pueden también ser sometidos a reacciones de acoplamiento del tipo de Ullman (Esquema II)

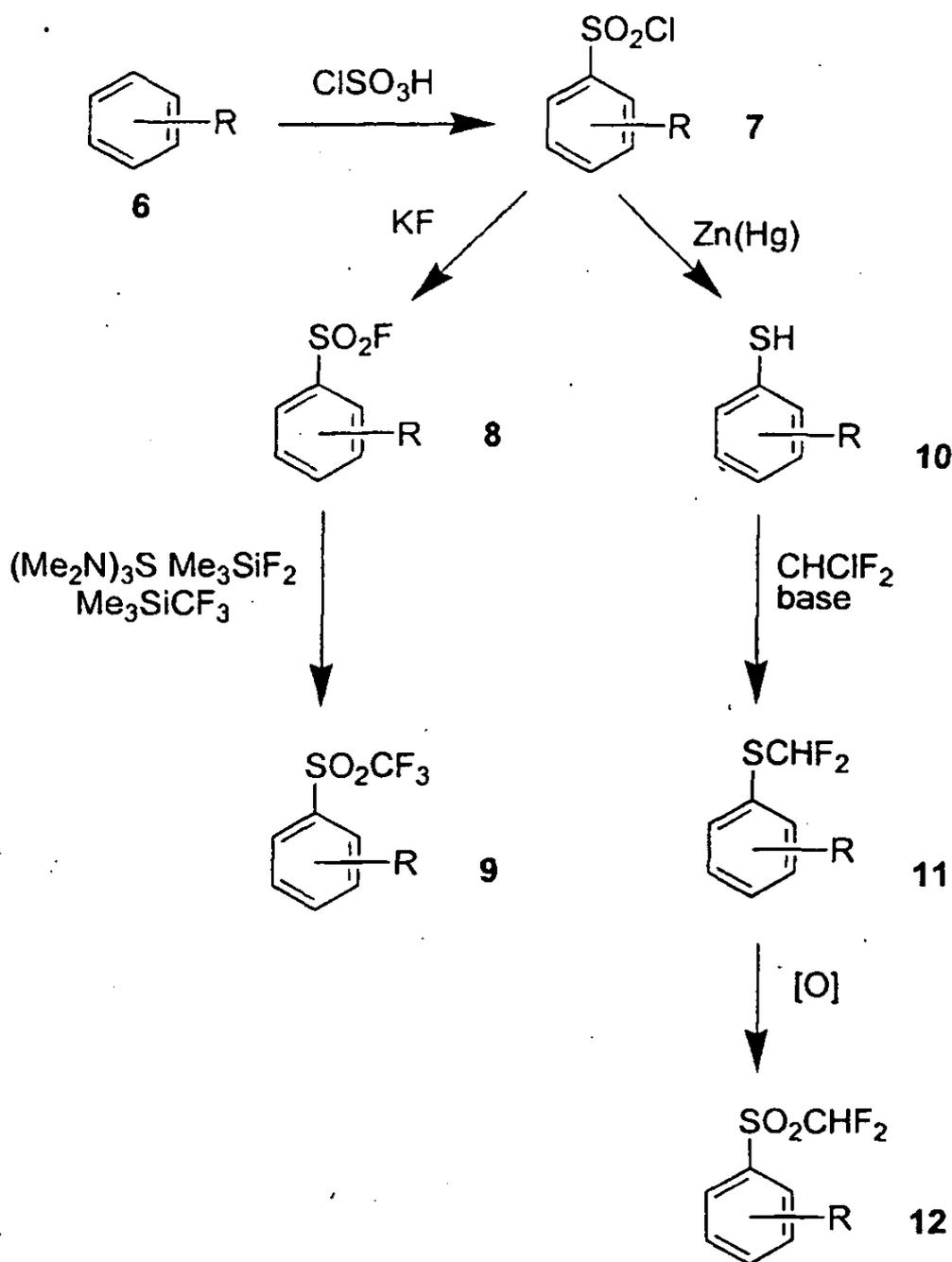
**10 Esquema II Sustitución aromática nucleofila seleccionada usando nitroarilos**

Los nitroarilos pueden también ser sometidos a reacciones de acoplamiento cruzado, medida por metales de transición. Por ejemplo los electrófilos de nitroarilos, tales como los bromuros, yoduros o triflatos de nitroarilo, son sometidos a reacciones de acoplamiento cruzado mediado por paladio, con agentes nucleófilos con arilo, tales como ácidos arilborónicos (reacciones de Suzuki, ejemplificadas seguidamente), compuestos de aril-estaño (reacciones de Stille) o de aril-zinc (reacción de Negishi) para proporcionar el biarilo (5).

- 15

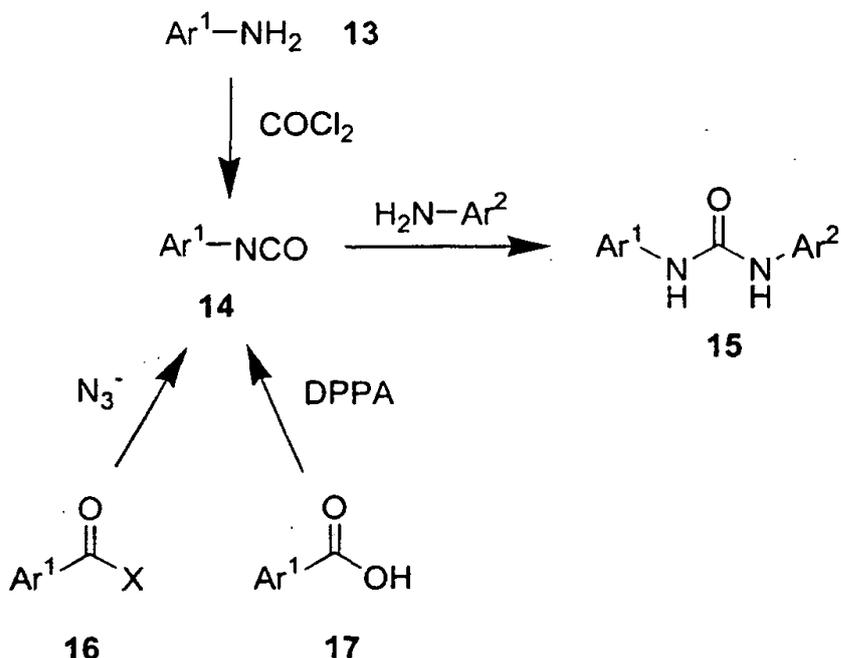


- 20 O bien los nitroarilos o las anilinas se pueden convertir en el correspondiente cloruro de arenosulfonilo (7) por tratamiento con el ácido clorosulfónico. La reacción del cloruro de sulfonilo con una fuente de fluoruro, tal como KF, proporciona entonces el fluoruro de sulfonilo (8). La reacción del fluoruro de sulfonilo 8 con trimetilsilil trifluorometano en la presencia de una fuente de fluoruro, tal como el difluorotrimetilsiliconato de tris(dimetilamino)sulfonio (TASF) conduce a la correspondiente trifluorometilsulfona (9). Alternativamente, el cloruro de sulfonilo 7 puede ser reducido para dar el arenotiol (10), por ejemplo con una amalgama de zinc. La reacción del tiol 10 con CHClF_2 en la presencia de una base proporciona el difluorometil mercaptano (11), que puede ser oxidado para dar la sulfona (12) con uno cualquiera de una diversidad de agentes oxidantes, que incluyen el complejo de CrO_3 y anhídrido acético (Sedova y colaboradores *Zh. Org. Khim.* **1970**, **6**, 568).
- 25



Esquema III Métodos seleccionados para la síntesis de aril sulfonas fluoradas

Tal como se muestra en el Esquema IV, la formación de una urea no simétrica puede implicar la reacción de un aril isocianato (14) con una aril amina (13). El heteroaril isocianato se puede sintetizar a partir de una heteroaril amina por tratamiento con fosgeno o con un equiv. a fosgeno, tal como el tricloroformiato de triclorometilo (difosgeno), el carbonato de bis(triclorometilo) (trifosgeno) o el *N,N*-carbonildiimidazol (CDI). El isocianato se puede derivar también de un derivado de ácido carboxílico heterocíclico tal como un éster, un halogenuro de ácido o un anhídrido por una reacción de transposición del tipo de Curtius. Por lo tanto, la reacción del derivado de ácido 16 con una fuente de azida, seguida por la transposición, proporciona el isocianato. El correspondiente ácido carboxílico (17) puede ser sometido también a transposiciones del tipo de Curtius usando una difenilfosforil azida (DPPA) o un reactivo similar.



Esquema IV Métodos seleccionados de formación de ureas no simétricas

Finalmente, las ureas pueden ser manipuladas adicionalmente usando métodos que son familiares para los expertos en la especialidad.

- 5 El invento incluye también unas composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de Fórmula I, y un vehículo fisiológicamente aceptable.

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

Las composiciones destinadas al uso por vía oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método apropiado conocido en la especialidad para la producción de composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el conjunto que consiste en diluyentes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar unas preparaciones sabrosas. Las tabletas contienen el ingrediente activo en mezcla con unos excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, que son apropiados para la producción de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, un almidón de maíz, o ácido algínico; y agentes aglutinantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas puede estar sin revestir o ellas pueden ser revestidas por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proporcionan una acción prolongada durante un período de tiempo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material para retraso cronológico tal como el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo. Estos compuestos se pueden preparar también en una forma sólida, que se liberada con rapidez.

Las formulaciones destinadas al uso por vía oral se pueden presentar también como 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 como 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 Se pueden usar también unas suspensiones acuosas que contienen los materiales activos en mezcla con unos excipientes destinados a la producción de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes suspendedores, por ejemplo una carboximetil-celulosa, una metil-celulosa, una hidroxipropil-metil-celulosa, alginato de sodio, una poli(vinilpirrolidona), goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un

fosfátido presente en la naturaleza, por ejemplo, lecitina, o los productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo un estearato de poli(oxietileno), o los productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo el heptadecaetilenoxicetanol, o los productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y de hexitol, tales como monooleato de poli(oxietileno) sorbitol, o los productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo el monooleato de polietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más agentes conservantes, por ejemplo el *p*-hidroxibenzoato de etilo o de *n*-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes colorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Los polvos y gránulos dispersables, apropiados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua, proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente suspendedor y uno o más agentes conservantes. Unos apropiados agentes dispersantes o humectantes y agentes suspendedores son ejemplificados por los que ya se han mencionado más arriba. Unos excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes, pueden también estar presentes.

Los compuestos pueden también estar en la forma de unas formulaciones líquidas no acuosas, p.ej. unas suspensiones oleosas que se pueden formular suspendiendo los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de aráquida (cacahuete común), aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de cacahuete, o en un aceite mineral tal como una parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, una parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir unos agentes edulcorantes, tales como los más arriba expuestos, y agentes aromatizantes, para proporcionar unas preparaciones orales sabrosas. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un agente antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los compuestos del invento se pueden administrar también por vía transdérmica usando unos métodos conocidos para los expertos en la especialidad (véanse, por ejemplo, las citas: Chien; "Transdermal Controlled Systemic Medications" [Medicaciones sistémicas controladas por vía transdérmica]; Marcel Dekker, Inc.; 1987., el documento WO94/04157 3 de Marzo de 1994 de Lipp y colaboradores). Por ejemplo, una solución o suspensión de un compuesto de Fórmula I en un disolvente volátil apropiado, que opcionalmente contiene agentes acrecentadores de la penetración, se puede combinar con otros aditivos adicionales conocidos para los expertos en la especialidad, tales como materiales de matriz y bactericidas. Después de una esterilización, la mezcla resultante se puede formular siguiendo procesos conocidos para dar unas formas de dosificación. Además, por tratamiento con agentes emulsionantes y agua, una solución o suspensión de un compuesto de Fórmula I se puede formular para dar una loción o una pomada.

Unos apropiados disolventes para elaborar sistemas de suministro por vía transdérmica son conocidos para los expertos en la especialidad, e incluyen alcoholes inferiores tales como etanol o alcohol isopropílico, cetonas inferiores tales como acetona, ésteres de ácidos carboxílicos inferiores tales como acetato de etilo, éteres polares tales como tetrahidrofurano, hidrocarburos inferiores tales como hexano, ciclohexano o benceno, o hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, triclorotrifluoroetano o triclorofluoroetano. Unos apropiados disolventes pueden incluir también mezclas de uno o más materiales seleccionados entre alcoholes inferiores, cetonas inferiores, ésteres de ácidos carboxílicos inferiores, éteres polares, hidrocarburos inferiores e hidrocarburos halogenados.

Unos apropiados materiales acrecentadores de la penetración para un sistema de suministro por vía transdérmica son conocidos para los expertos en la especialidad, e incluyen, por ejemplo, alcoholes monohidroxílicos o polihidroxílicos, tales como etanol, propileno glicol o alcohol bencílico, alcoholes grasos de C₈-C₁₈ saturados o insaturados tales como alcohol laurílico o alcohol cetílico, ácidos grasos de C₈-C₁₈ saturados o insaturados tales como ácido esteárico, ésteres grasos saturados o insaturados con hasta 24 carbonos, tales como los ésteres metílicos, etílicos, propílicos, isopropílicos, *n*-butílicos, *sec*-butílicos, isobutílicos, *terc*-butílicos o de monoglicerol con ácido acético, ácido caproico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido esteárico o ácido palmítico, o diésteres de ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados con un total de hasta 24 carbonos tales como adipato de diisopropilo, adipato de diisobutilo, sebacato de diisobutilo, sebacato de diisopropilo, maleato de diisopropilo o fumarato de diisopropilo. Unos adicionales materiales acrecentadores de la penetración incluyen derivados fosfatídílicos tales como lecitina o cefalina, terpenos, amidas, ureas y sus derivados, y éteres tales como dimetil isosorbida, y di(etilenglicol) monoalquil éter. Unas apropiadas formulaciones acrecentadoras de la penetración pueden incluir mezclas de uno o más materiales seleccionados entre alcoholes monohidroxílicos o polihidroxílicos, alcoholes grasos de C₈-C₁₈ saturados o insaturados, ácidos grasos de C₈-C₁₈ saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados con hasta 24 carbonos, diésteres de ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados con un total de hasta 24 carbonos, derivados fosfatídílicos, terpenos, amidas, cetonas, ureas y sus derivados, y éteres.

Unos apropiados materiales aglutinantes para sistemas de suministro por vía transdérmica son conocidos para los expertos en la especialidad e incluyen poliacrílatos, siliconas, poliuretanos, polímeros de bloques, copolímeros de estireno y butadieno, y cauchos naturales y sintéticos. Se pueden usar también como componentes de la matriz

éteres de celulosa, polietilenos derivatizados y silicatos. Se pueden añadir unos aditivos adicionales, tales como resinas o aceites viscosas/os con el fin de aumentar la viscosidad de la matriz.

5 Las composiciones farmacéuticas del invento pueden estar también en la forma de emulsiones del tipo 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 una parafina líquida, o mezclas de éstos/as. Unos apropiados agentes emulsionantes pueden ser unas gomas presentes en la naturaleza, por ejemplo goma arábica o goma de tragacanto, fosfátidos presentes en la naturaleza, por ejemplo los de soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales que se derivan de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo un monooleato de poli(oxietileno) sorbitán. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes y aromatizantes.

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

15 Los compuestos se pueden administrar también en la forma de supositorios para la administración del fármaco por vía rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un apropiado excipiente no irritante, que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal o vaginal y por lo tanto se fundirá en el recto o en la vagina para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao y poli(etileno glicoles).

20 Para todos los regímenes de uso que aquí se han descrito para compuestos de Fórmula I, el régimen de dosificación diaria por vía oral será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. La dosificación diaria para una administración por inyección, que incluye inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y el uso de una técnica de infusión, será de manera preferible de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria por vía vaginal será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. La concentración transdérmica será preferiblemente la que se requiere para mantener una dosis diaria de 0,1 a 200 mg/kg. El régimen de dosificación diaria por vía tópica será preferiblemente de 0,1 a 200 mg/kg. administrados entre una y cuatro veces diariamente. El régimen de dosificación diaria por inhalación será preferiblemente de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal total.

30 Se apreciará por parte de los expertos en la especialidad que el método particular de administración dependerá de una diversidad de factores, todos los cuales son considerados rutinariamente cuando se administran agentes terapéuticos. Se entenderá también, sin embargo, que el nivel específico de dosis para un paciente dado depende de una diversidad de factores, incluyendo la actividad específica del compuesto administrado, la edad del paciente, el peso corporal del paciente, la salud general del paciente, el género del paciente, la dieta del paciente, el momento de administración, la ruta de administración, la velocidad o tasa de excreción, una combinación de fármacos, y la severidad de la condición que este siendo sometida a terapia, etc. Se apreciará además por un experto en la especialidad que el curso óptimo del tratamiento, es decir el modo de tratamiento y el número diario de dosis de un compuesto de Fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrada durante un número definido de días, se puede averiguar por los expertos en la especialidad, usando ensayos convencionales del curso de tratamiento.

40 Los compuestos de Fórmula 1 (¡no Figura!) se pueden producir a partir de compuestos conocidos (o a partir de unos materiales de partida que, a su vez, se pueden producir a partir de unos compuestos conocidos), p.ej. a través de los métodos generales de preparación que más arriba se han mostrado. La actividad de un compuesto dado para inhibir a la cinasa raf se puede ensayar rutinariamente, p.ej. de acuerdo con unos procesos que se describen seguidamente. Los siguientes Ejemplos están dados con finalidades ilustrativas.

EJEMPLOS

45 Todas las reacciones se realizaron en artículos e instrumentos de vidrio secados a la llama o secados en estufa bajo una presión positiva de argón seco o nitrógeno seco, y se sometieron a una agitación magnética a menos que se indicase otra cosa distinta. Los líquidos y las soluciones sensibles se transfirieron a través de una jeringa o cánula, y se introdujeron dentro de recipientes de reacción a través de diafragmas (septos) de caucho. A menos que se señalase otra cosa distinta, el término "concentración bajo presión reducida" se refiere al uso de un evaporador rotatorio de Buchi a aproximadamente 15 mm de Hg. A menos que se señalase otra cosa distinta, el término "bajo un alto vacío" se refiere a un vacío de 0,4 - 1,00 mm de Hg.

Todas las temperaturas se informan sin corregir en grados Celsius (°C). A menos que se indique otra cosa distinta, todas las partes y todos los porcentajes están en peso.

55 Se usaron reactivos y disolventes de calidad comercial sin ninguna purificación adicional. La *N*-ciclohexil-*N'*-(metilpoliestireno)carbodiimida se adquirió de Calbiochem-Novabiochem Corp., la 3-*terc*-butilanilina, la 5-*terc*-butil-2-

metoxianilina, la 4-bromo-3-(trifluorometil)anilina, la 4-cloro-3-(trifluorometil)anilina, la 2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina, la 4-*terc.*-butil-2-nitroanilina, el 3-amino-2-naftol, el 4-isocianatobenzoato de etilo, la *N*-acetil-4-cloro-2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina y el 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil isocianato se adquirieron y usaron sin ninguna purificación adicional. Las síntesis de la 3-amino-2-metoxiquinolina (véanse el documento WO 98/00402 de E. Cho y colaboradores; el documento de patente europea EP 542.609 de A. Cordi y colaboradores; IBID *Bioorg. Med. Chem.* **3**, 1995, 129), del 4-(3-carbamoilfenoxi)-1-nitrobenceno (véanse las citas de K. Ikawa *Yakugaku Zasshi* **79**, 1959, 760; y *Chem. Abstr.* **53**, 1959, 12761b), del 3-*terc.*-butilfenil isocianato (véase el documento de patente alemana DE 2.436.108 de O. Rohr y colaboradores,) y del 2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil isocianato (documento de patente japonesa JP 42.025.067 de K. Inukai y colaboradores; IBID *Kogyo Kagaku Zasshi* **70**, 1967, 491) se han descrito con anterioridad.

La cromatografía de capa fina (TLC, acrónimo de Thin Layer Chromatography) se realizó usando unas placas de gel de sílice cocido con vidrio y previamente revestido 60 A F-254 de 250 μm de Whatman®. La visualización de las placas se efectuó por una o más de las siguientes técnicas: (a) una iluminación con rayos ultravioletas, (b) una exposición a un vapor de yodo, (c) una inmersión de la placa en una solución al 10 % de ácido fosfomolibdico en etanol, seguida por un calentamiento, (d) una inmersión de la placa en una solución de sulfato de cerio, seguida por un calentamiento, y/o (e) una inmersión de la placa en una solución en etanol de 2,4-dinitrofenilhidrazina de carácter ácido, seguida por un calentamiento. La cromatografía en columna (cromatografía de resolución rápida) se realizó usando un gel de sílice EM Science® de mallas 230-400.

Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron usando un aparato medidor de los puntos de fusión de Thomas-Hoover o un aparato medidor automático de los puntos de fusión de Mettler FP66 y están sin corregir. Los espectros de infrarrojos con transformada de Fourier se obtuvieron usando un espectrómetro de Mattson 4020 Galaxy Series. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protón (^1H) se midieron con un espectrómetro de General Electric GN-Omega 300 (300 MHz) o bien con Me_4Si (δ 0,00) o con un disolvente protonado residual (CHCl_3 δ 7,26; MeOH δ 3,30; DMSO δ 2,49) como patrón. Los espectros de RMN de carbono (^{13}C) se midieron con un espectrómetro de General Electric GN-Omega 300 (75 MHz) con un disolvente (CDCl_3 δ 77,0; MeOD-d_3 δ 49,0; DMSO-d_6 δ 39,5) como patrón. Los espectros de masas (MS, acrónimo de mass spectra) de baja resolución (LMRS (acrónimo de low resolution mass spectra) y los espectros de masas de alta resolución (HRMS, acrónimo de high resolution mass spectra) se obtuvieron o bien como espectros de masas por impacto de electrones (EI acrónimo de electron impact) o como espectros de masas por bombardeo con átomos rápidos (FAB, acrónimo de fast atom bombardment). Los espectros de masas con impacto de electrones (EI-MS, acrónimo de electron impact mass spectra) se obtuvieron con un espectrómetro de masas de Hewlett Packard 5989A, equipado con una sonda de ionización química por desorción de Vacumetrics para la introducción de las muestras. La fuente de iones fue mantenida a 250 °C. La ionización por impacto de electrones se realizó con una energía de un electrón de 70 eV y una corriente de trampa de 300 μA . Los espectros de masas con iones secundarios de cesio líquido (FAB-MS), que es una versión actualizada del bombardeo con átomos rápidos, se obtuvieron usando un espectrómetro de Kratos Concept 1-H. Los espectros de masas por ionización química (CI-MS, acrónimo de chemical ionization mass spectra) se obtuvieron usando un Hewlett Packard MS-Engine (5989A) con metano o amoníaco como el gas reactivo (desde 1×10^{-4} torr hasta $2,5 \times 10^{-4}$ torr). Una sonda de ionización química con desorción (DCI, acrónimo de desorption chemical ionization) por inserción directa (de Vaccumetrics, Inc.) se hizo saltar desde 0 hasta 1,5 amperios en 10 segundos y se mantuvo en 10 amperios hasta que desaparecieron todas las trazas de la muestra (\sim 1-2 min). Los espectros se exploraron a partir de 50-800 amu (acrónimo de atomic mass units = unidades de masa atómica) a razón de 2 segundos por exploración. Los espectros de masas por cromatografía de fase líquida de alta presión (HPLC) con proyección eléctrica - (HPLC ES-MS, acrónimo de high pressure liquid chromatography - electrospray mass spectra) se obtuvieron usando un Hewlett-Packard 1100 HPLC equipado con una bomba cuaternaria, un detector de longitudes de onda variables, una columna C-18 y un espectrómetro de masas con trampa de iones Finnigan LCQ, con ionización por proyección eléctrica. Los espectros se exploraron desde 120 hasta 800 amu usando un tiempo iónico variable dependiendo del número de iones en la fuente. Los espectros de masas selectivos para iones con cromatografía de gases, (GC-MS, acrónimo de gas chromatography - ion selective mass spectra) se obtuvieron con un cromatógrafo de gases de Hewlett Packard 5890 equipado con una columna de metil silicona HP-1 (0,33 mM de un revestimiento; 25 m x 0,2 mm) y con un aparato Hewlett Packard 5971 Mass Selective Detector (detector selectivo de masas (energía de ionización 70 eV). Los análisis elementales son realizados por Robertson Microlit Labs, Madison NJ.

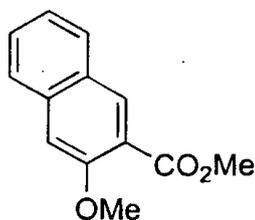
Todos los compuestos presentaron unos espectros de RMN (resonancia magnética nuclear), unos LRMS o bien análisis elementales o HRMS que eran compatibles con las estructuras asignadas.

Lista de abreviaturas y acrónimos:

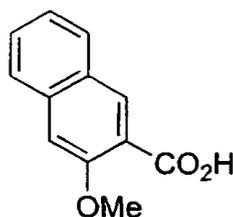
AcOH	ácido acético
anh	anhidro/a
atm	atmósfera(s)
BOC	<i>terc.</i> -butoxicarbonilo
CDI	1,1'-carbonil diimidazol
conc	concentrado
D	Días
dec	con descomposición
DMAC	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMPU	1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona
DMF	<i>N,N</i> -dimetil-formamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPA	difenilfosforil azida
EDCI	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol (al 100 %)
Et ₂ O	dietil éter
Et ₃ N	triethylamina
h	hora(s)
HOBT	1-hidroxibenzotriazol
<i>m</i> -CPBA	ácido-3-cloroperoxibenzoico
MeOH	metanol
pet. ether	éter de petróleo (intervalo de ebullición 30-60 °C)
temp.	temperatura
THF	tetrahidrofurano
TFA	trifluoroAcOH
Tf	trifluorometanosulfonilo

A. Métodos generales para la síntesis de anilinas sustituidas

- 5 **A1. Método general para la formación de aril aminas mediante formación de un éter, seguida por la saponificación de un éster, una transposición de Curtius, y una desprotección del carbamato. Síntesis del 2-amino-3-metoxinaftaleno**

**Etapa 1. 3-Metoxi-2-naftoato de metilo**

- 10 Una suspensión de 3-hidroxi-2-naftoato de metilo (10,1 g, 50,1 mmol) y de K₂CO₃ (7,96 g, 57,6 mmol) en DMF (200 ml) se agitó a la temp. ambiente durante 15 min, luego se trató con yodometano (3,43 ml, 55.1 mmol). La mezcla se dejó en agitación a la temp. ambiente durante una noche, y luego se trató con agua (200 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl (100 ml), se secaron (sobre MgSO₄), se concentraron bajo presión reducida (aproximadamente 0,4 mm de Hg
- 15 durante una noche) para dar el 3-metoxi-2-naftoato de metilo como un aceite de color ámbar (10,30 g): ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,70 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 7,38 (t aparente, *J* = 8,09 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,53 (t aparente, *J* = 8,09 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,09 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H).

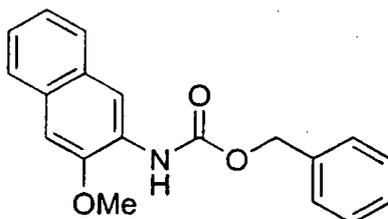


20

Etapa 2. Ácido 3-metoxi-2-naftoico

5 Una solución de 3-metoxi-2-naftoato de metilo (6,28 g, 29,10 mmol) y agua (10 ml) en MeOH (100 ml) a la temp. ambiente, se trató con una solución 1 N de NaOH (33,4 ml, 33,4 mmol). La mezcla se calentó a la temp. de reflujo durante 3 h, se enfrió a la temp. ambiente y se acidificó con una solución al 10 % de ácido cítrico. La solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron (sobre MgSO₄) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se trituró con hexano y luego se lavó varias veces con hexano para dar el ácido 3-metoxi-2-naftoico como un material sólido de color blanco

10 (5,40 g, 92 %): ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 3,88 (s, 3H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 1H), 7,83 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,9,1 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 12,83 (s ancho, 1H),

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

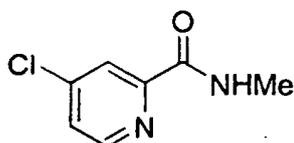
15 Una solución del ácido 3-metoxi-2-naftoico (3,36 g, 16,6 mmol) y de Et₃N (2,59 ml, 18,6 mmol) en tolueno anh (70 ml) se agitó a la temp. ambiente durante 15 min., y luego se trató con una solución de DPPA (5,12 g, 18,6 mmol) en tolueno (10 ml) a través de una pipeta. La mezcla resultante se calentó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

25

**Etapa 4. 2-Amino-3-metoxinaftaleno**

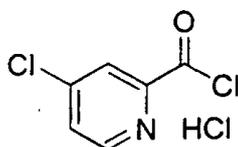
30 Una suspensión de 2-(N-(carbobenciloxi)amino-3-metoxinaftaleno (5,0 g, 16,3 mmol) y de 10 % de Pd/C (0,5 g) en EtOAc (70 ml) se mantuvo bajo una atmósfera de H₂ (globo) a la temp. ambiente durante una noche. La mezcla resultante se filtró a través de Celite® y se concentró bajo presión reducida para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

35 **A2. Síntesis de ω-carbamil anilinas a través de la formación de una carbamilpiridina, seguida por un acoplamiento nucleófilo con una aril amina. Síntesis de la 4-(2-N-metilcarbamil-4-piridiloxi)anilina**

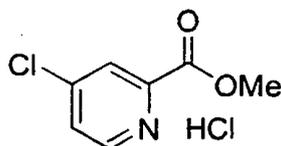


Etapa 1a. Síntesis de la 4-cloro-N-piridinacarboxamida a través de la reacción de Menisci

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

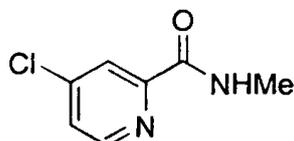
**Etapa 1b. Síntesis de la sal de HCl del cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo, pasando por el ácido picolínico**

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

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

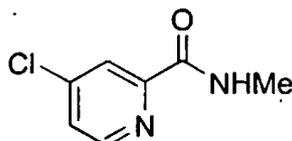
Se añadió lentamente DMF anh (10,0 ml) a SOCl₂ (300 ml) a 40-48 °C. La solución se agitó en este intervalo de temperaturas durante 10 min., y luego se añadió ácido picolínico (100 g, 812 mmol) durante 30 min. La solución resultante se calentó a 72 °C (hubo un desprendimiento enérgico de SO₂) durante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

El material filtrado de color rojo se añadió a MeOH (200 ml) a una velocidad que mantenía a la temperatura interna por debajo de 55 °C. El contenido se agitó a la temp. ambiente durante 45 min., se enfrió a 5 °C y se trató con Et₂O (200 ml) gota a gota. Los materiales sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con Et₂O (200 ml) y se secaron bajo presión reducida a 35 °C para proporcionar la sal de HCl del 4-cloropiridina-2-carboxilato de metilo como un material sólido de color blanco (110 g, 65 %); p.f. 108-112 °C; ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 3,88 (s, 3H); 7,82 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H); 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 8,68 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 10,68 (s ancho, 1H); HPLC ES-MS *m/z* 172 ((M+H)⁺),

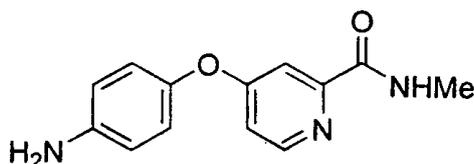


Etapa 3a. Síntesis de la 4-cloro-N-metil-2-piridinacarboxamida a partir del 4-cloropiridina-2-carboxilato de metilo

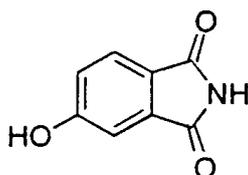
5 Una suspensión de la sal de HCl del 4-cloropiridina-2-carboxilato de metilo (89,0 g, 428 mmol) en MeOH (75 ml) a 0 °C se trató con una solución 2,0 M de metilamina en THF (1 l) a una velocidad que mantenía la temperatura interna por debajo de 5 °C. La mezcla resultante se almacenó a 3 °C durante 5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

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

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

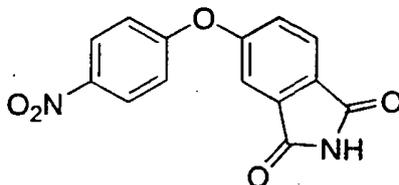
**Etapa 4. Síntesis de la 4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina**

25 Una solución de 4-aminofenol (9,60 g, 88,0 mmol) en DMF anh (150 ml) se trató con *tert*-butóxido de potasio (10,29 g, 91,7 mmol), y la mezcla de color pardo rojizo se agitó a la temp. ambiente durante 2 h. El contenido se trató con 4-cloro-N-metil-2-piridinacarboxamida (15,0 g, 87,9 mmol) y con K₂CO₃ (6,50 g, 47,0 mmol) y luego se calentó a 80 °C durante 8 h. La mezcla se enfrió a la temp. ambiente y se separó entre EtOAc (500 ml) y una solución saturada de NaCl (500 ml). La fase acuosa fue extraída de retorno con EtOAc (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl (4 x 1.000 ml), se secaron (sobre Na₂SO₄) y se concentraron bajo presión reducida. Los materiales sólidos resultantes se secaron bajo presión reducida a 35 °C durante 3 h para proporcionar la 4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina como un material sólido de color pardo claro (17,9 g, 84 %):
 30 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,77 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 5,17 (s ancho, 2H), 6,64, 6,86 (cuartete AA'BB', J = 8,4 Hz, 4H), 7,06 (dd, J = 5,5, 2,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,73 (d ancho, 1H); HPLC ES-MS m/z 244 ((M+H)⁺)

A3. Método general para la síntesis de anilinas por adición de compuestos aromáticos nucleófilos seguida por una reducción con un nitroareno. Síntesis de la 5-(4-aminofenoxi)isoindolina-1,3-diona**Etapa 1. Síntesis de la 5-hidroxi-isoindolina-1,3-diona**

40 A una mezcla de carbonato de amonio (5,28 g, 54,9 mmol) en AcOH conc. (25 ml) se le añadió lentamente ácido 4-hidroxifáltico (5,0 g, 27,45 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 45 min., y luego la mezcla transparente, de color amarillo brillante, se calentó a 160 °C durante 2 h. La mezcla resultante se mantuvo a 160 °C
 45 y se concentró hasta aproximadamente 15 ml, luego se enfrió hasta la temp. ambiente y se ajustó a un pH de 10 con

una solución 1 N de NaOH. Esta mezcla se enfrió a 0 °C y se acidificó lentamente hasta un pH de 5 usando una solución 1 N de HCl. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó bajo presión reducida para proporcionar la 5-(4-nitrofenoxi)isoindolina-1,3-diona como un polvo de color amarillo pálido como producto (3,24 g, 72 %): ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,00-7,03 (m, 2H), 7,56 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H).

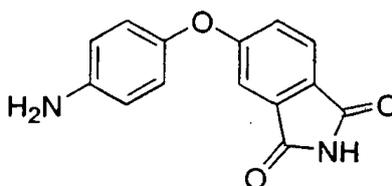


5

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

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

15

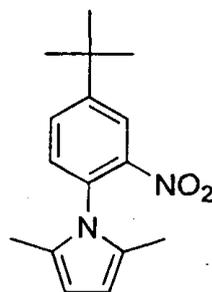


Etapa 3. Síntesis de la 5-(4-aminofenoxi)isoindolina-1,3-diona

Una solución de 5-(4-nitrofenoxi)isoindolina-1,3-diona (0,6 g, 2,11 mmol) en AcOH conc. (12 ml) y agua (0,1 ml) se agitó bajo una corriente de argón mientras que se añadía lentamente un polvo de hierro (0,59 g, 55,9 mmol). Esta mezcla se agitó a la temp. ambiente durante 72 h, y luego se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sobre MgSO₄) y se concentraron bajo presión reducida para dar la 5-(4-aminofenoxi)isoindolina-1,3-diona como un material sólido de color parduzco (0,4 g, 75 %): TLC (con una mezcla de 50 % de EtOAc y de 50 % de hexano) *R_f* 0,27; ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 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 %).

25

A4. Método general para la síntesis de pirrolil-anilinas. Síntesis de la 5-*terc.*-butil-2-(2,5-dimetilpirrolil)-anilina



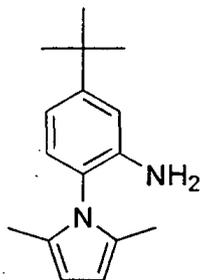
30

Etapa 1. Síntesis del 1-(4-*terc.*-butil-2-nitrofenil)-2,5-dimetilpirrolol

A una solución en agitación de 2-nitro-4-*terc.*-butilanilina (0,5 g, 2,57 mmol) en ciclohexano (10 ml) se le añadieron AcOH (0,1 ml) y acetilacetona (0,299 g, 2,63 mmol) a través de una jeringa. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 72 h con eliminación azeotrópica de los materiales volátiles. La mezcla de reacción se enfrió a la temp. ambiente, se diluyó con CH₂Cl₂ (10 ml) y se lavó consecutivamente con una solución 1 N de HCl (15 ml), con una solución 1 N de NaOH (15 ml) y con una solución saturada de NaCl (15 ml), se secó (sobre MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida. Los resultantes materiales sólidos de color pardo anaranjado se purificaron por medio de una cromatografía en columna (60 g de SiO₂; con un gradiente de mezclas de desde 6 % de EtOAc y de

35

94 % de hexano hasta 25 % de EtOAc y de 75 % de hexano) para dar el 1-(4-*terc.*-butil-2-nitrofenil)-2,5-dimetilpirrol como un material sólido de color amarillo anaranjado (0,34 g, 49 %): TLC (con una mezcla de 15 % de EtOAc y de 85 % de hexano) R_f 0,67; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,34 (s, 9H), 1,89 (s, 6H), 5,84 (s, 2H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,88 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); CI-MS m/z 273 ($(\text{M}+\text{H})^+$, 50 %).



5

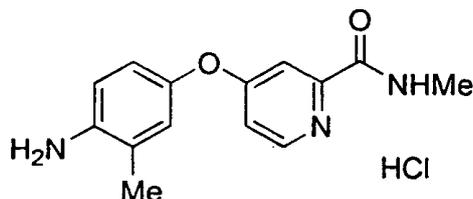
Etapa 2. Síntesis de la 5-*terc.*-butil-2-(2,5-dimetilpirrolil)anilina

10

Una suspensión de 1-(4-*terc.*-butil-2-nitrofenil)-2,5-dimetilpirrol (0,341 g, 1,25 mmol), con 10% de Pd/C (0,056 g) y EtOAc (50 ml) bajo una atmósfera de H_2 (globo) se agitó durante 72 h, luego se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El material filtrado se concentró bajo presión reducida para dar la 5-*terc.*-butil-2-(2,5-dimetilpirrolil)anilina como unos materiales sólidos de color amarillento (0,30 g, 99 %): TLC (con una mezcla de 10 % de EtOAc y de 90 % de hexano) R_f 0,43; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 1,28 (s, 9H), 1,87-1,91 (m, 8H), 5,85 (s ancho, 2H), 6,73-6,96 (m, 3H), 7,28 (s ancho, 1H).

15

A5. Método general para la síntesis de anilinas a partir de otras anilinas por sustitución aromática nucleófila. Síntesis de la sal de HCl de la 4-(2-(*N*-metilcarbamoyl-4-piridiloxi)-2-metilaniлина



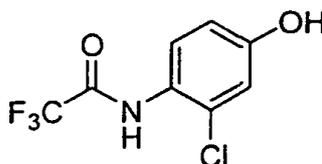
20

Una solución de 4-amino-3-metilfenol (5,45 g, 44,25 mmol) en dimetilacetamida seca (75 ml) se trató con *terc.*-butóxido de potasio (10,86 g, 96,77 mmol) y la mezcla de color negro se agitó a la temp. ambiente hasta que el matraz hubo alcanzado la temp. ambiente. El contenido se trató luego con 4-cloro-*N*-metil-2-piridinacarboxamida (Método A2, Etapa 3b; 7,52 g, 44,2 mmol) y se calentó a 110 °C durante 8 h. La mezcla se enfrió a la temp. ambiente y se diluyó con agua (75 ml). La capa orgánica se extrajo con EtOAc (5 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl (200 ml), se secaron (sobre MgSO_4) y se concentraron bajo presión reducida. El aceite residual de color negro se trató con Et_2O (50 ml) y se sometió a tratamiento con ultrasonidos. Luego la solución se trató con HCl (1 M en Et_2O ; 100 ml) y se agitó a la temp. ambiente durante 5 min. El resultante material sólido de color rosa oscuro (7,04 g, 24,1 mmol) se retiró por filtración a partir de la solución y se almacenó en condiciones aerobias a 0 °C antes del uso: $^1\text{H RMN}$ (DMSO-d_6) δ 2,41 (s, 3H), 2,78 (d, $J = 4,4$ Hz, 3H), 4,93 (s ancho, 2H), 7,19 (dd, $J = 8,5, 2,6$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 5,5, 2,6$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,99 (q, $J = 4,8$ Hz, 1H).

25

30

A6. Método general para la síntesis de anilinas a partir de hidroxianilinas por protección del *N*, sustitución aromática nucleófila y desprotección. Síntesis de la 4-(2-(*N*-metilcarbamoyl-4-piridiloxi)-2-cloroanilina

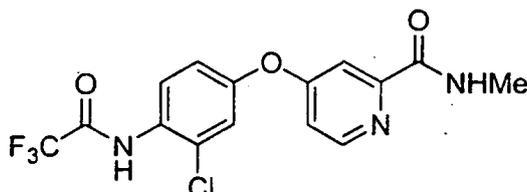


35

Etapa 1: Síntesis del 3-cloro-4-(2,2-trifluoroacetilamino)fenol

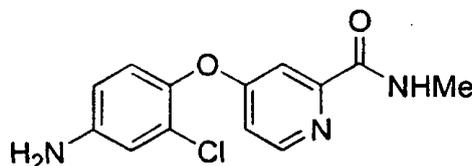
Se añadió hierro (3,24 g, 58,00 mmol) a TFA en agitación (200 ml). A esta suspensión se le añadieron 2-cloro-4-nitrofenol (10,0 g, 58,0 mmol) y anhídrido de ácido trifluoroacético (20 ml). Esta suspensión de color gris se agitó a la

temp. ambiente durante 6 d. El hierro fue separado por filtración desde la solución y el material remanente se concentró bajo presión reducida. El resultante material sólido de color gris se disolvió en agua (20 ml). A la resultante solución de color amarillo se le añadió una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml). El material sólido que precipitó a partir de la solución se retiró. El material filtrado se sofocó lentamente con la solución de bicarbonato de sodio hasta que el producto se separase visiblemente desde la solución (lo que se determinó usando un mini vial de tratamiento). La solución ligeramente turbia de color amarillo se extrajo con EtOAc (3 x 125 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl (125 ml), se secaron (sobre MgSO₄) y se concentraron bajo presión reducida. El espectro de ¹H RMN (en DMSO-d₆) indicó una relación 1:1 entre el material de partida de nitrofenol y el pretendido producto 3-cloro-4-(2,2,2-trifluoroacetilamino)fenol. El material en bruto se trasladó a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.



Etapa 2: Síntesis de la 4-(2-(*N*-metilcarbamoyl-4-piridiloxi)-2-clorofenil (2,2,2-trifluoro)acetamida

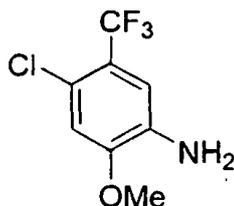
Una solución de 3-cloro-4-(2,2,2-trifluoroacetilamino)fenol en bruto (5,62 g, 23,46 mmol) en dimetilacetamida seca (50 ml) se trató con *tert*-butóxido de potasio (5,16 g, 45,98 mmol) y la mezcla de color negro parduzco se agitó a la temp. ambiente hasta que el matraz se hubo enfriado hasta la temp. ambiente. La resultante mezcla se trató con 4-cloro-*N*-metil-2-piridinacarboxamida (Método A2, Etapa 3b; 1,99 g, 11,7 mmol) y se calentó a 100 °C bajo argón durante 4 d. La mezcla de reacción de color negro se enfrió a la temp. ambiente y luego se vertió en agua fría (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida. El aceite residual de color pardo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de mezclas de desde 20 % de EtOAc y de éter de petróleo hasta de 40 % de EtOAc y de éter de petróleo) para proporcionar la 4-(2-(*N*-metilcarbamoyl)-4-piridiloxi)-2-clorofenil (2,2,2-trifluoro)acetamida como un material sólido de color amarillo (8,59 g, 23,0 mmol).



Etapa 3. Síntesis de la 4-(2-(*N*-metilcarbamoyl-4-piridiloxi)-4-cloroanilina

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

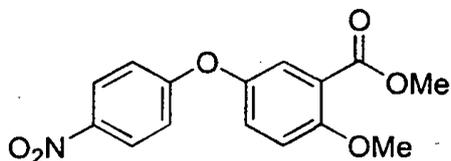
A7. Método general para la desprotección de una anilina acilada. Síntesis de la 4-cloro-2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina



Una suspensión de 3-cloro-6-(*N*-acetil)-4-(trifluorometil)anisol (4,00 g, 14,95 mmol) en una solución 6 M de HCl (24 ml) se calentó a la temp. de reflujo durante 1 h. La solución resultante se dejó enfriar a la temp. ambiente, tiempo durante el cual ella se solidificó ligeramente. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml) y luego se trató con una combinación de NaOH sólido y de una solución saturada de NaHCO₃ hasta que la solución fuese de carácter básico. La capa orgánica se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron (sobre

MgSO₄) y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar la 4-cloro-2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina como un aceite de color pardo (3,20 g, 14,2 mmol): ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 3,84 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 7,01 (s, 2H).

A8. Método general para la síntesis de ω-alcoxi-ω-carboxifenil anilinas. Síntesis de la 4-(3-(N-metilcarbamoil-4-metoxifenoxi)anilina



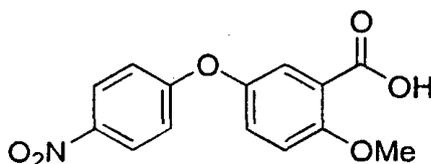
5

Etapa 1. 4-(3-Metoxicarbonil-4-metoxifenoxi)-1-nitrobenceno:

A una solución de 4-(3-carboxi-4-hidroxifenoxi)-1-nitrobenceno (preparado a partir del ácido 2,5-dihidroxibenzoico de una manera análoga a la que se ha descrito en el Método A13, Etapa 1, 12 mmol) en acetona (50 ml) se le añadieron K₂CO₃ (5 g) y sulfato de dimetilo (3,5 ml). La mezcla resultante se calentó a la temp. de reflujo durante una noche, luego se enfrió a la temp. ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La solución resultante se concentró bajo presión reducida, se absorbió sobre SiO₂ y se purificó por cromatografía en columna (con una mezcla de 50 % de EtOAc y de 50 % de hexano) para dar el 4-(3-metoxicarbonil-4-metoxifenoxi)-1-nitrobenceno como un polvo de color amarillo (3 g): p.f. 115-118 °C.

10

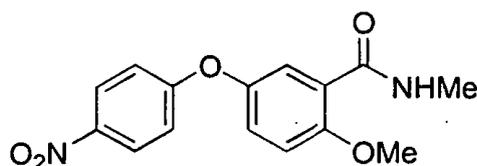
15



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 la temp. ambiente durante una noche y luego se calentó a la temp. de reflujo durante 4 h. La mezcla resultante se enfrió a la temp. ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua (50 ml) y la mezcla acuosa se hizo de carácter ácido con una solución de HCl 1 N. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se secó (sobre MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida para dar el 4-(3-carboxi-4-metoxifenoxi)-1-nitrobenceno (1,04 g).

20



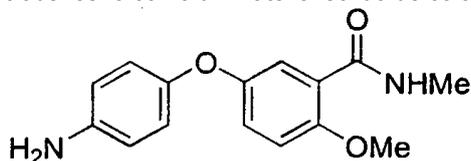
25

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

A una solución de 4-(3-carboxi-4-metoxifenoxi)-1-nitrobenceno (0,50 g, 1,75 mmol) en CH₂Cl₂ (12 ml) se le añadió SOCl₂ (0,64 ml, 8,77 mmol) en porciones. La solución resultante fue calentada a la temp. de reflujo durante 18 h, enfriada a la temp. ambiente, y concentrada bajo presión reducida. Los resultantes materiales sólidos de color amarillo fueron disueltos en CH₂Cl₂ (3 ml) y luego la resultante solución se trató con una solución de metilamina (2,0 M en THF, 3,5 ml, 7,02 mmol) en porciones (PRECAUCIÓN: hay desprendimiento de un gas), y se agitó a la temp. ambiente durante 4 h. La mezcla resultante se trató con una solución 1 N de NaOH y luego se extrajo con CH₂Cl₂ (25 ml). La capa orgánica se secó (sobre Na₂SO₄) y se concentró bajo presión reducida para dar el 4-(3-(N-metilcarbamoil)-4-metoxifenoxi)-1-nitrobenceno como un material sólido de color amarillo (0,50 g, 95 %).

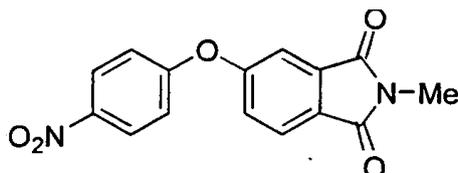
30

35

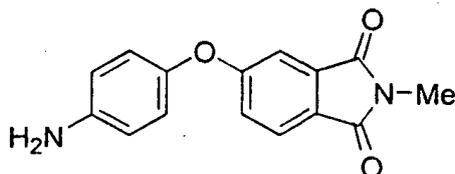


Etapa 4. 4-(3-(*N*-metilcarbamoil)-4-metoxifenoxi)anilina:

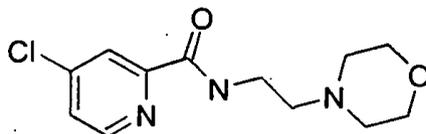
Una suspensión de 4-(3-(*N*-metilcarbamoil)-4-metoxifenoxi)-1-nitrobenceno (0,78 g, 2,60 mmol) y de 10 % de Pd/C (0,20 g) en EtOH (55 ml) se agitó bajo 1 atm de H₂ (globo) durante 2,5 d, y luego se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La solución resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar la 4-(3-(*N*-metilcarbamoil)-4-metoxifenoxi)anilina como un material sólido de color blancuzco (0,68 g, 96 %): TLC (con una mezcla de 0,1 % de Et₃N y de 99,9 % de EtOAc) R_f 0,36.

A9. Método general para la preparación de anilinas que contienen ω-alquilftalimida. Síntesis de la 5-(4-aminofenoxi)-2-metilisoindolina-1,3-diona**10 Etapa 1. Síntesis de la 5-(4-nitrofenoxi)-2-metilisoindolina-1,3-diona:**

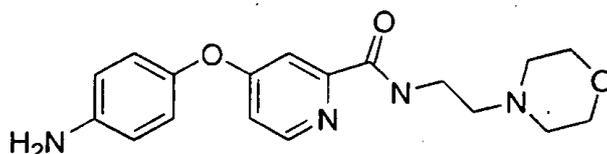
Una suspensión de 5-(4-nitrofenoxi)isoindolina-1,3-diona (A3 etapa 2; 1,0 g, 3,52 mmol) y de NaH (0,13 g, 5,27 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a la temp. ambiente durante 1 h, luego se trató con yoduro de metilo (0,3 ml, 4,57 mmol). La mezcla resultante se agitó a la temp. ambiente durante una noche, luego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

**Etapa 2. Síntesis de 5-(4-aminofenoxi)-2-metilisoindolina-1,3-diona:**

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

A10. Método general para la síntesis de ω-carbamoilaril anilinas mediante reacción de compuestos precursores de ω-alcoxicarbonilarilo con aminas. Síntesis de la 4-(2-(*N*-2-morfolin-4-iletil)carbamoil)-piridiloxi)anilina**30 Etapa 1. Síntesis de la 4-cloro-2-(*N*-(2-morfolin-4-iletil)carbamoil)piridina**

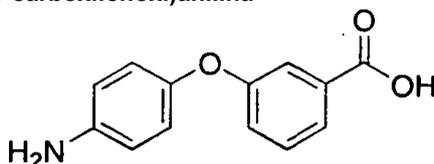
A una solución de la sal de HCl de 4-cloropiridina-2-carboxilato de metilo (Método A2, Etapa 2; 1,01 g, 4,86 mmol) en THF (20 ml) se le añadió 4-(2-aminoetil)morfolina (2,55 ml, 19,4 mmol) gota a gota y la solución resultante se calentó a la temp. de reflujo durante 20 h, se enfrió a la temp. ambiente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



Etapa 2. Síntesis de la 4-(2-(N-(2-morfolin-4-iletil)carbamoil)piridiloxi)anilina

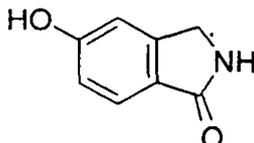
5 Una solución de 4-aminofenol (0,49 g, 4,52 mmol) y *tert.*-butóxido de potasio (0,53 g, 4,75 mol) en DMF (8 ml) se agitó a la temp. ambiente durante 2 h, y luego se trató consecutivamente con 4-cloro-2-(N-(2-morfolin-4-iletil)carbamoil)piridina (1,22 g, 4,52 mmol) y con K₂CO₃ (0,31 g, 2,26 mmol): La mezcla resultante se calentó a 75 °C durante una noche, se enfrió a la temp. ambiente y se separó entre EtOAc (25 ml) y una solución saturada de NaCl (25 ml). La capa acuosa fue extraída de retorno con EtOAc (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl (3 x 25 ml) y se concentraron bajo presión reducida. Los resultantes materiales sólidos de color pardo se purificaron por cromatografía en columna (58 g; con un gradiente de desde 100 % de EtOAc hasta una mezcla de 25 % de MeOH y de 75 % de EtOAc) para proporcionar la 4-(2-(N-(2-morfolin-4-iletil)carbamoil)piridiloxi)anilina (1,0 g, 65 %): TLC (con una mezcla de 10 % de MeOH y de 90 % de EtOAc) R_f 0,32.

**A11. Método general para la reducción de nitroarenos para dar arilaminas.
Síntesis de la 4-(3-carboxifenoxi)anilina**



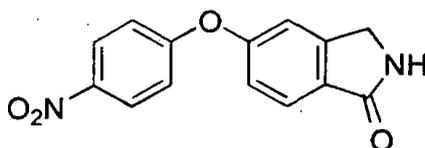
15 Una suspensión de 4-(3-carboxifenoxi)-1-nitrobenceno (5,38 g, 20,7 mmol) y de 10 % de Pd/C (0,50 g) en MeOH (120 ml) se agitó bajo una atmósfera de H₂ (globo) durante 2 d. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite®, luego se concentró bajo presión reducida para proporcionar la 4-(3-carboxifenoxi)anilina como un material sólido de color pardo (2,26 g, 48%): TLC (con una mezcla de 10 % de MeOH y de 90 % de EtOAc) R_f 0,44 (siembra en placas).

**A12. Método general para la síntesis de anilinas que contienen isoindolinona.
Síntesis de la 4-(1-oxoindolin-5-iloxi)anilina.**



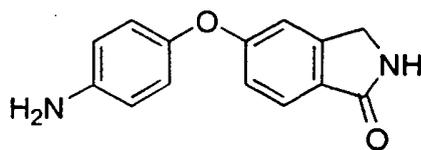
Etapa 1. Síntesis de la 5-hidroxi-indolin-1-ona

25 A una solución de 5-hidroxi-1H-indolin-1-ona (19,8 g, 121 mmol) en AcOH (500 ml) se le añadió lentamente un polvo fino de zinc (47,6 g, 729 mmol) en porciones, luego la mezcla se calentó a la temp. de reflujo durante 40 min., se filtró en caliente, y se concentró bajo presión reducida. La reacción se repitió a la misma escala y los residuos oleosos combinados se purificaron por cromatografía en columna (en 1,1 kg de SiO₂; con un gradiente de mezclas de desde 60 % de EtOAc a 40 % de hexano hasta 25 % de MeOH y 75 % de EtOAc) para dar la 5-hidroxiisoindolin-1-ona (3,77 g): TLC (con 100 % de EtOAc) R_f 0,17; HPLC ES-MS *m/z* 150 ((M+H)⁺).



Etapa 2. Síntesis del 4-(1-isoindolinon-5-iloxi)-1-nitrobenceno

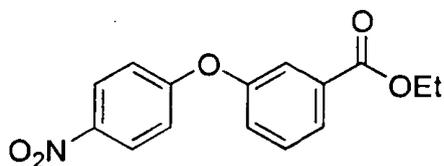
35 A una suspensión de NaH (0,39 g, 16,1 mmol) en DMF a 0 °C se le añadió 5-hidroxi-isoindolin-1-ona (2,0 g, 13,4 mmol) en porciones. La suspensión resultante se dejó calentar hasta la temp. ambiente, y se agitó durante 45 min., luego se añadió 4-fluoro-1-nitrobenceno y seguidamente la mezcla se calentó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



Etapa 3. Síntesis de la 4-(1-oxoisindolin-5-iloxi)anilina

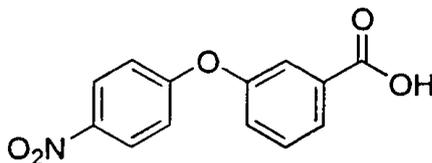
Una suspensión de 4-(1-isoindolinon-5-iloxi)-1-nitrobenzoceno (2,12 g, 7,8 mmol) y de 10 % de Pd/C (0,20 g) en EtOH (50 ml) se agitó bajo una atmósfera de H₂ (globo) durante 4 h, y luego se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El material filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar la 4-(1-oxoisindolin-5-iloxi)anilina como un material sólido de color amarillo oscuro: TLC (con 100 % de EtOAc) R_f 0,15.

A13. Método general para la síntesis de ω-carbamoil anilinas a través de la formación de una amida mediada por EDCI seguida por una reducción del nitroareno. Síntesis de la 4-(3-N metilcarbamoil-fenoxi)anilina.



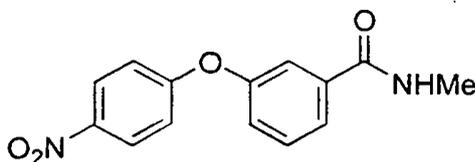
Etapa 1. Síntesis del 4-(3-etoxicarbonilfenoxi)-1-nitrobenzoceno

Una mezcla de 4-fluoro-1-nitrobenzoceno (16 ml, 150 mmol), de 3-hidroxibenzoato de etilo (25 g, 150 mmol) y de K₂CO₃ (41 g, 300 mmol) en DMF (125 ml) se calentó a la temp. de reflujo durante una noche, se enfrió a la temp. 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 consecutivamente con agua (3 x 100 ml) y con una solución saturada de NaCl (2 x 100 ml), se secaron (sobre Na₂SO₄) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (con una mezcla de 10 % de EtOAc y de 90 % de hexano) para proporcionar el 4-(3-etoxicarbonilfenoxi)-1-nitrobenzoceno como un aceite (38 g).



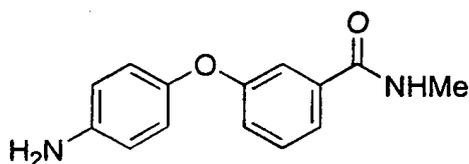
Etapa 2. Síntesis del 4-(3-carboxifenoxi)-1-nitrobenzoceno

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



Etapa 3. Síntesis del 4-(3-(N-metilcarbamoil)fenoxi)-1-nitrobenzoceno

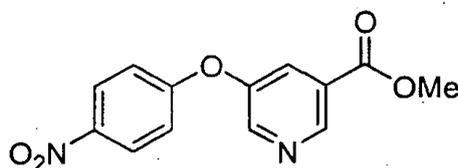
Una mezcla de 4-(3-carboxifenoxi)-1-nitrobenzoceno (3,72 g, 14,4 mmol), de EDCI-HCl (3,63 g, 18,6 mmol), de N-metil-morfolina (1,6 ml, 14,5 mmol) y de metilamina (2,0 M en THF; 8 ml, 16 mmol) en CH₂Cl₂ (45 ml) se agitó a la temp. ambiente durante 3 d, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo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



Etap 4. Síntesis de la 4-(3-(N-metilcarbamóil)fenoxi)anilina

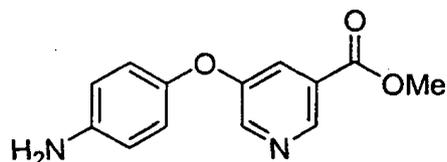
5 Una suspensión de 4-(3-(N-metilcarbamóil)fenoxi)-1-nitrobenceno (1,89 g, 6,95 mmol) y de 5 % de Pd/C (0,24 g) en EtOAc (20 ml) se agitó bajo una atmósfera de H₂ (globo) durante una noche. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se concentró bajo presión reducida. El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

10 **A14. Método general para la síntesis de ω-carbamóil anilinas s través de la formación de una amida mediada por EDCI seguida por una reducción del nitroareno. Síntesis de la 4-(3-(5-metilcarbamóil)piridiloxi)anilina**



15 **Etap 1. Síntesis del 4-(3-(5-metoxicarbonil)piridiloxi)-1-nitrobenceno**

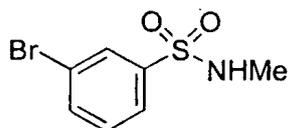
A una suspensión de NaH (0,63 g, 26,1 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió una solución de 5-hidroxicotinato de metilo (2,0 g, 13,1 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla resultante se añadió a una solución de 4-fluoronitrobenceno (1,4 ml, 13,1 mmol) en DMF (10 ml) y la mezcla resultante se calentó a 70 °C durante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



25 **Etap 2. Síntesis de la 4-(3-(5-metoxicarbonil)piridiloxi)anilina**

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

A15. Síntesis de una anilina a través de una nitración electrófila seguida por una reducción. Síntesis de la 4-(3-metilsulfamoílfenoxi)anilina

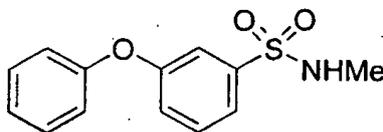


35

Etap 1. Síntesis de la N-metil-3-bromobencenosulfonamida

A una solución del cloruro de 3-bromobencenosulfonilo (2,5 g, 11,2 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C se le añadió metilamina (2,0 M en THF; 28 ml, 56 mmol). La solución resultante se dejó calentar a la temp. ambiente y se agitó a la temp. ambiente durante una noche. La mezcla resultante se separó entre EtOAc (25 ml) y una solución 1 M de

HCl (25 ml). La fase acuosa fue extraída de retorno con EtOAc (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron consecutivamente con agua (2 x 25 ml) y con una solución saturada de NaCl (25 ml), se secaron (sobre MgSO₄) y se concentraron bajo presión reducida para dar la *N*-metil-3-bromobencenosulfonamida como un material sólido de color blanco (2,8 g, 99 %).

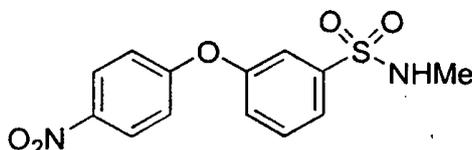


5

Etapa 2. Síntesis del 4-(3-(*N*-metilsulfamoil)feniloxi)benceno

A una suspensión de benceno (1,9 g, 20 mmol), de K₂CO₃ (6,0 g, 40 mmol), y de CuI (4 g, 20 mmol) en DMF (25 ml) se le añadió *N*-metil-3-bromobencenosulfonamida (2,5 g, 10 mmol), y la mezcla resultante se agitó a la temp. de reflujo durante una noche, se enfrió a la temp. ambiente y se separó entre EtOAc (50 ml) y una solución 1 N de HCl (50 ml). La capa acuosa fue extraída de retorno con EtOAc (2 x 50 ml) y con una solución saturada de NaCl (50 ml), secada (sobre MgSO₄), y concentrada bajo presión reducida. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna (con una mezcla de 30 % de EtOAc y de 70 % de hexano) para dar el 4-(3-(*N*-metilsulfamoil)-feniloxi)benceno (0,30 g).

10

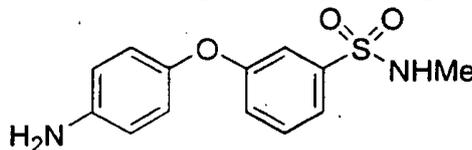


15

Etapa 3. Síntesis del 4-(3-(*N*-metilsulfamoil)feniloxi)-1-nitrobenceno

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

20



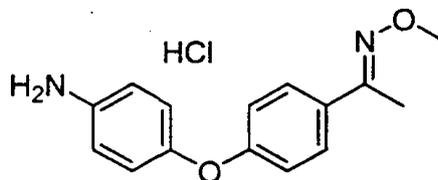
25

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

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

30

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

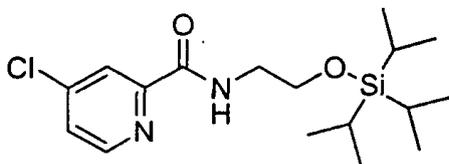


A una suspensión de la sal de HCl de 4-(4-(1-(*N*-metoxi)iminoetil)fenoxianilina (preparada de una manera análoga a la del Método A13, Etapa 4; 1,0 g, 3,89 mmol) en una mezcla de EtOH (10 ml) y de piridina (1,0 ml) se le añadió la sal de HCl de *O*-metil-hidroxilamina (0,65 g, 7,78 mmol, 2,0 equiv.). La solución resultante se calentó a la temp. de reflujo durante 30 min, se enfrió a la temp. ambiente y se concentró bajo presión reducida. Los materiales sólidos resultantes se trituraron con agua (10 ml) y se lavaron con agua para dar la sal de HCl de 4-(4-(1-(*N*-metoxi)iminoetil)fenoxianilina como un material sólido de color amarillo (0,85 g): TLC (con una mezcla de 50 % de EtOAc y de 50 % de éter de petróleo) R_f 0,78; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 3,90 (s, 3H), 5,70 (s, 3H); HPLC-MS *m/z* 257 ((M+H)⁺),

35

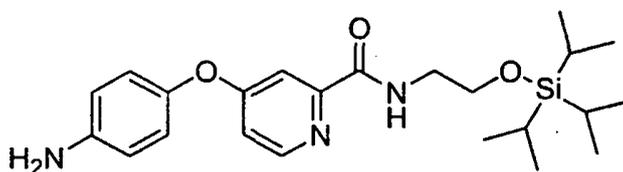
40

A17. Síntesis de *N*-(ω -sililoxialquil)amidas. Síntesis de la 4-(4-(2-(*N*-2-triisopropilsililoxi)etilcarbamoil)piridiloxianilina.



Etapa 1. 4-Cloro-*N*-(2-triisopropilsililoxi)etilpiridina-2-carboxamida

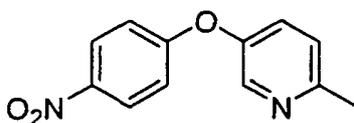
5 A una solución de 4-cloro-*N*-(2-hidroxi)etilpiridina-2-carboxamida (preparada de una manera análoga a la del Método A2, Etapa 3b; 1,5 g, 7,4 mmol) en DMF anh (7 ml) se le añadieron cloruro de triisopropilsililo (1,59 g, 8,2 mmol, 1,1 equiv.) e imidazol (1,12 g, 16,4 mmol, 2,2 equiv.). La resultante solución de color amarillo se agitó durante 3 h a la temp. ambiente, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se separó entre agua (10 ml) y EtOAc (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sobre MgSO₄) y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar la 4-cloro-2-(*N*-2-triisopropilsililoxi)etilpiridinacarboxamida como un aceite de color anaranjado (2,32 g, 88 %). Este material se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional



Etapa 2. 4-(4-(2-(*N*-2-Triisopropilsililoxi)etilcarbamoil)piridiloxianilina

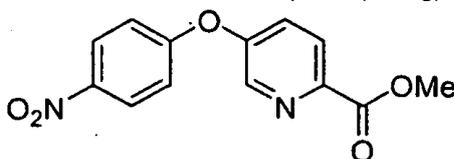
15 A una solución de 4-hidroxianilina (0,70 g, 6,0 mmol) en DMF anh (8 ml) se le añadió *tert*.-butóxido de potasio (0,67 g, 6,0 mmol, 1,0 equiv.) en una porción, causando una exotermia. Cuando esta mezcla se hubo enfriado a la temp. ambiente, se añadió una solución de 4-cloro-2-(*N*-2-triisopropilsililoxi)etilpiridinacarboxamida (2,32 g, 6 mmol, 1 equiv.) en DMF (4 ml) seguida por K₂CO₃ (0,42 g, 3,0 mmol, 0,50 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante una noche. Se añadió luego una porción adicional de *tert*.-butóxido de potasio (0,34 g, 3 mmol, 0,5 equiv.) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h adicionales. La mezcla se enfrió a 0 °C con un baño de hielo/agua, luego se añadió gota a gota lentamente agua (aproximadamente 1 ml). La capa orgánica se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl (20 ml), se secaron (sobre MgSO₄) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo oleoso de color pardo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂; con una mezcla de 30 % de EtOAc y de 70 % de éter de petróleo para proporcionar la 4-(4-(2-(*N*-2-triisopropilsililoxi)etilcarbamoil)piridiloxianilina como un aceite de color pardo claro transparente (0,99 g, 38 %).

A18. Síntesis de ésteres 2-piridinacarboxilatos a través de una oxidación de 2-metilpiridinas. Síntesis de la 4-(5-(2-metoxicarbonil)piridiloxi)-anilina.



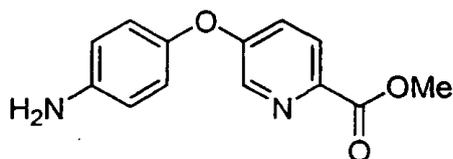
Etapa 1. 4-(5-(2-Metil)piridiloxi)-1-nitrobenceno.

30 Una mezcla de 5-hidroxi-2-metilpiridina (10,0 g, 91,6 mmol), de 1-fluoro-4-nitrobenceno (9,8 ml, 91,6 mmol, 1,0 equiv.) y de K₂CO₃ (25 g, 183 mmol, 2,0 equiv.) en DMF (100 ml) se calentó a la temp. de reflujo durante una noche. La mezcla resultante se enfrió a la temp. ambiente, se trató con agua (200 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron consecutivamente con agua (2 x 100 ml) y con una solución saturada de NaCl ((100 ml), se secaron (sobre MgSO₄) y se concentraron bajo presión reducida para dar el 4-(5-(2-metil)piridiloxi)-1-nitrobenceno como un material sólido de color pardo (12,3 g).

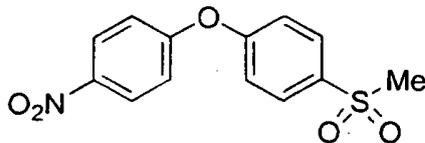


Etapa 2. Síntesis del 4-(5-(2-metoxicarbonil)piridiloxi)-1-nitrobenceno.

Una mezcla de 4-(5-(2-metil)piridiloxi)-1-nitrobenceno (1,70 g, 7,39 mmol) y de dióxido de selenio (2,50 g, 22,2 mmol, 3,0 equiv.) en piridina (20 ml) se calentó a la temp. de reflujo durante 5 h, y luego se enfrió a la temp. ambiente. La solución resultante se filtró, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (100 ml). La solución se trató con una solución concentrada de HCl (7 ml), y luego se calentó a la temp. de reflujo durante 3 h, se enfrió a la temp. ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se separó entre EtOAc (50 ml) y una solución 1 N de NaOH (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron consecutivamente con agua (2 x 50 ml) y con una solución saturada de NaCl (50 ml), se secaron (sobre MgSO₄) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (en SiO₂; con una mezcla de 50 % de EtOAc y de 50 % de hexano) para proporcionar el 4-(5-(2-metoxicarbonil)piridiloxi)-1-nitrobenceno (0,70 g).

**Etapa 3. Síntesis de la 4-(5-(2-metoxicarbonil)piridiloxi)anilina.**

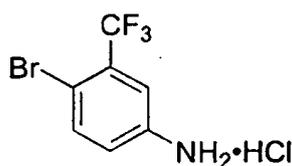
Una suspensión de 4-(5-(2-metoxicarbonil)piridiloxi)-1-nitrobenceno (0,50 g) y de 10 % de Pd/C (0,050 g) en una mezcla de EtOAc (20 ml) y de MeOH (5 ml) se colocó bajo una atmósfera de H₂ (globo) durante una noche. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite®, y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (en SiO₂; con una mezcla de 70 % de EtOAc y de 30 % de hexano) para dar la 4-(5-(2-metoxicarbonil)piridiloxi)anilina (0,40 g).

A19. Síntesis de ω-sulfonilfenil anilinas. Síntesis de 4-(4-metilsulfonilfeniloxi)anilina.**Etapa 1. 4-(4-Metilsulfonilfenoxi)-1-nitrobenceno:**

A una solución de 4-(4-metiltiofenoxi)-1-nitrobenceno (2,0 g, 7,7 mmol) en CH₂Cl₂ (75 ml) a 0 °C se le añadió lentamente *m*-CPBA (57-86 %, 4,0 g), y la mezcla de reacción se agitó a la temp. ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se trató con una solución 1 N de NaOH (25 ml). La capa orgánica se lavó consecutivamente con una solución 1 N de NaOH (25 ml), con agua (25 ml) y con una solución saturada de NaCl (25 ml), se secó (sobre MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida para dar el 4-(4-metilsulfonilfenoxi)-1-nitrobenceno como un material sólido (2,1 g).

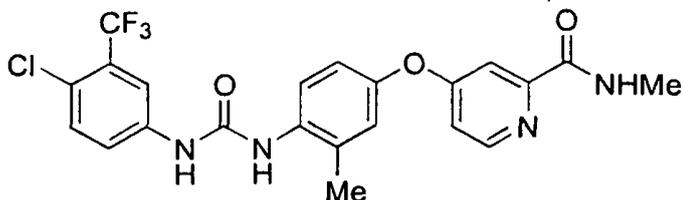
Etapa 2. 4-(4-Metilsulfonilfenoxi)-1-anilina:

El 4-(4-metilsulfonilfenoxi)-1-nitrobenceno se redujo para dar la anilina de una manera análoga a la que se describe en el Método A18, Etapa 3.

B1. Síntesis de compuestos precursores de ureas**B1. Método general para la síntesis de isocianatos a partir de anilinas usando el CDI. Síntesis de 4-bromo-3-(trifluorometil)fenil isocianato****Etapa 1. Síntesis de la sal de HCl de 4-bromo-3-(trifluorometil)anilina**

A una solución de 4-bromo-3-(trifluorometil)anilina (64 g, 267 mmol) en Et₂O (500 ml) se le añadió gota a gota una solución de HCl (1 M en Et₂O; 300 ml) y la mezcla resultante se agitó a la temp. ambiente durante 16 h. El resultante material precipitado de color blanco rosáceo se retiró por filtración y se lavó con Et₂O (50 ml) para proporcionar la sal de HCl de 4-bromo-3-(trifluorometil)anilina (73 g, 98 %).

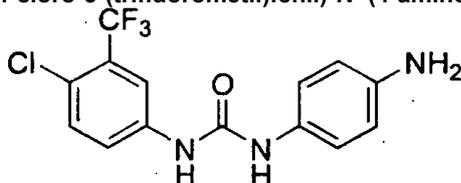
C1c. Método general para la síntesis de ureas por reacción de un isocianato con una anilina. Síntesis de la *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(2-metil-4-(2-(*N*-metilcarbamóil)-(4-piridiloxi))-fenil) urea



Una solución de 2-metil-4-(2-(*N*-metilcarbamóil)(4-piridiloxi)anilina (Método A5; 0,11 g, 0,45 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se trató con Et_3N (0,16 ml) y con 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil isocianato (0,10 g, 0,45 mmol). La resultante solución de color pardo se agitó a la temp. ambiente durante 6 d, luego se trató con agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo de retorno con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sobre MgSO_4) y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar la *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(2-metil-4-(2-(*N*-metilcarbamóil)-(4-piridiloxi))-fenil) urea como un aceite de color pardo (0,11 g, 0,22 mmol):

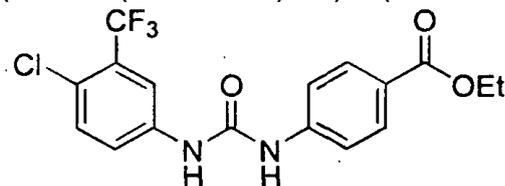
^1H RMN (DMSO-d_6) δ 2,27 (s, 3H), 2,77 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 7,03 (dd, $J = 8,5, 2,6$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 5,5, 2,6$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,62 (d aparente, $J = 2,6$ Hz, 2H), 7,84 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,17 (s, 1H); 8,50 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,78 (q, $J = 5,2$, 1H), 9,52 (s, 1H); HPLC ES-MS m/z 479 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

C1d. Método general para la síntesis de ureas por reacción de un isocianato con una anilina. Síntesis de la *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-aminofenil) urea



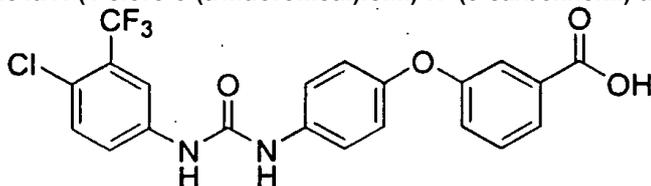
A una solución de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil isocianato (2,27 g, 10,3 mmol) en CH_2Cl_2 (308 ml) se le añadió *p*-fenilendiamina (3,32 g, 30,7 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a la temp. ambiente durante 1 h, se trató con CH_2Cl_2 (100 ml), y se concentró bajo presión reducida.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

C1e. Método general para la síntesis de ureas por reacción de un isocianato con una anilina. Síntesis de la *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-etoxicarbonilfenil) urea



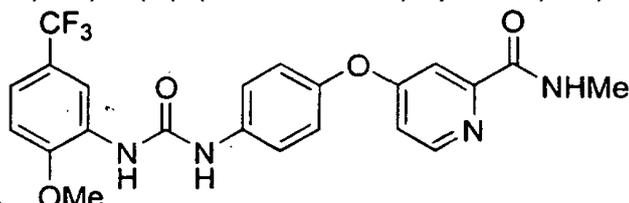
A una solución de 4-isocianatobenzoato de etilo (3,14 g, 16,4 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) se le añadió 4-cloro-3-(trifluorometil)anilina (3,21 g, 16,4 mmol), y la solución se agitó a la temp. ambiente durante una noche. La suspensión resultante se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml) y se filtró para proporcionar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

C1f. Método general para la síntesis de ureas por reacción de un isocianato con una anilina. Síntesis de la *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(3-carboxifenil) urea



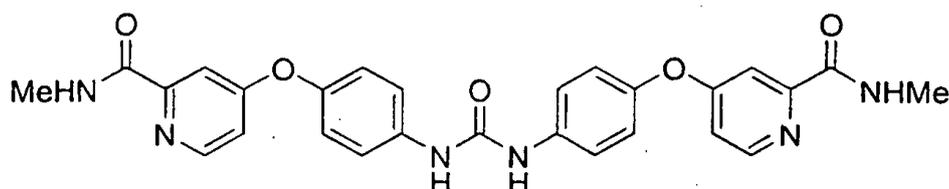
A una solución de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil isocianato (1,21 g, 5,46 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml) se le añadió 4-(3-carboxifenoxi)anilina (Método A11; 0,81 g, 5,76 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la temp. ambiente durante una noche, luego se trató con MeOH (8 ml), y se agitó durante 2 h adicionales. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. Los resultantes materiales sólidos de color pardo se trituran con una solución en EtOAc y hexano 1:1 para dar la *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(3-carboxifenil) urea como un material sólido de color blancuzco (1,21 g, 76 %),

C2a. Método general para la síntesis de ureas por reacción de una anilina con el *N,N'*-carbonil diimidazol seguido por la adición de una segunda anilina. Síntesis de la *N*-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil) urea



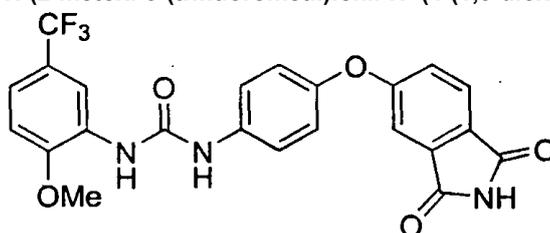
A una solución de 2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina (0,15 g) en CH₂Cl₂ anh (15 ml) at 0 °C se le añadió CDI (0,13 g). La resultante solución se permitió calentar a la temp. ambiente durante 1 h, se agitó a la temp. ambiente durante 16 h, luego se trató con 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina (0,18 g). La resultante solución de color amarillo se agitó a la temp. ambiente durante 72 h, luego se trató con H₂O (125 ml). La resultante mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de NaCl (100 ml), se secaron (sobre MgSO₄) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se trituro (con una mezcla de 90 % de EtOAc y de 10 % de hexano). Los resultantes materiales sólidos de color blanco se recogieron por filtración y se lavaron con EtOAc. El material filtrado se concentró bajo presión reducida y el aceite residual se purificó por cromatografía en columna (con un gradiente de mezclas desde de 33 % de EtOAc y de 67 % de hexano hasta de 50 % de EtOAc y de 50 % de hexano hasta 100 % de EtOAc) para dar la *N*-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil) urea como un material sólido de color tostado claro (0,098 g, 30 %): TLC (100 % de EtOAc) R_f 0,62; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,76 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 3,96 (s, 3H), 7,1-7,6 y 8,4-8,6 (m, 11H), 8,75 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 9,55 (s, 1 H); FAB-MS m/z 461 ((M+H)⁺),

C2b. Método general para la síntesis de ureas por reacción de una anilina con el *N,N'*-carbonil diimidazol, seguido por la adición de una segunda anilina. Ureas simétricas como productos secundarios de un proceso de reacción con el *N,N'*-carbonil diimidazol. Síntesis de la bis(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil) urea



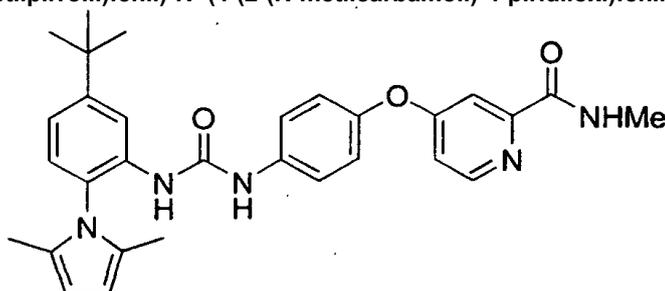
A una solución en agitación de 3-amino-2-metoxiquinolona (0,14 g) en CH₂Cl₂ anh (15 ml) a 0 °C se le añadió CDI (0,13 g). La solución resultante se dejó calentar a la temp. ambiente durante 1 h, luego se agitó a la temp. ambiente durante 16 h. La resultante mezcla se trató con 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina (0,18 g). La resultante solución de color amarillo se agitó a temp. ambiente durante 72 h, y luego se trató con agua (125 ml). La resultante mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl (100 ml), se secaron (sobre MgSO₄) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se trituro (con una mezcla de 90 % de EtOAc y de 10 % de hexano). Los resultantes materiales sólidos de color blanco se recogieron por filtración y se lavaron con EtOAc para dar la bis(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil) urea (0,081 g, 44 %): TLC (con 100 % de EtOAc) R_f 0,50; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,76 (d, J = 5,1 Hz, 6H), 7,1-7,6 (m, 12H), 8,48 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,86 (s, 2H); HPLC ES-MS m/z 513 ((M+H)⁺),

C2c. Método general para la síntesis de ureas por reacción de un isocianato con una anilina. Síntesis de la *N*-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(1,3-dioxisoindolin-5-iloxi)fenil) urea



5 A una solución en agitación de 2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil isocianato (0,10 g, 0,47 mmol) en CH₂Cl₂ (1,5 ml) se le añadió 5-(4-aminofenoxi)isindolina-1,3-diona (Método A3, Etapa 3; 0,12 g, 0,47 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó durante 12 h, luego se trató con CH₂Cl₂ (10 ml) y con MeOH (5 ml). La resultante mezcla se lavó consecutivamente con una solución 1 N de HCl (15 ml) y con una solución saturada de NaCl (15 ml), se secó (sobre MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar la *N*-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(1,3-dioxoisindolin-5-iloxi)fenil) urea como un material sólido de color blanco (0,2 g, 96 %): TLC (con una mezcla de 70 % de EtOAc y de 30 % de hexano) R_f 0,50; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 3,95 (s, 3H), 7,31-7,10 (m, 6H), 7,57 (d, J = 9,3Hz, 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 %),

C2d. Método general para la síntesis de ureas por reacción de una anilina con el *N,N'*-carbonil diimidazol seguida por la adición de una segunda anilina. Síntesis de la *N*-(5-(*tert*-butil)-2-(2,5-dimetilpirrolil)fenil)-*N'*-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil) urea

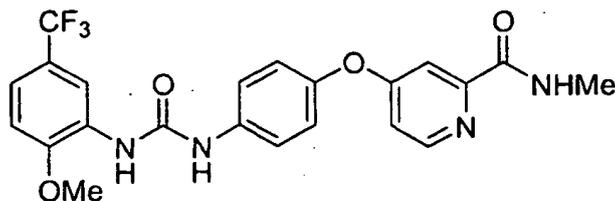


10 A una solución en agitación de CDI (0,21 g, 1,30 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadió 5-(*tert*-butil)-2-(2,5-dimetilpirrolil)anilina (Método A4, Etapa 2; 0,30 g, 1,24 mmol) en una sola porción. La mezcla resultante se agitó a la temp. ambiente durante 4 h, luego se añadió en una sola porción 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina (0,065 g, 0,267 mmol). La mezcla resultante se calentó a 36 °C durante una noche, luego se enfrió a la temp. ambiente y se diluyó con EtOAc (5 ml). La mezcla resultante se lavó consecutivamente con agua (15 ml) y con una solución 1 N de HCl (15 ml), se secó (sobre MgSO₄), y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (50 g) para proporcionar la *N*-(5-(*tert*-butil)-2-(2,5-dimetilpirrolil)fenil)-*N'*-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil) urea como un material sólido de color amarillento (0,033 g, 24 %): TLC (con una mezcla de 40 % de EtOAc y de 60 % de hexano) R_f 0,24; ¹H RMN (acetona-d₆) δ 1,37 (s, 9H), 1,89 (s, 6H), 2,89 (d, J = 4,8Hz, 3H), 5,83 (s, 2H), 6,87-7,20 (m, 6H), 7,17 (dd, 1H), 7,51-7,58 (m, 3H), 8,43 (d, J = 5,4Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,1Hz, 1H), 8,80 (s ancho, 1H); HPLC ES-MS 512 ((M+H)⁺, 100 %),

C3. Método combinatorio para la síntesis de difenil ureas usando trifosgeno

25 Una de las anilinas que se había de acoplar se disolvió en dicloroetano (0,10 M). Esta solución se añadió a un vial con una capacidad de 8 ml (0,5 ml) que contenía dicloroetano (1 ml). A esto se le añadió una solución de carbonato de bis(triclorometilo) (0,12 M en dicloroetano, 0,2 ml, 0,4 equiv.), seguida por diisopropiletilamina (0,35 M en dicloroetano, 0,2 ml, 1,2 equiv.). El vial fue tapado y cerrado por calor a 80 °C durante 5 h, luego se dejó enfriar a la temp. ambiente durante aproximadamente 10 h. Se añadió la segunda anilina (0,10 M en dicloroetano, 0,5 ml, 1,0 equiv.), seguida por diisopropiletilamina (0,35 M en dicloroetano, 0,2 ml, 1,2 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 4 h, se enfrió a la temp. ambiente y se trató con MeOH (0,5 ml). La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida y los productos purificaron por una HPLC de fase inversa.

C4. Método general para la síntesis de ureas por reacción de una anilina con el fosgeno, seguida por la adición de una segunda anilina. Síntesis de la *N*-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil) urea

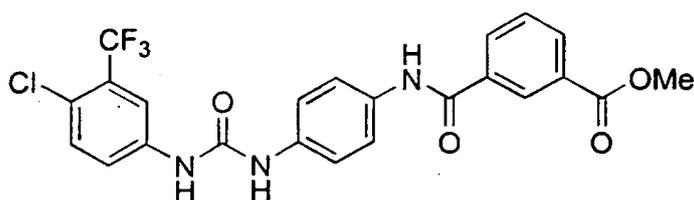


35 A una solución en agitación de fosgeno (1,9 M en tolueno; 2,07 ml, 0,21 g, 1,30 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) at 0 °C se le añadió piridina anh (0,32 ml) seguida por 2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina (0,75 g). La solución de color amarillo se dejó calentar a la temp. ambiente, durante lo cual se formó un material precipitado. La mezcla de color amarillo se agitó durante 1 h, y luego se concentró bajo presión reducida. Los materiales sólidos resultantes se trataron con tolueno anh (20 ml) seguido por con 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina (preparada tal como se ha descrito en

el Método A2; 0,30 g) y la suspensión resultante se calentó a 80 °C durante 20 h, luego se dejó enfriar a la temp. ambiente. La resultante mezcla se diluyó con agua (100 ml), y luego se convirtió a carácter básico con una solución saturada de NaHCO₃ (2-3 ml). La solución de carácter básico se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Las capas orgánicas se lavaron por separado con una solución saturada de NaCl, se combinaron, se secaron (sobre MgSO₄), y se concentraron bajo presión reducida. El resultante residuo de color pardo rosáceo se disolvió en MeOH y se absorbió sobre SiO₂ (100 g). Una cromatografía en columna (en 300 g de SiO₂; con un gradiente de mezclas desde de 1 % de Et₃N, de 33 % de EtOAc y de 66 % de hexano hasta de 1 % de Et₃N y de 99 % de EtOAc hasta de 1 % de Et₃N, de 20 % de MeOH y de 79 % de EtOAc) seguida por una concentración bajo presión reducida a 45 °C proporcionaron una solución en EtOAc concentrada caliente, que se trató con hexano (10 ml) para formar lentamente cristales de la *N*-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil) urea (0,44 g); TLC (con una mezcla de 1 % de Et₃N y de 99 % de EtOAc) R_f 0,40.

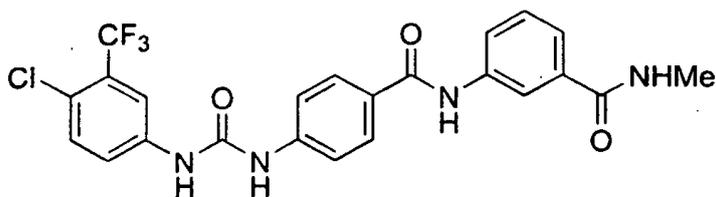
D. Interconversión de ureas

D1a. Conversión de ω-aminofenil ureas en ω-(aróilamino)fenil ureas. Síntesis de la *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(3-metoxicarbonilfenil)carboxiaminofenil) urea



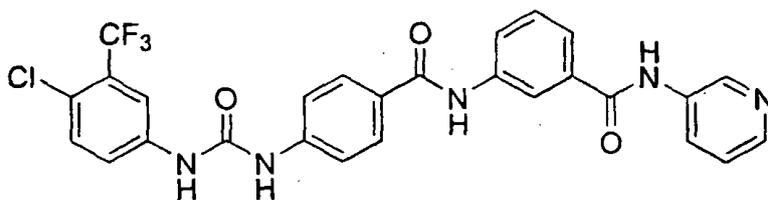
A una solución de *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-aminofenil) urea (Método C1d; 0,050 g, 1,52 mmol), de isoftalato de *mono*-metilo (0,25 g, 1,38 mmol), de HOBT·H₂O (0,41 g, 3,03 mmol) y de *N*-metil-morfolina (0,33 ml, 3,03 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió EDCI·HCl (0,29 g, 1,52 mmol).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

D1b. Conversión de ω-carboxifenil ureas en ω-(arilcarbamoil)fenil ureas. Síntesis de la *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(3-metilcarbamoilfenil)carbamoilfenil) urea



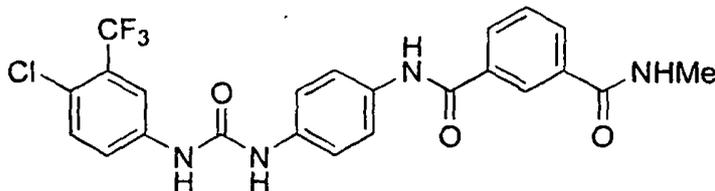
A una solución de *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(3-metilcarbamoilfenil) carboxiaminofenil) urea (0,14 g, 0,48 mmol), de 3-metilcarbamoilanilina (0,080 g, 0,53 mmol), de HOBT·H₂O (0,14 g, 1,07 mmol) y de *N*-metil-morfolina (0,5 ml, 1,07 mmol) en DMF (3 ml) a 0 °C se le añadió EDCI·HCl (0,10 g, 0,53 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a la temp. ambiente y se agitó durante una noche. La resultante mezcla fue tratada con agua (10 ml), y extraída con EtOAc (25 ml). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. Los resultantes materiales sólidos de color amarillo se disolvieron en EtOAc (3 ml) y luego se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice (17 g, gradiente de mezclas de desde 70 % de EtOAc y 30 % de hexano hasta de 10 % de MeOH y 90 % de EtOAc) para dar la *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(3-metilcarbamoilfenil)carbamoilfenil) urea (0,097 g, 41 %): p.f. 225-229; TLC (con 100 % de EtOAc) R_f 0,23,

D1c. Enfoque combinatorio para la conversión de ω-carboxifenil ureas en ω-(arilcarbamoil)fenil ureas. Síntesis de la *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(*N*-(3-(*N*-(3-piridil)carbamoil)-fenil)carbamoil)fenil) urea



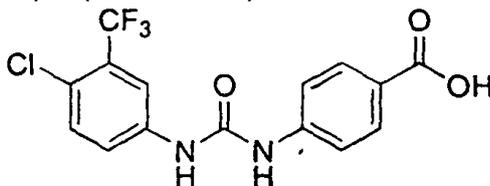
Una mezcla de *N*-(4-cloro-3-((trifluorometil)fenil)-*N'*-(3-carboxifenil) urea (Método C1f; 0,030 g, 0,067 mmol) y de *N*-ciclohexil-*N'*-(metilpoliestireno)carbodiimida (55 mg) en 1,2-dicloroetano (1 ml) se trató con una solución de 3-aminopiridina en CH₂Cl₂ (1 M; 0,074 ml, 0,074 mmol). (En el caso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

D2. Conversión de ω-carboalcoxiaril ureas en ω-carbamoilaril ureas. Síntesis de la *N*-(4-cloro-3-((trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(3-metilcarbometoxifenil)carboxiaminofenil) urea



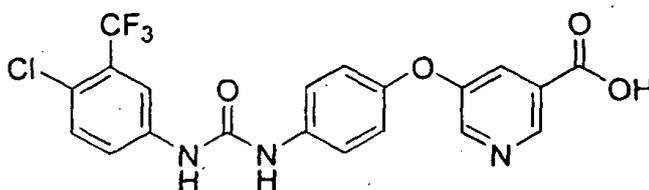
A una muestra de *N*-(4-cloro-3-((trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(3-carbometoxifenil)carboxiaminofenil) urea (0,17 g, 0,34 mmol) se le añadió metilamina (2 M en TF; 1 ml, 1,7 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la temp. ambiente durante una noche, luego se concentró bajo presión reducida para dar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

D3. Conversión de ω-carboalcoxiaril ureas en ω-carboxiaril ureas. Síntesis de la *N*-(4-cloro-3-((trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-carboxifenil) urea



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

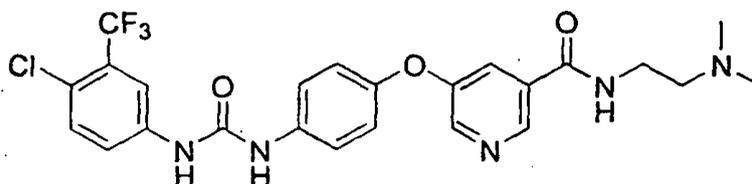
D4. Método general para la conversión de ω-alcoxi ésteres en ω-alkil amidas. Síntesis de la *N*-(4-cloro-3-((trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(3-(5-(2-dimetilaminoetil)carbamoil)piridil)oxifenil) urea



Etapa 1. Síntesis de la *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(3-(5-carboxipiridil) oxifenil) urea

La *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(3-(5-metoxicarbonilpiridil) oxifenil) urea se sintetizó a partir de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil isocianato y de 4-(3-(5-metoxicarbonilpiridil) oxianilina (Método A14, Etapa 2) de una manera

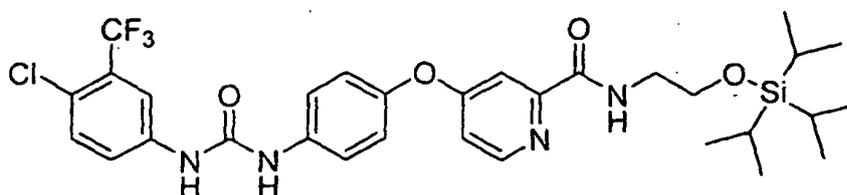
análoga a la del Método C1a. Una suspensión de *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-((4-(3-(5-metoxicarbonilpiridil)oxifenil) urea (0,26 g, 0,56 mmol) en MeOH (10 ml) se trató con una solución de KOH (0,14 g, 2,5 mmol) en agua (1 ml) y se agitó a la temp. ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se ajustó a un pH de 5 con una solución 1 N de HCl. El resultante material precipitado se retiró por filtración y se lavó con agua. Los materiales sólidos resultantes se disolvieron en EtOH (10 ml) y la solución resultante se concentró bajo presión reducida. El proceso de disolución en EtOH y de concentración se repitió dos veces para dar la *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-((4-(3-(5-carboxipiridil) oxifenil) urea (0,18 g, 71 %).



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

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

D5. Método general para la desprotección de *N*-(ω-sililoxialquil)amidas. Síntesis de la *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-4-(4-(2-(*N*-(2-hidroxi)etilcarbamoil)piridil)oxifenil) urea.



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

Se enumeran seguidamente unos compuestos enumerados en las Tablas siguientes, que han sido sintetizados de acuerdo con los procedimientos experimentales detallados que más arriba se han presentado:

Síntesis de compuestos ejemplificados

(véanse las Tablas para la caracterización de los compuestos)

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

Entrada 2: El 4-fluoro-1-nitrobenzoceno y la *p*-hidroxiacetofenona se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método A13, Etapa 1 para proporcionar el 4-(4-acetilfenoxi)-1-nitrobenzoceno. El 4-(4-Acetilfenoxi)-1-nitrobenzoceno se redujo de acuerdo con el Método A13, Etapa 4 para proporcionar la 4-(4-acetilfenoxi)anilina. De acuerdo con el Método C3, la 3-*terc*-butilanilina se hizo reaccionar con el carbonato de bis(triclorometilo) seguido por la 4-(4-acetilfenoxi)anilina para proporcionar la urea.

- Entrada 3: De acuerdo con el Método C2d, la 3-*terc.*-butil-anilina se trató con el CDI, seguido por la 4-(3-*N*-metilcarbamoil)-4-metoxifenoxi)anilina, que se había preparado de acuerdo con el Método A8, para proporcionar la urea.
- 5 Entrada 4: La 5-*terc.*-butil-2-metoxianilina se convirtió en el 5-*terc.*-butil-2-metoxifenil isocianato de acuerdo con el Método B1. La 4-(3-*N*-metilcarbamoilfenoxi)anilina, preparada de acuerdo con el Método A13, se hizo reaccionar con el isocianato de acuerdo con el Método C1a para proporcionar la urea.
- Entrada 5: De acuerdo con el Método C2d, la 5-*terc.*-butil-2-metoxianilina se hizo reaccionar con el CDI seguido por la 4-(3-*N*-metilcarbamoil)-4-metoxifenoxi)anilina, que se había preparado de acuerdo con el Método A8, para proporcionar la urea.
- 10 Entrada 6: La 5-(4-aminofenoxi)isoindolina-1,3-diona se preparó de acuerdo con el Método A3. De acuerdo con el Método 2d, la 5-*terc.*-butil-2-metoxianilina se hizo reaccionar con el CDI seguido por la 5-(4-aminofenoxi)isoindolina-1,3-diona para proporcionar la urea.
- Entrada 7: La 4-(1-oxoisoindolin-5-iloxi)anilina se sintetizó de acuerdo con el Método A12. De acuerdo con el Método 2d, la 5-*terc.*-butil-2-metoxianilina se hizo reaccionar con el CDI seguido por la 4-(1-oxoisoindolin-5-iloxi)anilina para proporcionar la urea.
- 15 Entrada 8: La 4-(3-*N*-metilcarbamoilfenoxi)anilina se sintetizó de acuerdo con el Método A13. De acuerdo con el Método C2a, la 2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina se hizo reaccionar con el CDI seguido por la 4-(3-*N*-metilcarbamoilfenoxi)anilina para proporcionar la urea.
- Entrada 9: La 4-hidroxiacetofenona se hizo reaccionar con la 2-cloro-5-nitropiridina para dar la 4-(4-acetilfenoxi)-5-nitropiridina de acuerdo con el Método A3, Etapa 2. De acuerdo con el Método A8, Etapa 4, la 4-(4-acetilfenoxi)-5-nitropiridina se redujo para dar la 4-(4-acetilfenoxi)-5-aminopiridina. La 2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina se convirtió en el 2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil isocianato de acuerdo con el Método B1. El isocianato se hizo reaccionar con la 4-(4-acetilfenoxi)-5-aminopiridina de acuerdo con el Método C1a para proporcionar la urea.
- 20 Entrada 10: El 4-fluoro-1-nitrobenceno y la *p*-hidroxiacetofenona se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método A13, Etapa 1 para proporcionar el 4-(4-acetilfenoxi)-1-nitrobenceno. El 4-(4-acetilfenoxi)-1-nitrobenceno se redujo de acuerdo con el Método A13, Etapa 4 para proporcionar la 4-(4-acetilfenoxi)anilina. De acuerdo con el Método C3, la 5-(trifluorometil)-2-metoxibutilanilina se hizo reaccionar con el carbonato de bis(triclorometilo) seguido por la 4-(4-acetilfenoxi)anilina para proporcionar la urea.
- 25 Entrada 11: La 4-cloro-*N*-metil-2-piridinacarboxamida, que se había sintetizado de acuerdo con el Método A2, Etapa 3a, se hizo reaccionar con el 3-aminofenol de acuerdo con el Método A2, Etapa 4 usando la DMAC en vez de la DMF para dar la 3-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina. De acuerdo con el Método C4, la 2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina se hizo reaccionar con el fosgeno seguido por la 3-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina para proporcionar la urea.
- 30 Entrada 12: La sal de HCl del cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo se hizo reaccionar con el amoníaco de acuerdo con el Método A2, Etapa 3b para dar la 4-cloro-2-piridinacarboxamida. La 4-cloro-2-piridinacarboxamida se hizo reaccionar con el 3-aminofenol de acuerdo con el Método A2, Etapa 4 usando la DMAC en vez de la DMF para dar la 3-(2-carbamoil-4-piridiloxi)anilina. De acuerdo con el Método C2a, la 2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina se hizo reaccionar con el fosgeno seguido por la 3-(2-carbamoil-4-piridiloxi)anilina para proporcionar la urea.
- 35 Entrada 13: La 4-cloro-*N*-metil-2-piridinacarboxamida se sintetizó de acuerdo con el Método A2, Etapa 3b. La 4-cloro-*N*-metil-2-piridinacarboxamida se hizo reaccionar con el 4-aminofenol de acuerdo con el Método A2, Etapa 4 usando la DMAC en vez de la DMF para dar la 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina. De acuerdo con el Método C2a, la 2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina se hizo reaccionar con el CDI seguido por la 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina para proporcionar la urea.
- 40 Entrada 14: La sal de HCl del cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo se hizo reaccionar con el amoníaco de acuerdo con el Método A2, Etapa 3b para dar la 4-cloro-2-piridinacarboxamida. La 4-cloro-2-piridinacarboxamida se hizo reaccionar con el 4-aminofenol de acuerdo con el Método A2, Etapa 4 usando la DMAC en vez de la DMF para dar la 4-(2-carbamoil-4-piridiloxi)anilina. De acuerdo con el Método C4, la 2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina se hizo reaccionar con el fosgeno seguido por la 4-(2-carbamoil-4-piridiloxi)anilina para proporcionar la urea.
- 45 Entrada 15: De acuerdo con el Método C2d, la 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina se hizo reaccionar con el CDI seguido por la 4-(3-*N*-metilcarbamoil)-4-metoxifenoxi)anilina, que se había preparado de acuerdo con el Método A8, para proporcionar la urea.
- 50

- Entrada 16: La 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-metilnilina se sintetizó de acuerdo con el Método A5. La 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina se convirtió en el 5-(trifluorometil)-2-metoxifenil isocianato de acuerdo con el Método B1. El isocianato se hizo reaccionar con la 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-metilnilina de acuerdo con el Método C1c para proporcionar la urea.
- 5 Entrada 17: La 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-cloroanilina se sintetizó de acuerdo con el Método A6. La 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina se convirtió en el 5-(trifluorometil)-2-metoxifenil isocianato de acuerdo con el Método B1. El 5-(trifluorometil)-2-metoxifenil isocianato se hizo reaccionar con la 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-cloroanilina de acuerdo con el Método C1a para proporcionar la urea.
- 10 Entrada 18: De acuerdo con el Método A2, Etapa 4, el 5-amino-2-metilfenol se hizo reaccionar con la 4-cloro-*N*-metil-2-piridinacarboxamida, que había sido sintetizada de acuerdo con el Método A2, Etapa 3b, para dar la 3-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-4-metilnilina. La 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina se convirtió en el 5-(trifluorometil)-2-metoxifenil isocianato de acuerdo con el Método B1. El 5-(trifluorometil)-2-metoxifenil isocianato se hizo reaccionar con la 3-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-4-metilnilina de acuerdo con el Método C1a para proporcionar la urea.
- 15 Entrada 19: El cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo se hizo reaccionar con la etilamina de acuerdo con el Método A2, Etapa 3b. La resultante 4-cloro-*N*-etil-2-piridinacarboxamida se hizo reaccionar con el 4-aminofenol de acuerdo con el Método A2, Etapa 4 para dar la 4-(2-(*N*-etilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina. La 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina se convirtió en el 5-(trifluorometil)-2-metoxifenil isocianato de acuerdo con el Método B1. El 5-(trifluorometil)-2-metoxifenil isocianato se hizo reaccionar con la 4-(2-(*N*-etilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina de acuerdo con el Método C1a para proporcionar la urea.
- 20 Entrada 20: De acuerdo con el Método A2, Etapa 4, el 4-amino-2-clorofenol se hizo reaccionar con la 4-cloro-*N*-metil-2-piridinacarboxamida, que había sido sintetizada de acuerdo con el Método A2, Etapa 3b, para dar la 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-3-cloroanilina. La 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina se convirtió en el 5-(trifluorometil)-2-metoxifenil isocianato de acuerdo con el Método B1. El 5-(trifluorometil)-2-metoxifenil isocianato se hizo reaccionar con la 4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-3-cloroanilina de acuerdo con el Método C1a para proporcionar la urea.
- 25 Entrada 21: El 4-(4-metiltiofenoxi)-1-nitrobenceno se oxidó de acuerdo con el Método A19, Etapa 1 para dar el 4-(4-metilsulfonilfenoxi)-1-nitrobenceno. El nitrobenceno fue reducido de acuerdo con el Método A19, Etapa 2 para dar la 4-(4-metilsulfonilfenoxi)-1-anilina. De acuerdo con el Método C1a, el 5-(trifluorometil)-2-metoxifenil isocianato se hizo reaccionar con la 4-(4-metilsulfonilfenoxi)-1-anilina para proporcionar la urea.
- 30 Entrada 22: El 4-(3-carbamoilfenoxi)-1-nitrobenceno se redujo para dar la 4-(3-carbamoilfenoxi)anilina de acuerdo con el Método A15, Etapa 4. De acuerdo con el Método C1a, el 5-(trifluorometil)-2-metoxifenil isocianato se hizo reaccionar con la 4-(3-carbamoilfenoxi)anilina para proporcionar la urea.
- 35 Entrada 23: La 5-(4-aminofenoxi)isoindolina-1,3-diona se sintetizó de acuerdo con el Método A3. La 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina se convirtió en el 5-(trifluorometil)-2-metoxifenil isocianato de acuerdo con el Método B1. El 5-(trifluorometil)-2-metoxifenil isocianato se hizo reaccionar con la 5-(4-aminofenoxi)isoindolina-1,3-diona de acuerdo con el Método C1a para proporcionar la urea.
- 40 Entrada 24: El cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo se hizo reaccionar con la dimetilamina de acuerdo con el Método A2, Etapa 3b. La resultante 4-cloro-*N,N*-dimetil-2-piridinacarboxamida se hizo reaccionar con el 4-aminofenol de acuerdo con el Método A2, Etapa 4 para dar la 4-(2-(*N,N*-dimetilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina. La 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina se convirtió en el 5-(trifluorometil)-2-metoxifenil isocianato de acuerdo con el Método B1. El 5-(trifluorometil)-2-metoxifenil isocianato se hizo reaccionar con la 4-(2-(*N,N*-dimetilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina de acuerdo con el Método C1a para proporcionar la urea.
- 45 Entrada 25: La 4-(1-oxoisoindolin-5-iloxi)anilina se sintetizó de acuerdo con el Método A12. La 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina se trató con el CDI, seguido por la 4-(1-oxoisoindolin-5-iloxi)anilina de acuerdo con el Método C2d para proporcionar la urea.
- 50 Entrada 26: La 4-hidroxiacetofenona se hizo reaccionar con el 4-fluoronitrobenceno de acuerdo con el Método A13, Etapa 1 para dar el 4-(4-acetilfenoxi)nitrobenceno. El nitrobenceno se redujo de acuerdo con el Método A13, Etapa 4 para proporcionar la 4-(4-acetilfenoxi)anilina, que se convirtió en la sal de HCl de 4-(4-(1-(*N*-metoxi)iminoetil)fenoxianilina de acuerdo con el Método A16. La 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina se convirtió en el 5-(trifluorometil)-2-metoxifenil isocianato de acuerdo con el Método B1. El 5-(trifluorometil)-2-metoxifenil isocianato se hizo reaccionar con la 4-(4-(1-(*N*-metoxi)iminoetil)fenoxianilina de acuerdo con el Método C1a para proporcionar la urea.
- Entrada 27: La 4-cloro-*N*-metilpiridinacarboxamida se sintetizó tal como se ha descrito en el Método A2, Etapa 3b. La cloropiridina se hizo reaccionar con el 4-aminotiofenol de acuerdo con el Método A2, Etapa 4, para dar la 4-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)fenil)io)anilina. La 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina se convirtió en el 5-(trifluorometil)-2-metoxifenil

isocianato de acuerdo con el Método B1. El 5-(trifluorometil)-2-metoxifenil isocianato se hizo reaccionar con la 4-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)feniltio)anilina de acuerdo con el Método C1a para proporcionar la urea.

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

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

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

20 Entrada 31: La 4-(3-(5-metoxicarbonil)piridiloxi)anilina se sintetizó de acuerdo con el Método A14. La 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina se convirtió en el 5-(trifluorometil)-2-metoxifenil isocianato de acuerdo con el Método B1. El 5-(trifluorometil)-2-metoxifenil isocianato se hizo reaccionar con la 4-(3-(5-metoxicarbonil)piridiloxi)anilina de acuerdo con el Método C1a para proporcionar la urea. La *N*-(5-(trifluorometil)-2-metoxifenil)-*N'*-(4-(3-(5-metoxicarbonilpiridil)oxi)fenil) urea se saponificó de acuerdo con el Método D4, Etapa 1, y el correspondiente ácido se acopló con la 4-(2-aminoetil)morfolina para proporcionar la amida de acuerdo con el Método D4, Etapa 2.

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

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

35

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

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

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

Entrada 37: La 4-(3-carboxifenoxi)anilina se sintetizó de acuerdo con el Método A11. La 5-(trifluorometil)-2-metoxianilina se convirtió en el 5-(trifluorometil)-2-metoxifenil isocianato de acuerdo con el Método B1. La 4-(3-carboxifenoxi)anilina se hizo reaccionar con el 5-(trifluorometil)-2-metoxifenil isocianato de acuerdo con el Método

C1f para proporcionar la *N*-(5-(trifluorometil)-2-metoxifenil)-*N'*-(3-carboxifenil) urea, que se acopló con la 4-(dimetilamino)anilina de acuerdo con el Método D1c.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

50 Entrada 50: De acuerdo con el Método A2, Etapa 4, el 5-amino-2-metilfenol se hizo reaccionar con la 4-cloro-*N*-metil-2-piridinacarboxamida, que se había sintetizado de acuerdo con el Método A2, Etapa 3b, para dar la 3-(2-(*N*-

metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-4-metilnilina. De acuerdo con el Método C1a, el 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil isocianato se hizo reaccionar con la 3-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-4-metilnilina para proporcionar la urea.

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

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

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

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

25 Entrada 55: La 5-hidroxi-2-metilpiridina se acopló con el 1-fluoro-4-nitrobenceno de acuerdo con el Método A18, Etapa 1 para dar el 4-(5-(2-metil)piridiloxi)-1-nitrobenceno. La metilpiridina se oxidó de acuerdo con el ácido carboxílico, y luego se esterificó de acuerdo con el Método A18, Etapa 2 para dar el 4-(5-(2-metoxicarbonil)piridiloxi)-1-nitrobenceno. El nitrobenceno se redujo de acuerdo con el Método A 18, Etapa 3 para dar la 4-(5-(2-metoxicarbonil)piridiloxi)anilina. La anilina se hizo reaccionar con el 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil isocianato de acuerdo con el Método C1a para proporcionar la urea.

30 Entrada 56: La 5-hidroxi-2-metilpiridina se acopló con el 1-fluoro-4-nitrobenceno de acuerdo con el Método A18, Etapa 1 para dar el 4-(5-(2-metil)piridiloxi)-1-nitrobenceno. La metilpiridina se oxidó de acuerdo con el ácido carboxílico, y luego se esterificó de acuerdo con el Método A18, Etapa 2 para dar el 4-(5-(2-metoxicarbonil)piridiloxi)-1-nitrobenceno. El nitrobenceno se redujo de acuerdo con el Método A18, Etapa 3 para dar la 4-(5-(2-metoxicarbonil)piridiloxi)anilina. La anilina se hizo reaccionar con el 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil isocianato de acuerdo con el Método C1a para dar la *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(2-(metoxicarbonil)-5-piridiloxi)fenil) urea. El éster metílico se hizo reaccionar con la metilamina de acuerdo con el Método D2 para proporcionar la *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-5-piridiloxi)fenil) urea.

40 Entrada 57: La *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-aminofenil) urea se preparó de acuerdo con el Método C1d. La *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-aminofenil) urea se acopló con el isoftalato de *mono*-metilo de acuerdo con el Método D1a para proporcionar la urea.

45 Entrada 58: La *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-aminofenil) urea se preparó de acuerdo con el Método C1d. La *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-aminofenil) urea se acopló con el isoftalato de *mono*-metilo de acuerdo con el Método D1a para proporcionar la *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(3-metoxicarbonil)fenil)-carboxiaminofenil) urea. De acuerdo con el Método D2, la *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(3-metoxicarbonil)fenil)carboxiaminofenil) urea se hizo reaccionar con la metilamina para proporcionar la correspondiente metil amida.

50 Entrada 59: El cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo se hizo reaccionar con la dimetilamina de acuerdo con el Método A2, Etapa 3b. La resultante 4-cloro-*N,N*-dimetil-2-piridinacarboxamida se hizo reaccionar con el 4-aminofenol de acuerdo con el Método A2, Etapa 4 para dar la 4-(2-(*N,N*-dimetilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina. De acuerdo con el Método C1a, el 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil isocianato se hizo reaccionar con la 4-(2-(*N,N*-dimetilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina para proporcionar la urea.

Entrada 60: La 4-hidroxiacetofenona se hizo reaccionar con el 4-fluoronitrobenceno de acuerdo con el Método A13, Etapa 1 para dar el 4-(4-acetilfenoxi)nitrobenceno. El nitrobenceno se redujo de acuerdo con el Método 13, Etapa 4 para proporcionar la 4-(4-acetilfenoxi)anilina, que se convirtió en la sal de HCl de 4-(4-(1-(*N*-metoxi)iminoetil)

fenoxianilina de acuerdo con el Método A16. De acuerdo con el Método C1a, el 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil isocianato se hizo reaccionar con la 4-(4-acetilfenoxi)anilina para proporcionar la urea.

5 Entrada 61: El 4-(3-carboxifenoxi)-1-nitrobenceno se sintetizó de acuerdo con el Método A13, Etapa 2. El 4-(3-carboxifenoxi)-1-nitrobenceno se acopló con la 4-(2-aminoetil)morfolina de acuerdo con el Método A13, Etapa 3 para proporcionar el 4-(3-(*N*-(2-morfoliniletíl)carbamoíl)fenoxi)-1-nitrobenceno. De acuerdo con el Método A13 Etapa 4, el 4-(3-(*N*-(2-morfoliniletíl)carbamoíl)fenoxi)-1-nitrobenceno se redujo para dar la 4-(3-(*N*-(2-morfoliniletíl)carbamoíl)fenoxi)anilina. De acuerdo con el Método C1a, el 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil isocianato se hizo reaccionar con la 4-(3-(*N*-(2-morfoliniletíl)carbamoíl)fenoxi)anilina para proporcionar la urea.

10 Entrada 62: El 4-(3-carboxifenoxi)-1-nitrobenceno se sintetizó de acuerdo con el Método A13, Etapa 2. El 4-(3-carboxifenoxi)-1-nitrobenceno se acopló con la 1-(2-aminoetil)piperidina de acuerdo con el Método A13, Etapa 3 para dar el 4-(3-(*N*-(2-piperidiletíl)carbamoíl)fenoxi)-1-nitrobenceno. De acuerdo con el Método A13 Etapa 4, el 4-(3-(*N*-(2-piperidiletíl)carbamoíl)fenoxi)-1-nitrobenceno se redujo para dar la 4-(3-(*N*-(2-piperidiletíl)carbamoíl)fenoxi)anilina. De acuerdo con el Método C1a, el 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil isocianato se hizo reaccionar con la 4-(3-(*N*-(2-piperidiletíl)carbamoíl)fenoxi)anilina para proporcionar la urea.

15 Entrada 63: El 4-(3-carboxifenoxi)-1-nitrobenceno se sintetizó de acuerdo con el Método A13, Etapa 2. El 4-(3-carboxifenoxi)-1-nitrobenceno se acopló con la tetrahidrofurfurilamina de acuerdo con el Método A13, Etapa 3 para dar el 4-(3-(*N*-(tetrahidrofurilmetíl)carbamoíl)fenoxi)-1-nitrobenceno. De acuerdo con el Método A13 Etapa 4, el 4-(3-(*N*-(tetrahidrofurilmetíl)carbamoíl)fenoxi)-1-nitrobenceno se redujo para dar la 4-(3-(*N*-(tetrahidrofurilmetíl)carbamoíl)fenoxi)anilina. De acuerdo con el Método C1a, el 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil isocianato se hizo reaccionar con la 4-(3-(*N*-(tetrahidrofurilmetíl)carbamoíl)fenoxi)anilina para proporcionar la urea.

20

25 Entrada 64: El 4-(3-carboxifenoxi)-1-nitrobenceno se sintetizó de acuerdo con el Método A13, Etapa 2. El 4-(3-carboxifenoxi)-1-nitrobenceno se acopló con la 2-aminometil-1-etilpirrolidina de acuerdo con el Método A13, Etapa 3 para dar el 4-(3-(*N*-((1-metilpirrolidinil)metíl)carbamoíl)fenoxi)-1-nitrobenceno. De acuerdo con el Método A13 Etapa 4, el 4-(3-(*N*-((1-metilpirrolidinil)metíl)carbamoíl)fenoxi)-1-nitrobenceno se redujo para dar la 4-(3-(*N*-((1-metilpirrolidinil)metíl)carbamoíl)fenoxi)anilina. De acuerdo con el Método C1a, el 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil isocianato se hizo reaccionar con la 4-(3-(*N*-((1-metilpirrolidinil)metíl)carbamoíl)fenoxi)anilina para proporcionar la urea.

30 Entrada 65: La 4-cloro-*N*-metilpiridinacarboxamida se sintetizó tal como se ha descrito en el Método A2, Etapa 3b. La cloropiridina se hizo reaccionar con el 4-aminotiofenol de acuerdo con el Método A2, Etapa 4 para dar la 4-(4-(2-(*N*-metilcarbamoíl)feniltio)anilina. De acuerdo con el Método C1a, el 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil isocianato se hizo reaccionar con la 4-(4-(2-(*N*-metilcarbamoíl)feniltio)anilina para proporcionar la urea.

35 Entrada 66: El cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo se hizo reaccionar con la isopropilamina de acuerdo con el Método A2, Etapa 3b. La resultante 4-cloro-*N*-isopropil-2-piridinacarboxamida se hizo reaccionar con el 4-aminofenol de acuerdo con el Método A2, Etapa 4 para dar la 4-(2-(*N*-isopropilcarbamoíl)-4-piridiloxi)anilina. De acuerdo con el Método C1a, el 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil isocianato se hizo reaccionar con la 4-(2-(*N*-isopropilcarbamoíl)-4-piridiloxi)anilina para proporcionar la urea.

40 Entrada 67: La *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-etoxicarbonilfenil) urea se sintetizó de acuerdo con el Método C1e. La *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-etoxicarbonilfenil) urea se saponificó de acuerdo con el Método D3 para dar la *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-carboxifenil) urea. La *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-carboxifenil) urea se acopló con la 3-metilcarbamoíl anilina de acuerdo con el Método D1b para dar la *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(3-metilcarbamoíl)fenil)carbamoíl)fenil) urea.

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

45 Entrada 69: La 4-cloro-*N*-metilpiridinacarboxamida se sintetizó tal como se ha descrito en el Método A2, Etapa 3b. La cloropiridina se hizo reaccionar con el 3-aminotiofenol de acuerdo con el Método A2, Etapa 4 para dar la 3-(4-(2-(*N*-metilcarbamoíl)feniltio)anilina. De acuerdo con el Método C1a, el 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil isocianato se hizo reaccionar con la 3-(4-(2-(*N*-metilcarbamoíl)feniltio)anilina para proporcionar la urea.

50 Entrada 70: La 4-(2-(*N*-(2-morfolin-4-iletíl)carbamoíl)piridiloxi)anilina se sintetizó de acuerdo con el Método A10. De acuerdo con el Método C1a, el 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil isocianato se hizo reaccionar con la 4-(2-(*N*-(2-morfolin-4-iletíl)carbamoíl)piridiloxi)anilina para proporcionar la urea.

Entrada 71: La 4-(3-(5-metoxicarbonil)piridiloxi)anilina se sintetizó de acuerdo con el Método A14. El 4-cloro-3-(trifluorometil)-2-metoxifenil isocianato se hizo reaccionar con la 4-(3-(5-metoxicarbonil)piridiloxi)anilina de acuerdo

con el Método C1a para proporcionar la urea. La *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(3-(5-metoxicarbonilpiridil)oxi)fenil) urea se saponificó de acuerdo con el Método D4, Etapa 1, y el correspondiente ácido se acopló con la 4-(2-aminoetil)morfolina para proporcionar la amida.

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

10 Entrada 73: La 4-(3-(5-metoxicarbonil)piridiloxi)anilina se sintetizó de acuerdo con el Método A14. El 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil isocianato se hizo reaccionar con la 4-(3-(5-metoxicarbonil)piridiloxi)anilina de acuerdo con el Método C1a para proporcionar la urea. La *N*-(5-(trifluorometil)-2-metoxifenil)-*N'*-(4-(3-(5-metoxicarbonilpiridil)oxi)fenil) urea se saponificó de acuerdo con el Método D4, Etapa 1, y el correspondiente ácido se acopló con la *N,N*-dimetiletildiamina de acuerdo con el Método D4, Etapa 2 para proporcionar la amida.

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

20

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

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

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

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

35 Entrada 79: La 4-(3-carboxifenoxi)anilina se sintetizó de acuerdo con el Método A11. El 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil isocianato se hizo reaccionar con la 4-(3-carboxifenoxi)anilina de acuerdo con el Método C1f para proporcionar la urea, que se acopló con la *N*-feniletildiamina de acuerdo con el Método D1c.

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

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

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

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

50 Entrada 84: La sal de HCl del cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo se hizo reaccionar con la 2-hidroxietilamina de acuerdo con el Método A2, Etapa 3b para formar la 4-cloro-*N*-(2-triisopropilsililoxi)etilpiridina-2-carboxamida. La 4-cloro-*N*-(2-triisopropilsililoxi)etilpiridina-2-carboxamida se hizo reaccionar con el cloruro de triisopropilsililo, seguido por el 4-aminofenol de acuerdo con el Método A17 para formar la 4-(4-(2-(*N*-(2-triisopropilsililoxi)etilcarbamoil)-

piridiloxianilina. De acuerdo con el Método C1a, el 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil isocianato se hizo reaccionar con la 4-(4-(2-(*N*-2-triisopropilsililoxi)etilcarbamoil)piridiloxianilina para dar la *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(4-(2-(*N*-2-triisopropilsililoxi)etilcarbamoil)piridiloxifenil) urea. La urea fue desprotegida de acuerdo con el Método D5 para proporcionar la *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(4-(2-(*N*-2-hidroxi)etilcarbamoil)piridiloxifenil) urea.

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

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

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

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

25 Entrada 89: La 4-cloro-*N*-metil-2-piridinacarboxamida, que se había sintetizado de acuerdo con el Método A2, Etapa 3a, se hizo reaccionar con el 3-aminofenol de acuerdo con el Método A2, Etapa 4 para formar la 3-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina. La 4-bromo-3-(trifluorometil)anilina se convirtió en el 4-bromo-3-(trifluorometil)fenil isocianato de acuerdo con el Método B1. De acuerdo con el Método C1a, el 4-bromo-3-(trifluorometil)fenil isocianato se hizo reaccionar con la 3-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina para proporcionar la urea.

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

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

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

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

50 Entrada 94: La 4-(2-(*N*-2-morfolin-4-iletil)carbamoil)piridiloxi)anilina se sintetizó de acuerdo con el Método A10. La 4-bromo-3-(trifluorometil)anilina se convirtió en el 4-bromo-3-(trifluorometil)fenil isocianato de acuerdo con el Método

B1. De acuerdo con el Método C1a, el 4-bromo-3-(trifluorometil)fenil isocianato se hizo reaccionar con la 4-(2-(*N*-2-morfolin-4-iletil)carbamoil)piridiloxi)anilina para proporcionar la urea.

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

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

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

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

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

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

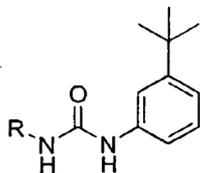
35 Entrada 101: La 4-cloro-*N*-metil-2-piridinacarboxamida, que se había sintetizado de acuerdo con el Método A2, Etapa 3a, se hizo reaccionar con el 3-aminofenol de acuerdo con el Método A2, Etapa 4 para formar la 3-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina. El 2-amino-3-metoxinaftaleno se sintetizó tal como se ha descrito en el Método A1. De acuerdo con el Método C3, el 2-amino-3-metoxinaftaleno se hizo reaccionar con el carbonato de bis(triclorometilo) seguido por la 3-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)anilina para formar la urea.

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

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

Tablas

Los compuestos enumerados en las Tablas 1-6 siguientes se sintetizaron de acuerdo con los métodos generales que más arriba se han mostrado, y los procesos ilustrativos más detallados están en las listas de entradas anteriores y las caracterizaciones se indican en las tablas.

Tabla 1. 3-*tert*-Butilfenil ureas

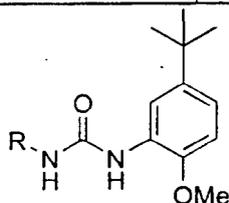
5

Entrada	R	p.f. (°C)	HPLC (min.)	TLC R _f	TLC Sistema de disolventes	Masa específica (Fuente)	Método de síntesis
1				0.22	50% EtOAc / 50% hexano	418 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A13 C3
2				0.58	50% EtOAc / 50% hexano	403 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A13 C3
3		133-135		0.68	100% EtOAc	448 (M+H) ⁺ (FAB)	A8 C2d

Tabla 2.

5-*tert*-Butil-2-metoxifenil ureas

Entrada	R	p.f. (°C)	HPLC (min.)	TLC R _f	TLC Sistema de disolventes	Masa específica (Fuente)	Método de síntesis
4			5.93			448 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A13 B1 C1a
5		120-122		0.67	100% EtOAc	478 (M+H) ⁺ (FAB)	A8 C2d



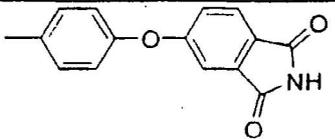
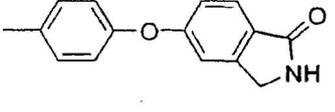
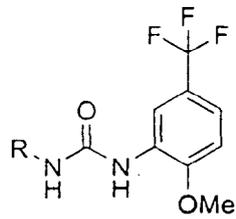
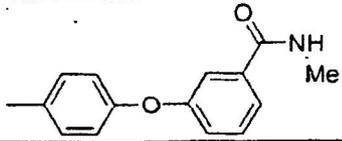
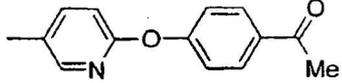
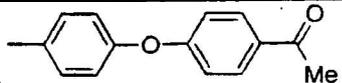
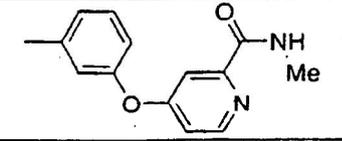
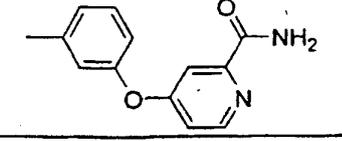
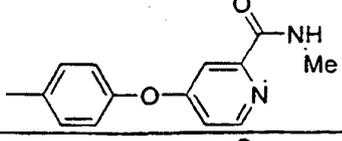
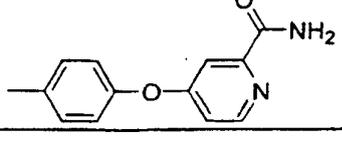
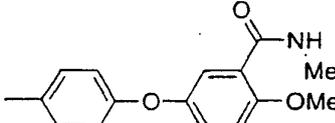
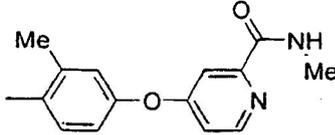
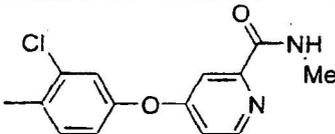
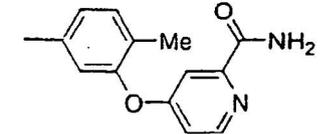
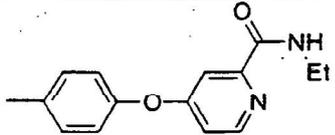
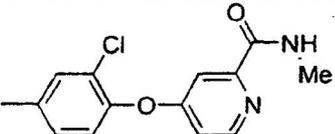
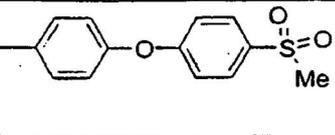
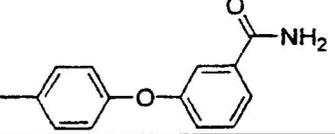
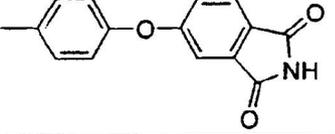
6				0.40	50% EtOAc / 50% hexano	460 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A3 C2d
7				0.79	50% EtOAc / 50% hexano	446 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A12 C2d

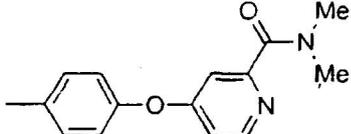
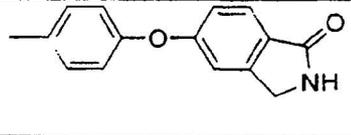
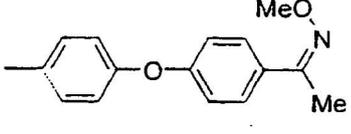
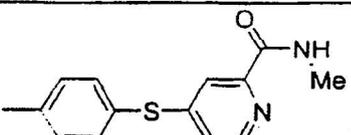
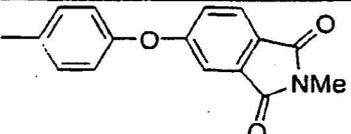
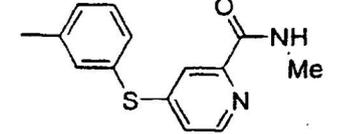
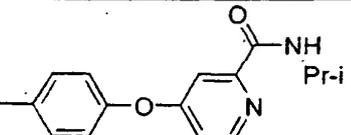
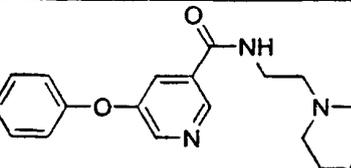
Tabla 3.

5-(Trifluorometil)-2-metoxifenil ureas



Entrada	R	p.f. (°C)	HPLC (min.)	TLC R _f	TLC Sistema de disolventes	Masa especifica (Fuente)	Método de síntesis
8		250 (dec)				460 (M+H) ⁺ (FAB)	A13 C2a
9		206- 208		0.54	10% MeOH/ 90% CH ₂ Cl ₂	446 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A3 etapa 2, A8 etapa 4, B1, C1a
10				0.33	50% EtOAc/ 50% pet éter	445 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A13 C3
11				0.20	2% Et3N/ 98% EtOAc	461 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 C4
12				0.27	1% Et3N/ 99% EtOAc	447 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 C4
13				0.62	100% EtOAc	461 (M+H) ⁺ (FAB)	A2 C2a
14		114- 117		0.40	1% Et3N/ 99% EtOAc	447 (M+H) ⁺ (FAB)	A2 C4

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

24		203-205		0.13	100% EtOAc	479 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a
25				0.09	75% EtOAc/ 25% hexano	458 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A12 C2d
26		169-171		0.67	50% EtOAc/ 50% pet éter	474 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A13 etapa 1, A13 etapa 4, A16, B1 C1a
27		218-219		0.40	50% EtOAc/ 50% pet éter	477 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 etapa 3b, A2 etapa 4, B1, C1a
28		212-214		0.30	40% EtOAc/ 60% hexano		A9 B1 C1a
29				0.33	50% EtOAc/ 50% pet éter	474 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 etapa 3b, A2 etapa 4, B1, C1a
30		210-211					A2 B1 C1a
31		210-204		0.43	10% MeOH/ CH2Cl2		A14 B1 C1a D4

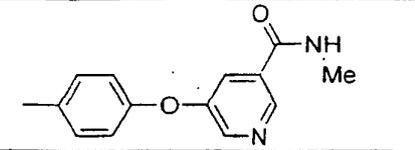
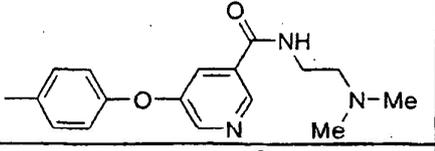
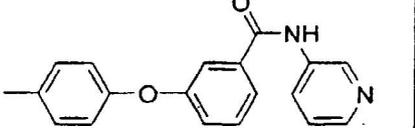
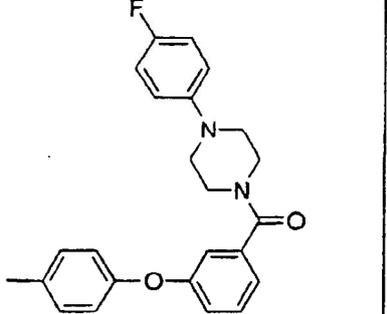
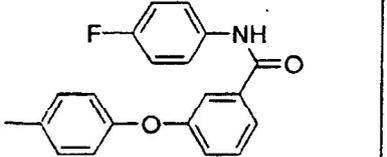
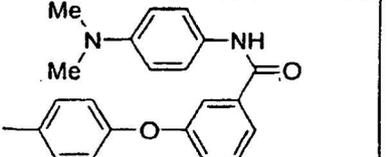
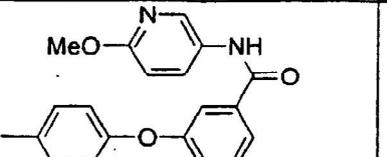
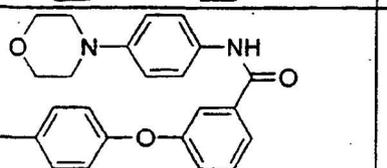
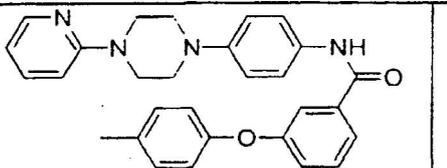
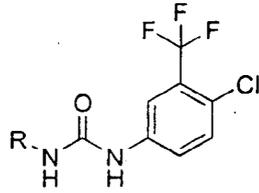
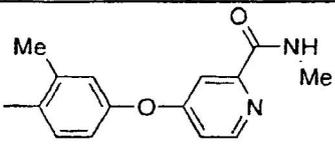
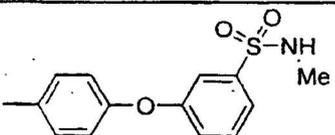
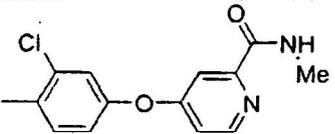
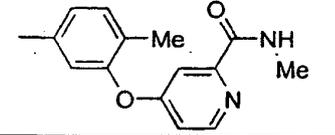
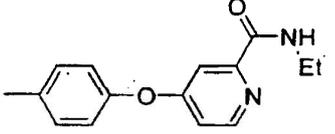
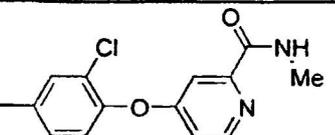
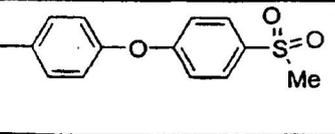
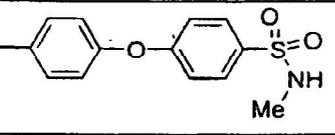
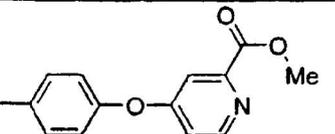
32		247-249		0.57	10% MeOH/ CH ₂ Cl ₂	A14 B1 C1a D4
33		217-219		0.07	10% MeOH/ CH ₂ Cl ₂	A14 B1 C1a D4
34				0.11	70% EtOAc/ 30% hexano	A11 B1 C1f D1c
35				0.38	70% EtOAc/ 30% hexano	A11 B1 C1f D1c
36				0.77	70% EtOAc/ 30% hexano	A11 B1 C1f D1c
37				0.58	70% EtOAc/ 30% hexano	A11 B1 C1f D1c
38				0.58	70% EtOAc/ 30% hexano	A11 B1 C1f D1c
39				0.17	70% EtOAc/ 30% hexano	A11 B1 C1f D1c
40				0.21	70% EtOAc/ 30% hexano	A11 B1 C1f D1c

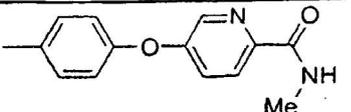
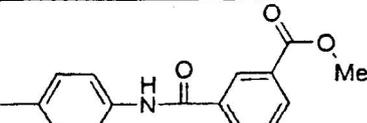
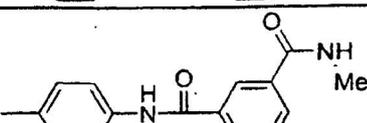
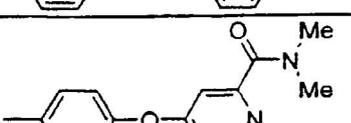
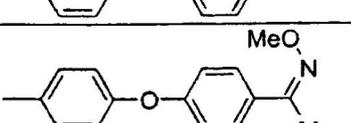
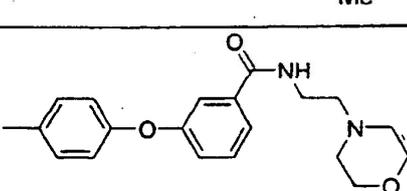
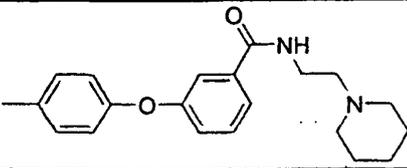
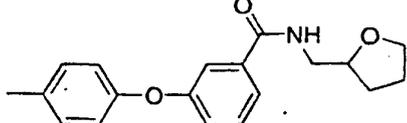
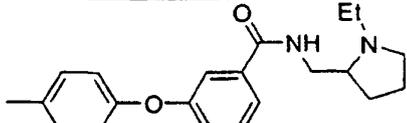
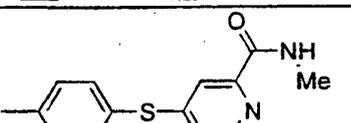
Tabla 4.

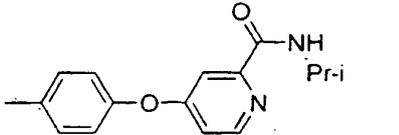
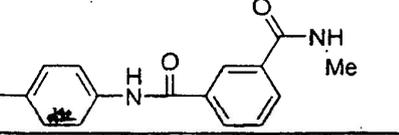
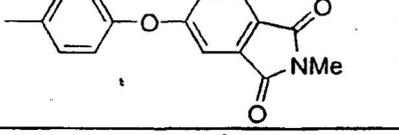
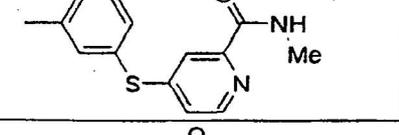
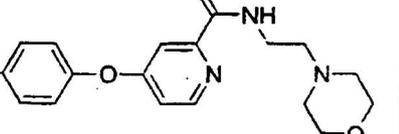
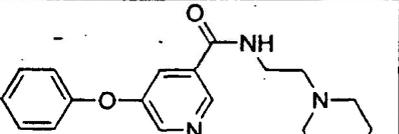
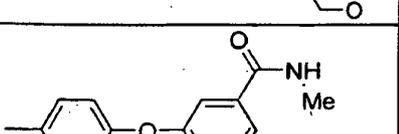
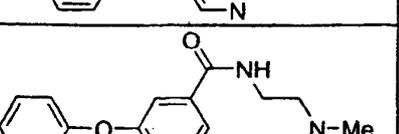
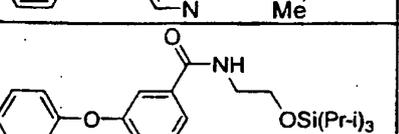
3-(Trifluorometil)-4-clorofenil ureas



Entrada	R	p.f. (°C)	HPLC (min.)	TLC R _f	TLC Sistema de disolventes	Masa especifica (Fuente)	Método de síntesis
41		163- 165		0.08	50% EtOAc/ 50% pet éter	464 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A13 C3
42		215		0.06	50% EtOAc/ 50% pet éter	465 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
43				0.10	50% EtOAc/ 50% pet éter	451 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
44				0.25	30% EtOAc/ 70% pet éter	451 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
45				0.31	30% EtOAc/ 70% pet éter	465 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
46		176- 179		0.23	40% EtOAc/ 60% hexano	476 (M+H)+ (FAB)	A3 C1a

47				0.29	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet éter	478 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A5 C1c
48		206- 209					A15 C1a
49		147- 151		0.22	50% EtOAc/ 50% pet éter	499 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A6 C1a
50				0.54	100% EtOAc	479 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
51		187- 189		0.33	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet éter	479 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
52		219		0.18	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet éter	499 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
53		246- 248		0.30	50% EtOAc/ 50% hexano	485 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A19, C1a
54		196- 200		0.30	70% EtOAc/ 30% hexano	502 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A15 C1a
55		228- 230		0.30	30% EtOAc/ 70% CH ₂ Cl ₂	466 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	

56		238-245					
57		221-222		0.75	80% EtOAc/ 20% hexano	492 (M+H) ⁺ (FAB)	C1d D1a
58		247		0.35	100% EtOAc		C1d D1a D2
59		198-200		0.09	100% EtOAc	479 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
60		158-160		0.64	50% EtOAc/ 50% pet éter		
61		195-197		0.39	10% MeOH/ CH ₂ Cl ₂ 2		A13 C1a
62		170-172		0.52	10% MeOH/ CH ₂ Cl ₂ 2		A13 C1a
63		168-171		0.39	10% MeOH/ CH ₂ Cl ₂ 2		A13 C1a
64		176-177		0.35	10% MeOH/ CH ₂ Cl ₂ 2		A13 C1a
65		130-133				487 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a

66		155					A2 C1a
67		225- 229		0.23	100% EtOAc		C1e D3 D1b
68		234- 236		0.29	40% EtOAc/ 60% hexano		A9 C1a
69				0.48	50% EtOAc/ 50% pet éter	481 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	
70				0.46	5% MeOH/ 95% CH2Cl2	564 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A10 C1a
71		199- 201		0.50	10% MeOH/ CH2Cl 2		A14 C1a D4
72		235- 237		0.55	10% MeOH/ CH2Cl 2		A14 C1a D4
73		200- 201		0.21	50% MeOH/ CH2Cl 2		A14 C1a D4
74		145- 148					

75				0.12	70% EtOAc/ 30% hexano	527 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
76				0.18	70% EtOAc/ 30% hexano		A11 C1f D1c
77				0.74	70% EtOAc/ 30% hexano		A11 C1f D1c
78				0.58	70% EtOAc/ 30% hexano		A11 C1f D1c
79				0.47	70% EtOAc/ 30% hexano	569 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
80				0.18	70% EtOAc/ 30% hexano	508 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
81				0.58	70% EtOAc/ 30% hexano	557 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c

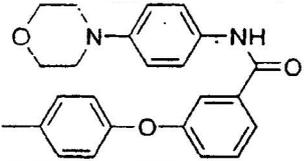
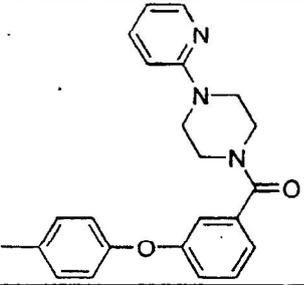
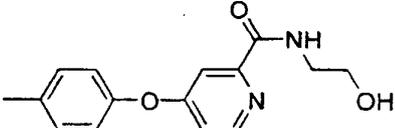
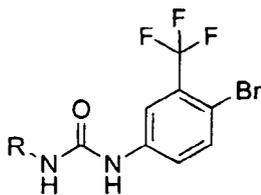
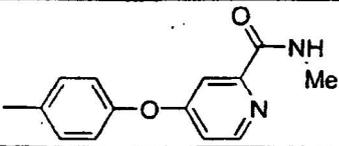
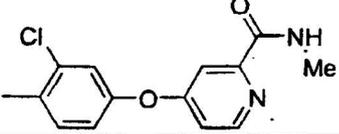
82				0.37	70% EtOAc/ 30% hexano	611 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
83				0.19	70% EtOAc/ 30% hexano		A11 C1f D1c
84		179- 183					A2 A17 C1a D5

Tabla 5.

3-(Trifluorometil)-4-bromofenil ureas

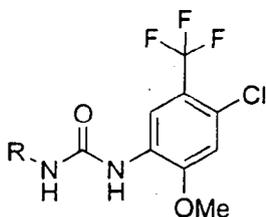


Entrada	R	p.f. (°C)	HPLC (min.)	TLC R _f	TLC Sistema de disolventes	Masa especifica (Fuente)	Método de síntesis
85		186- 187		0.13	50% EtOAc/ 50% pet éter	509 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a
86		150- 152		0.31	50% EtOAc/ 50% pet éter	545 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A6 B1 C1a

87		217-219		0.16	50% EtOAc/ 50% pet éter	545 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a
88		183-184		0.31	50% EtOAc/ 50% pet éter	525 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a
89				0.21	50% EtOAc/ 50% pet éter	511 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a
90				0.28	50% EtOAc/ 50% pet éter	525 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a
91		214-216		0.28	50% EtOAc/ 50% pet éter	522 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a
92				0.47	50% EtOAc/ 50% pet éter	527 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 etapa 3b, A2 etapa 4, B1, C1a
93				0.46	50% EtOAc/ 50% pet éter	527 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 etapa 3b, A2 etapa 4, B1, C1a
94		145-150		0.41	5% MeOH/ 95% CH2Cl2		A10 B1 C1a

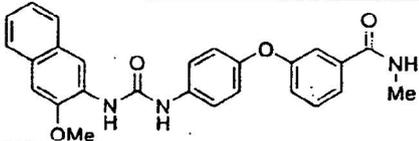
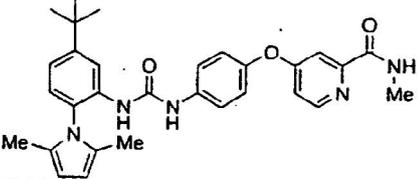
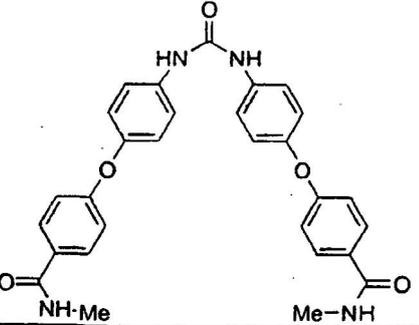
Tabla 6.

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



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

Tabla 7 Ureas adicionales

Entrada	R	p.f. (°C)	HPLC (min.)	TLC R _f	TLC Sistema de disolventes	Masa especifica (Fuente)	Método de síntesis
101		162- 165					A1 A2 C3
102				0.10	50% EtOAc/ 50% hexano	442 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 A4 C2d
103		125- 130		0.24	40% EtOAc/ 60% hexano	512 (M+H)+ (FAB)	A2 C2b

EJEMPLOS BIOLÓGICOS**Ensayo de la cinasa p38**

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

Todos los compuestos ilustrados presentaron unos valores de CI₅₀ de la p38 comprendidos entre 1 nM y 10 µM.

Producción de TNFα inducida por LPS en ratones:

15 Las propiedades inhibitoras *in vivo* de compuestos seleccionados se determinaron usando un modelo de producción *in vivo* de TNFα inducida por LPS murinos. Unos ratones BALB/c (de Charles River Breeding Laboratories; Kingston, NY) en grupos de diez se trataron o bien con un vehículo o con un compuesto por la ruta señalada. Después de una hora, se administró por vía intraperitoneal (i.p.) una endotoxina (E. coli lipopolisacárido (LPS) 100 µg). Después de 20 90 min, los animales fueron sacrificados eutanásicamente mediante asfixia con dióxido de carbono y se obtuvo el plasma a partir de animales individuales por punción cardíaca dentro de tubos heparinizados. Las muestras fueron clarificadas por centrifugación a 12.500 x g durante 5 min a 4 °C. Los materiales sobrenadantes se decantaron a nuevos tubos, que fueron almacenados en lo necesario a -20 °C. Los niveles de TNFα en los sueros se midieron usando un estuche ELISA TNF murino comercial (Genzyme).

25 Los precedentes ejemplos se pueden repetir con éxito similar reemplazando los reaccionantes descritos de manera genérica o específica y/o las condiciones de trabajo de este invento por las que se usaron en los precedentes ejemplos.

30 A partir de la discusión que antecede, un experto en la especialidad puede averiguar con facilidad las características esenciales de este invento y, sin apartarse del espíritu ni del alcance del mismo, puede hacer diversos/as cambios y modificaciones del invento para adaptarlo a diversos/as usos y condiciones.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula I



o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en que

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

A es un resto sustituido con hasta 40 átomos de carbono de la fórmula: $-L-(M-L^1)_q$, en donde **L** es un resto de fenilo o piridilo sustituido o sin sustituir, unido directamente a **D**, **L**¹ comprende un resto de fenilo, piridilo o pirimidinilo sustituido, **M** es un grupo de puente que tiene por lo menos un átomo, **q** es un número entero de 1-3; y

B es un grupo fenilo o piridilo sustituido o sin sustituir, unido directamente a **D**,

10 en que **L**¹ está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el conjunto que consiste en -SO₂R_x, -C(O)R_x y -C(NR_y)R_z,

R_y es hidrógeno o un resto basado en carbono con hasta 24 átomos de carbono que opcionalmente contiene heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente está sustituido con halo hasta llegar a per-halo,

15 **R_z** es hidrógeno o un resto basado en carbono con hasta 30 átomos de carbono, que opcionalmente contiene heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente está sustituido con halógeno, hidroxilo y sustituyentes basados en carbono con hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contienen heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente están sustituidos con halógeno;

R_x es R_z o NR_aR_b en donde **R_a** y **R_b** son

20 a) independientemente hidrógeno,

un resto basado en carbono con hasta 30 átomos de carbono, que opcionalmente contiene heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente está sustituido con halógeno, hidroxilo y sustituyentes basados en carbono con hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contienen heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente están sustituidos con halógeno, o

25 -OSi(R_f)₃ en donde **R_f** es hidrógeno o un resto basado en carbono con hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contiene heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente está sustituido con halógeno, hidroxilo y sustituyentes basados en carbono con hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contienen heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente están sustituidos con halógeno;

30 b) **R_a** y **R_b** juntos forman una estructura heterocíclica de 5-7 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, o una estructura heterocíclica sustituida de 5-7 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, sustituida con sustituyentes basados en halógeno, hidroxilo o carbono con hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contienen heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente están sustituidos con halógeno;

35 c) uno de los **R_a** o **R_b** es -C(O)-, un grupo alquileo divalente de C₁-C₅ o un grupo alquileo divalente de C₁-C₅ sustituido unido al resto **L** para formar una estructura cíclica con por lo menos 5 miembros, en que los sustituyentes del grupo alquileo divalente de C₁-C₅ sustituido están seleccionados entre el conjunto que consiste en halógeno, hidroxilo y sustituyentes basados en carbono con hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contienen heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente están sustituidos con halógeno;

40 en donde **B** está sustituido, **L** está sustituido o **L**¹ está sustituido adicionalmente, los sustituyentes se seleccionan entre el conjunto que consiste en halógeno hasta llegar a per-halo y **W_n**, en donde **n** es 0-3;

45 en que cada uno de los **W** se selecciona independientemente entre el conjunto que consiste en -CN, -CO₂R⁷, -C(O)NR⁷R⁷, -C(O)-R⁷, -NO₂, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁷R⁷, -NR⁷C(O)OR⁷, -NR⁷C(O)R⁷, -Q-Ar, y restos basados en carbono con hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contienen heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente están sustituidos con uno o más sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre el conjunto que consiste en -CN, -CO₂R⁷, -C(O)-R⁷, -C(O)NR⁷R⁷, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁷R⁷, -NO₂, -NR⁷C(O)R⁷, -NR⁷C(O)OR⁷ y halógeno hasta llegar a per-halo; estando cada uno de los **R**⁷ seleccionado independientemente

entre H o un resto basado en carbono con hasta 24 átomos de carbono; que opcionalmente contiene heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente está sustituido con halógeno,

en que **Q** es -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- y -N(R⁷)(CH₂)_m-, en donde **m** es = 1-3, y **X^a** es halógeno;

5 **Ar** es una estructura aromática de 5 ó 6 miembros que contiene 0-2 miembros seleccionados entre el conjunto que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que opcionalmente está sustituida con halógeno hasta llegar a per-halo, y opcionalmente está sustituida con **Z_{m1}**, en donde **n1** es de 0 a 3 y cada uno de los **Z** se selecciona independientemente entre el conjunto que consiste en -CN, -CO₂R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)NR⁷R⁷, -NO₂, -OR⁷, -SR⁷,
10 -NR⁷R⁷, -NR⁷C(O)OR⁷, -NR⁷C(O)R⁷, y un resto basado en carbono con hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contiene heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el conjunto que consiste en -CN, -CO₂R⁷, -COR⁷, -C(O)NR⁷R⁷, -OR⁷, -SR⁷,
-NO₂, -NR⁷R⁷, -NR⁷C(O)R⁷, y -NR⁷C(O)OR⁷, con **R⁷** como más arriba se ha definido, y

en que **M** es uno o más grupos de puente seleccionados entre el conjunto que consiste en -O-, -S-, -N(R⁷)-, -(CH₂)_m-,
15 -C(O)-, -CH(OH)-, -(CH₂)_mO-, -(CH₂)_mS-, (CH₂)_mN(R⁷)-, -O(CH₂)_m- CHX^a-, -CX^a₂-, -S-(CH₂)_m- y -N(R⁷)(CH₂)_m-, en donde **m** es = 1-3, **X^a** es halógeno y **R⁷** es como más arriba se ha definido,

para la producción de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/o inmunomoduladora aguda y crónica o una enfermedad infecciosa.

2. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el conjunto que consiste en

la 3-terc.-butil fenil urea:

20 *N*-(3-terc.-butilfenil)-*N'*-(4-(3-(*N*-metilcarbamoil)fenoxi)fenil) urea

las 5-terc.-butil-2-metoxifenil ureas:

N-(5-terc.-butil-2-metoxifenil)-*N'*-(4-(4-metoxi-3-(*N*-metilcarbamoil)fenoxi)fenil) urea y

N-(5-terc.-butil-2-metoxifenil)-*N'*-(4-(3-(*N*-metilcarbamoil)fenoxi)fenil) urea;

las 2-metoxi-5-trifluorometil)fenil ureas:

25 *N*-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(3-(2-carbamoil-4-piridiloxi)fenil) urea,

N-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(3-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil) urea,

N-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(2-carbamoil-4-piridiloxi)fenil) urea,

N-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil) urea,

30 *N*-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiltio)fenil) urea,

N-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(2-cloro-4-(2-(*N*-metilcarbamoil)(4-piridiloxi))fenil) urea y

N-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(3-cloro-4-(2-(*N*-metilcarbamoil)(4-piridiloxi))fenil) urea;

las 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil ureas:

N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(3-(2-carbamoil-4-piridiloxi)fenil) urea,

35 *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(3-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil) urea,

N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(2-carbamoil-4-piridiloxi)fenil) urea y

N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi-)fenil) urea;

las 4-bromo-3-(trifluorometil)fenil ureas:

N-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(3-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil) urea,

40 *N*-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil) urea,

N-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(3-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiltio)fenil) urea,

N-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(2-cloro-4-(2-(*N*-metilcarbamoil)(4-piridiloxi))fenil) urea y

N-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(3-cloro-4-(2-(*N*-metilcarbamoil)(4-piridiloxi))fenil) urea; y

las 2-metoxi-4-cloro-5-(trifluorometil)fenil ureas:

45 *N*-(2-metoxi-4-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(3-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil) urea,

N-(2-metoxi-4-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil) urea,

N-(2-metoxi-4-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(2-cloro-4-(2-(*N*-metilcarbamoil)(4-piridiloxi))fenil) urea y

N-(2-metoxi-4-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-*N'*-(3-cloro-4-(2-(*N*-metilcarbamoil)(4-piridiloxi))fenil) urea,

50 para la producción de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/o inmunomoduladora aguda y crónica o una enfermedad infecciosa.

3. El uso de la reivindicación 1 ó 2, en el que la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el conjunto que consiste en

a) sales básicas de ácidos orgánicos y ácidos inorgánicos seleccionados entre el conjunto que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-tolueno sulfónico (sal tosilato), ácido 1-naftaleno sulfónico, ácido 2-naftaleno sulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético y ácido mandélico; y

b) sales ácidas de bases orgánicas e inorgánicas que contienen cationes seleccionados entre el conjunto que consiste en cationes de metales alcalinos, cationes de metales alcalino térreos, el catión de amonio, cationes de amonio sustituidos con radicales alifáticos, y cationes de amonio sustituidos con radicales aromáticos.

4. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que la enfermedad se selecciona entre la artritis reumatoide, la osteoartritis, la artritis séptica, la fiebre reumática, la resorción ósea, la osteoporosis posterior a la menopausia, la sepsis, la sepsis gram negativa, el choque séptico, el choque endotóxico, el síndrome del choque tóxico, el síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica, enfermedades intestinales inflamatorias que incluyen la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, las reacciones de Jarisch-Herxheimer, el asma, el síndrome de angustia respiratoria de adultos, enfermedades fibróticas pulmonares agudas, la sarcoidosis pulmonar, enfermedades respiratorias alérgicas, la silicosis, la pneumoconiosis de obreros del carbón, una lesión alveolar, la insuficiencia hepática, una enfermedad hepática durante una inflamación aguda, la hepatitis alcohólica severa, una malaria que incluye la malaria causada por Plasmodium falciparum y la malaria cerebral, la diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM), la insuficiencia cardiaca congestiva, un daño a continuación de una enfermedad cardíaca, la aterosclerosis, la enfermedad de Alzheimer, la encefalitis aguda, una lesión cerebral, una esclerosis múltiple que incluye desmielinización y pérdida de oligodendrocitos en una esclerosis múltiple, una pancreatitis, que incluye complicaciones sistémicas en una pancreatitis aguda, una cicatrización perjudicada de heridas en una infección y en una inflamación, enfermedades periodontales, una ulceración de la córnea, la proteinuria, el lupus eritematoso sistémico, la cirrosis biliar, una necrosis intestinal, la psoriasis, una lesión causada por radiaciones, una toxicidad a continuación de la administración de anticuerpos monoclonales tales como OKT3, reacciones de anfitrión frente a injerto que incluyen una lesión por reperfusión e isquemia, y rechazos de aloinjertos que incluyen los de un riñón, del hígado, del corazón y de la piel, un rechazo de aloinjerto de pulmón que incluye un rechazo crónico de aloinjerto de pulmón (bronquitis obliterativa) así como complicaciones debidas a un reemplazo total de la cadera, la tuberculosis, una infección causada por Helicobacter pylori durante una enfermedad de úlcera péptica, la enfermedad de Chagas que resulta de una infección causada por Trypanosoma cruzi, los efectos de una toxina similar a Shiga que resulta de una infección causada por E. coli, los efectos de la enterotoxina A que resulta de una infección causada por Staphylococcus, una infección causada por meningococos e infecciones causadas por Borrelia burgdorferi, por Treponema pallidum, por citomegalovirus, por el virus de la influenza (gripe), por el virus de la encefalomiелitis de Theiler y por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

5. Una composición farmacéutica destinada a su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/o inmunomoduladora aguda y crónica o una enfermedad infecciosa, que comprende un compuesto de la fórmula I:



o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo fisiológicamente aceptable, en que

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

A es un resto sustituido con hasta 40 átomos de carbono de la fórmula: $-L-(M-L^1)_q$, en donde **L** es un resto de fenilo o piridilo sustituido o sin sustituir, unido directamente a **D**, **L**¹ comprende un resto de fenilo, piridilo o pirimidinilo sustituido, **M** es un grupo de puente que tiene por lo menos un átomo, **q** es un número entero de 1-3; y

B es un grupo fenilo o piridilo sustituido o sin sustituir, unido directamente a **D**,

en que **L**¹ está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el conjunto que consiste en $-SO_2R_x$, $-C(O)R_x$ y $-C(NR_y)R_z$,

R_y es hidrógeno o un resto basado en carbono con hasta 24 átomos de carbono que opcionalmente contiene heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente está sustituido con halo hasta llegar a per-halo, y

R_z es hidrógeno o un resto basado en carbono con hasta 30 átomos de carbono, que opcionalmente contiene heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente está sustituido con halógeno, hidroxi y sustituyentes basados en carbono con hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contienen heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente están sustituidos con halógeno;

$R_x NR_a R_b$ en donde R_a y R_b son

a) independientemente hidrógeno,

un resto basado en carbono con hasta 30 átomos de carbono,

que opcionalmente contiene heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente está sustituido con halógeno, hidroxilo y sustituyentes basados en carbono con hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contienen heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente están sustituidos con halógeno, o

$-OSi(R_f)_3$ en donde R_f es hidrógeno o un resto basado en carbono con hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contiene heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente está sustituido con halógeno, hidroxilo y sustituyentes basados en carbono con hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contienen heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente están sustituidos con halógeno;

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

c) uno de los R_a o R_b es $-C(O)-$, un grupo alquileo divalente de C_1-C_5 o un grupo alquileo divalente de C_1-C_5 sustituido unido al resto L para formar una estructura cíclica con por lo menos 5 miembros, en que los sustituyentes del grupo alquileo divalente de C_1-C_5 sustituido están seleccionados entre el conjunto que consiste en halógeno, hidroxilo y sustituyentes basados en carbono con hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contienen heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente están sustituidos con halógeno;

en donde B está sustituido, L está sustituido o L^1 está sustituido adicionalmente, los sustituyentes se seleccionan entre el conjunto que consiste en halógeno hasta llegar a per-halo y W_n , en donde n es 0-3;

en que cada uno de los W se selecciona independientemente entre el conjunto que consiste en $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-C(O)-R^7$, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$, $-NR^7C(O)R^7$, $-Q-Ar$, y restos basados en carbono con hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contienen heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente están sustituidos con uno o más sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre el conjunto que consiste en $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)-R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NO_2$, $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$ y halógeno hasta llegar a per-halo; estando cada uno de los R^7 seleccionado independientemente entre H o un resto basado en carbono con hasta 24 átomos de carbono; que opcionalmente contiene heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente está sustituido con halógeno,

en que Q es $-O-$, $-S-$, $-N(R^7)-$, $-(CH_2)_m-$, $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-(CH_2)_mO-$, $-(CH_2)_mS-$, $-(CH_2)_mN(R^7)-$, $-O(CH_2)_m-$, CHX^a- , $-CX^a_2-$, $-S-(CH_2)_m-$ y $-N(R^7)(CH_2)_m-$, en donde m es = 1-3, y X^a es halógeno;

Ar es una estructura aromática de 5 ó 6 miembros que contiene 0-2 miembros seleccionados entre el conjunto que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que opcionalmente está sustituida con halógeno hasta llegar a per-halo, y opcionalmente está sustituida con Z_{n1} , en donde $n1$ es de 0 a 3 y cada uno de los Z se selecciona independientemente entre el conjunto que consiste en $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$, $-NR^7C(O)R^7$, y un resto basado en carbono con hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contiene heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el conjunto que consiste en $-CN$, $-CO_2R^7$, $-COR^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)R^7$, y $-NR^7C(O)OR^7$, con R^7 como más arriba se ha definido, y

en que M es uno o más grupos de puente seleccionados entre el conjunto que consiste en $-O-$, $-S-$, $-N(R^7)-$, $-(CH_2)_m$, $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-(CH_2)_mO-$, $-(CH_2)_mS-$, $(CH_2)_mN(R^7)-$, $-O(CH_2)_m-$, CHX^a- , $-CX^a_2-$, $-S-(CH_2)_m-$ y $-N(R^7)(CH_2)_m-$, en donde m es = 1-3, X^a es halógeno y R^7 es como más arriba se ha definido.

6. La composición destinada al uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que las estructuras cíclicas de B y L unidas directamente a D no están sustituidas en la posición orto por $-OH$.

7. La composición destinada al uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que las estructuras cíclicas de B y L unidas directamente a D no están sustituidas en la posición orto por un resto que tenga un hidrógeno ionizable y un valor de pK_a de 10 o menos.

8. La composición destinada al uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que L^1 está sustituido con $C(O)R_x$ o SO_2R_x , en que R_x es NR_aR_b .

9. La composición destinada al uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la composición farmacéutica comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I seleccionado entre el conjunto que consiste en

5 a) sales básicas de ácidos orgánicos y ácidos inorgánicos seleccionados entre el conjunto que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-tolueno sulfónico (sal tosionato), ácido 1-naftaleno sulfónico, ácido 2-naftaleno sulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético y ácido mandélico;

10 b) sales ácidas de bases orgánicas e inorgánicas que contienen cationes seleccionados entre el conjunto que consiste en cationes de metales alcalinos, cationes de metales alcalino térreos, el catión de amonio, cationes de amonio sustituidos con radicales alifáticos, y cationes de amonio sustituidos con radicales aromáticos.

10. Una composición farmacéutica destinada al uso de acuerdo con la reivindicación 5 para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/o inmunomoduladora aguda y crónica o una enfermedad infecciosa, que comprende un compuesto seleccionado entre el conjunto que consiste en

15 la 3-terc.-butil fenil urea:



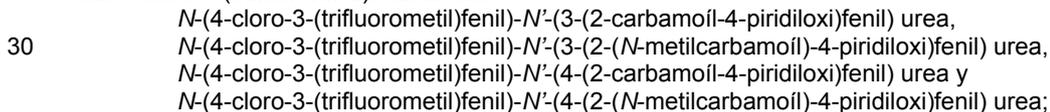
las 5-terc.-butil-2-metoxifenil ureas:



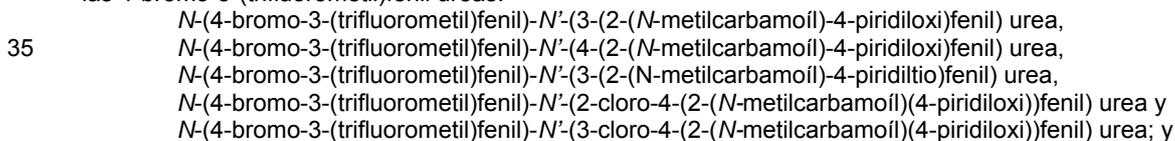
20 las 2-metoxi-5-trifluorometil)fenil ureas:



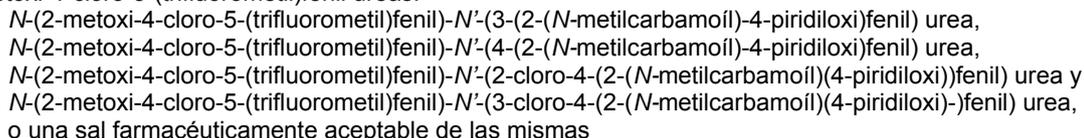
las 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil ureas:



las 4-bromo-3-(trifluorometil)fenil ureas:



40 las 2-metoxi-4-cloro-5-(trifluorometil)fenil ureas:



45 o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas

11. La composición destinada al uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que dicho resto cíclico sustituido L^1 es fenilo o piridilo y el sustituyente seleccionado entre el conjunto que consiste en $-SO_2R_x$, $-C(O)R_x$ y $-C(NR_y)R_z$ está situado en la posición meta para en el resto cíclico fenilo o piridilo que es L^1 .

12. La composición destinada al uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que L^1 está sustituido con $C(O)R_x$, en que R_x es NR_aR_b .

13. La composición destinada al uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que solamente uno de los R_a o R_b de NR_aR_b es hidrógeno.

14. La composición destinada al uso de acuerdo con las reivindicaciones 5 hasta 12, en el que la enfermedad se selecciona entre la artritis reumatoide, la osteoartritis, la artritis séptica, la fiebre reumática, la resorción ósea, la osteoporosis posterior a la menopausia, la sepsis, la sepsis gram negativa, el choque séptico, el choque endotóxico, el síndrome del choque tóxico, el síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica, enfermedades intestinales inflamatorias que incluyen la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, las reacciones de Jarisch-Herxheimer, el asma, el síndrome de angustia respiratoria de adultos, enfermedades fibróticas pulmonares agudas, la sarcoidosis pulmonar, enfermedades respiratorias alérgicas, la silicosis, la pneumoconiosis de obreros del carbón, una lesión alveolar, la insuficiencia hepática, una enfermedad hepática durante una inflamación aguda, la hepatitis alcohólica severa, una malaria que incluye la malaria causada por *Plasmodium falciparum* y la malaria cerebral, la diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM), la insuficiencia cardíaca congestiva, un daño a continuación de una enfermedad cardíaca, la aterosclerosis, la enfermedad de Alzheimer, la encefalitis aguda, una lesión cerebral, una esclerosis múltiple que incluye desmielinización y pérdida de oligodendrocitos en una esclerosis múltiple, una pancreatitis, que incluye complicaciones sistémicas en una pancreatitis aguda, una cicatrización perjudicada de heridas en una infección y en una inflamación, enfermedades periodontales, una ulceración de la córnea, la proteinuria, el lupus eritematoso sistémico, la cirrosis biliar, una necrosis intestinal, la psoriasis, una lesión causada por radiaciones, una toxicidad a continuación de la administración de anticuerpos monoclonales tales como OKT3, reacciones de anfitrión frente a injerto que incluyen una lesión por reperfusión e isquemia, y rechazos de aloinjertos que incluyen los de un riñón, del hígado, del corazón y de la piel, un rechazo de aloinjerto de pulmón que incluye un rechazo crónico de aloinjerto de pulmón (bronquitis obliterativa) así como complicaciones debidas a un reemplazo total de la cadera, la tuberculosis, una infección causada por *Helicobacter pylori* durante una enfermedad de úlcera péptica, la enfermedad de Chagas que resulta de una infección causada por *Trypanosoma cruzi*, los efectos de una toxina similar a Shiga que resulta de una infección causada por *E. coli*, los efectos de la enterotoxina A que resulta de una infección causada por *Staphylococcus*, una infección causada por meningococos e infecciones causadas por *Borrelia burgdorferi*, por *Treponema pallidum*, por citomegalovirus, por el virus de la influenza (gripe), por el virus de la encefalomielitis de Theiler y por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).