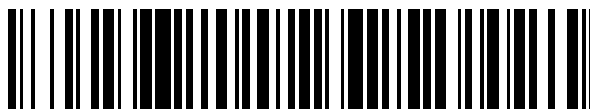


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 574**

51 Int. Cl.:

A61K 31/44 (2006.01)

C07D 213/75 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.10.2011** **E 11773326 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.12.2014** **EP 2624833**

54 Título: **Derivados de 4-(metilaminofenoxi)piridin-3-il-benzamida para tratar el cáncer**

30 Prioridad:

04.10.2010 US 389393 P

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

13.01.2015

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku
Tokyo 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

**NAKAGAWA, TAKASHI;
SAKAMOTO, MAKOTO;
YAMAGUCHI, KAZUYA;
TERAUCHI, YUKI;
SHIRAKURA, MASAMICHI;
HARADA, YASUO;
KOJIMA, YUTAKA y
SUMIDA, TAKUMI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 526 574 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 4-(metilaminofenoxi)piridin-3-il-benzamida para tratar el cáncer

5 **Campo de la técnica**

La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico

10 **Técnica antecedente**

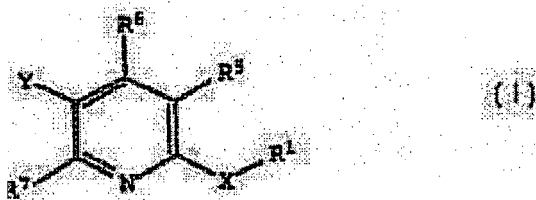
Desde la utilización clínica de la mostaza nitrogenada como agente anticáncer en la década de 1940 por primera vez en el mundo, se han desarrollado numerosos fármacos anticáncer. Actualmente, por ejemplo, se han sometido a uso clínico, antimetabolitos tales como el 5-fluorouracilo, antibióticos antitumorales tales como la adriamicina, complejos de platino, tales como cisplatino, y carcinostáticos derivados de vegetales tales como la vindesina.

15 Sin embargo, la mayoría de estos carcinostáticos tienen efectos secundarios significativos tales como trastornos digestivos, mielosupresión y alopecia ya que son citotóxicos también para las células normales. Debido a los efectos secundarios, su intervalo de aplicación es limitado, y además, los efectos terapéuticos en sí mismos son parciales y pocos, en la mayoría de los casos.

20 Además de los efectos terapéuticos y los efectos secundarios, la estabilidad metabólica es uno de los requisitos importantes para un fármaco ya que la farmacocinética de un fármaco en el cuerpo humano está muy afectada mucho por su susceptibilidad al metabolismo. Además, es importante la estabilidad de almacenamiento de un principio activo contenido en un fármaco para el uso comercial del mismo. Por lo tanto, es importante evaluar la estabilidad metabólica y la estabilidad de almacenamiento de un fármaco candidato.

Se han desarrollado nuevos carcinostáticos; sin embargo, no se han obtenido aún resultados satisfactorios. Los Documentos de Patente 1, 2 y 3 desvelan ciertos tipos de compuestos que tienen una acción inhibidora de la fibrosis, acción antitumoral, y acción inhibitoria de la activación de STAT3/5, respectivamente. Sin embargo, los compuestos desvelados específicamente en la presente solicitud son diferentes de los desvelados específicamente en estos Documentos de Patente y no se sabe si los compuestos de la presente solicitud tienen acciones antitumorales.

35 El documento WO 99/24404 A1 se refiere a compuestos piridina sustituidos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde a o X es O, S, S(O), S(O)₂ o NR²; Y es -C(O)-NR³R⁴ o -NR⁴-C(O)-R³;



40 R¹ es un radical cicloalquilo, arilo, heterocíclico o heteroarilo que está opcionalmente sustituido con 1-4 radicales de alquilo, halo, haloalquilo, ciano, azido, nitro, amidino, R¹⁸-Z¹⁸- o R¹⁸-Z¹⁸-alquilo; con la condición de que el número total de radicales arilo heteroarilo, cicloalquilo y heterocíclico en R¹ sea 1-3; y con la condición de que cuando Y sea NR⁴-C(O)-R³ y X sea O o S, R¹ sea distinto de un radical 2-pirimidinilo; R² es un radical hidrógeno o alquilo; R³ es un radical arilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido con 1-5 radicales de alquilo, halo, haloalquilo, ciano, azido, nitro, amidino, R¹⁹-Z¹⁹- o R¹⁹-Z¹⁹-alquilo; con la condición de que el número total de radicales arilo y heteroarilo en R³ sea 1-3; y con la condición de que cuando Y sea -C(O)-NR³R⁴, R³ sea distinto de un fenilo o naftilo que tiene un amino, nitro, ciano, carboxi o alcóxicarbonilo. Se dice que los compuestos son eficaces para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades, tales como enfermedades mediadas por TNF-α IL-1β, IL-6 y/o IL-8, y otros males, tales como dolor y diabetes.

LISTA DE REFERENCIAS

BIBLIOGRAFÍA DE PATENTES

- [Documento de Patente 1] WO/2006/014012
 [Documento de Patente 2] WO/2007/066784
 [Documento de Patente 3] WO/2008/044667
 [Documento de Patente 4] JP2001-89412

Sumario de la Invención

PROBLEMA TÉCNICO

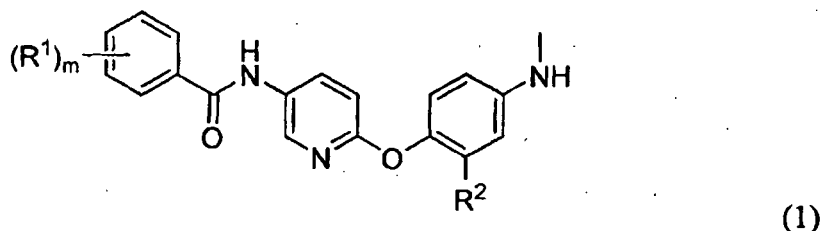
- 5 Un objetivo de la presente invención es por lo tanto proporcionar un compuesto que no solo tiene un efecto antitumoral con menos efectos secundarios sino también estabilidad metabólica y estabilidad de almacenamiento adecuadas para un fármaco.

SOLUCIÓN AL PROBLEMA

- 10 Los presentes inventores llevaron a cabo intensivamente, estudios con la intención de alcanzar el objetivo mencionado anteriormente. Como resultado, encontraron que un compuesto representado por la fórmula general (1) a continuación y una sal del mismo tienen un efecto antitumoral excelente con menos efectos secundarios, y estabilidad metabólica y estabilidad de almacenamiento adecuadas para un fármaco. Por lo tanto, son útiles como un fármaco médico para tratar o prevenir varios tipos de cáncer. Ejemplos del cáncer incluyen, el cáncer relacionado con las hormonas sexuales-esteroides (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer uterino, cáncer testicular) y cáncer sólido (por ejemplo, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de vejiga, cáncer de tiroides, cáncer de esófago, cáncer de hígado, cáncer cerebral, cáncer pancreático, cáncer gástrico, melanoma) y cáncer de la sangre (por ejemplo, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, mieloma múltiple, linfoma). El término "cáncer" en la presente descripción incluye "tumor". La presente invención se ha conseguido basándose en los hallazgos.

Más específicamente, la presente invención proporciona fármacos medicinales que se muestran en el punto 1.

- 25 Punto 1: Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1), o una sal del mismo:



donde R¹ representa un átomo de halógeno, un grupo arilo C₆ a C₁₀, un grupo arilo C₆ a C₁₀, o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, donde el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

- 30 R² representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y m representa un número entero de 1 a 3;

con la condición de que cuando m representa 2 o 3, R¹ sean iguales o diferentes.

- 35 Punto 2: El compuesto de acuerdo con el Punto 1, o una sal del mismo, donde R² representa un átomo de hidrógeno.

Punto 3: El compuesto de acuerdo con el Punto 1, o una sal del mismo, donde R² representa un átomo de halógeno.

Punto 4: El compuesto de acuerdo con el Punto 1, o una sal del mismo, donde R² representa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

- 40 Punto 5: El compuesto de acuerdo con el Punto 1, o una sal del mismo, donde R² representa un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Punto 6: El compuesto de acuerdo con el Punto 1, o una sal del mismo, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 45 N-{6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxy]piridin-3-il}-4-fenoxibenzamida,
N-{6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxy]piridin-3-il}-bifenil-4-carboxamida,
N-{6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxy]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida,
2-fluoro-N-{6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxy]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida,
2,3,4-trifluoro-N-{6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxy]piridin-3-il}benzamida,
50 N-{6-[2-metil-4-(metilamino)fenoxy]piridin-3-il}-4-fenoxibenzamida,
N-{6-[2-metil-4-(metilamino)fenoxy]piridin-3-il}-bifenil-4-carboxamida,
N-{6-[2-metil-4-(metilamino)fenoxy]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida,
2-fluoro-N-{6-[2-metil-4-(metilamino)fenoxy]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida,
N-{6-[4-(metilamino)fenoxy]piridin-3-il}-4-fenoxibenzamida,
55 N-{6-[4-(metilamino)fenoxy]piridin-3-il}-bifenil-4-carboxamida,
N-{6-[2-metoxi-4-(metilamino)fenoxy]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida,
N-{6-[2-metoxi-4-(metilamino)fenoxy]piridin-3-il}-4-fenoxibenzamida,

N-{6-[2-metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}bifenil-4-carboxamida,
 2-fluoro-N-{6-[2-metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida,
 2,3,4-trifluoro-N-{6-[2-metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}benzamida,
 2,3,4-trifluoro-N-{6-[2-metil-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}benzamida,
 N-{6-[4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida,
 2-fluoro-N-{6-[4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida, y
 2,3,4-trifluoro-N-{6-[4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}benzamida.

Punto 7: El compuesto de acuerdo con el Punto 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

N-{6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-fenoxibenzamida,
 N-{6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}bifenil-4-carboxamida,
 N-{6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida,
 2-fluoro-N-{6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida,
 2,3,4-trifluoro-N-{6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}benzamida,
 N-{6-[2-metil-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-fenoxibenzamida,
 N-{6-[2-metil-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}bifenil-4-carboxamida,
 N-{6-[2-metil-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida,
 2-fluoro-N-{6-[2-metil-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida,
 N-{6-[4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-fenoxibenzamida,
 N-{6-[4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}bifenil-4-carboxamida,
 N-{6-[2-metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida,
 N-{6-[2-metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-fenoxibenzamida,
 N-{6-[2-metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}bifenil-4-carboxamida,
 2-fluoro-N-{6-[2-metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida,
 2,3,4-trifluoro-N-{6-[2-metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}benzamida,
 2,3,4-trifluoro-N-{6-[2-metil-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}benzamida,
 N-{6-[4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida,
 2-fluoro-N-{6-[4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida,
 2,3,4-trifluoro-N-{6-[4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}benzamida,
 clorhidrato de N-{6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-fenoxibenzamida,
 clorhidrato de 2-fluoro-N-{6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida,
 clorhidrato de 2,3,4-trifluoro-N-{6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}benzamida,
 clorhidrato de N-{6-[2-metil-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida,
 clorhidrato de 2,3,4-trifluoro-N-{6-[2-metil-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}benzamida,
 clorhidrato de N-{6-[2-metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-fenoxibenzamida,
 clorhidrato de N-{6-[2-metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida,
 clorhidrato de 2-fluoro-N-{6-[2-metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida,
 clorhidrato de 2,3,4-trifluoro-N-{6-[2-metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}benzamida,
 clorhidrato de N-{6-[4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida,
 clorhidrato de 2-fluoro-N-{6-[4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida, y
 clorhidrato de 2,3,4-trifluoro-N-{6-[4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}benzamida.

Punto 8: Una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la fórmula general (1), o una sal del mismo, de acuerdo con uno cualquiera de los Puntos 1 a 7, y un vehículo farmacológicamente aceptable.

Punto 9: Una composición farmacéutica de acuerdo con el Punto 8 para prevenir y/o tratar el cáncer.

Punto 10: Un compuesto representado por la fórmula general (1), o una sal del mismo, de acuerdo con uno cualquiera de los Puntos 1 a 7 para su uso en la composición farmacéutica.

Punto 11: Uso de un compuesto representado por la fórmula general (1), o una sal del mismo, de acuerdo con uno cualquiera de los Puntos 1 a 7 para la producción de una composición farmacéutica.

Punto 12: Un compuesto representado por la fórmula general (1), o una sal del mismo, de acuerdo con uno cualquiera de los Puntos 1 a 7 para su uso en un método para prevenir y/o tratar el cáncer.

Descripción de las realizaciones

Los ejemplos específicos de grupos individuales mostrados en la fórmula general (1) son como se indica a continuación.

Ejemplos de los grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono incluyen grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

Los ejemplos de los grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono incluyen grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, isopentilo, pentilo y hexilo.

Los ejemplos del grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno incluyen grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono que pueden estar sustituidos por 1 a 3 átomos de halógeno, tales como grupos trifluorometilo, triclorometilo, clorometilo, bromometilo, fluorometilo, yodometilo, difluorometilo, dibromometilo, diclorometilo, 2-cloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 4,4,4-triclorobutilo, 4-fluorobutilo, 5-cloropentilo, 3-cloro-2-metilpropilo, 5-bromohexilo y 5,6-dibromohexilo.

Los ejemplos del átomo de halógeno incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

Los ejemplos del grupo arilo incluyen grupos aromáticos de C₆ a C₁₀, tales como grupos fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, o-tolilo, m-tolilo y p-tolilo.

Los ejemplos del grupo ariloxi incluyen grupos ariloxi de C₆ a C₁₀, tales como fenoxi, 1-naftiloxi y 2-naftiloxi.

Un ejemplo preferido es un compuesto representado por la fórmula general (1), o una sal del mismo, donde

R¹ representa un grupo arilo, un grupo ariloxi o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

R² representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y
m representa un número entero de 1.

Otro ejemplo preferido es un compuesto representado por la fórmula general (1), o una sal del mismo, donde

R¹ representa un átomo de halógeno;

R² representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y

m representa un número entero de 1 a 3;

con la condición de que cuando m representa 2 o 3, R¹ sean iguales o diferentes.

Otro ejemplo preferido adicional es un compuesto representado por la fórmula general (1), o una sal del mismo, donde

R¹ representa un halógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más átomos de halógeno;

R² representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y

m representa un número entero de 2;

con la condición de que R¹ sean iguales o diferentes.

La tabla 1 enumera las abreviaturas usadas a lo largo de la memoria descriptiva.

Tabla 1 Lista de Abreviaturas

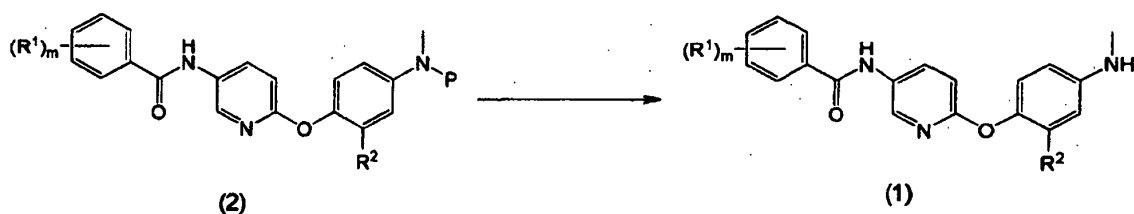
Abreviatura	Descripción
AcOEt	acetato de etilo
AcONa	acetato sódico
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1, 1'-binaftilo
AcOH	ácido acético
mCPBA	ácido m-cloroperoxibenzoico
conc.	concentrado
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DEPC	cianofosfonato de dietilo
DIBAH	hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMA	dimetilacetamida
DMAP	4-(N,N-dimetilamino)piridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
desc.	descomposición

Et ₂ O	éter dietílico
Et ₃ N	triethylamina
EtOH	alcohol etílico
HOAT	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HOBT	1-hidroxibenzotriazol
HOBT-H ₂ O	1-hidroxibenzotriazol hidrato
MeOH	metil alcohol
p.f.	punto de fusión
MsCl	cloruro de metanosulfonilo
SRB	sulforodamina B
TCA	ácido tricloroacético
NaBH(OAc) ₃	triacetoxiborohidruro sódico
n-BuLi	<i>n</i> -butil litio
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio (II)
Pd(PPh ₃) ₄	<i>tetraquis</i> (trifenilfosfina)paladio (0)
Pd/C	paladio sobre carbono
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
PPh ₃	trifenilfosfina
PPTS	<i>p</i> -toluenosulfonato de piridinio
DO	densidad óptica
Pt/C	platino sobre carbono
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBDMSCl	cloruro de <i>terc</i> -butildimetilsililo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMEDA	tetrametiletilendiamina
TMPDA	tetrametilpropilenodiamina
WSC	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
WSC-HCl	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

A continuación, se describirán métodos para producir compuestos de acuerdo con la presente invención.

- 5 El compuesto heterocíclico de la presente invención representado por la fórmula general (1), o su sal, puede producirse por los expertos en la técnica usando el conocimiento técnico, en base a los Ejemplos y Ejemplos de Referencia de la presente memoria descriptiva. Por ejemplo, el compuesto heterocíclico, o su sal, puede producirse de acuerdo con los procesos mostrados en las siguientes fórmulas de reacción.

[Fórmula de Reacción 1]



10

donde R¹, R² y m son iguales que anteriormente, y P es un grupo protector amino.

15

El Compuesto (1) puede producirse sometiendo el Compuesto (2) a desprotección. Mientras que las condiciones para la desprotección varían dependiendo de los tipos del grupo protector amino P, no está particularmente limitado en la medida en que procede la desprotección. Por ejemplo, la desprotección puede realizarse de acuerdo con un método descrito en T. W Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª edición, John Wiley & Sons, Inc., pág. 696-926).

Cuando P es terc-butoxicarbonilo, la desprotección puede realizarse en un disolvente inerte en presencia de 1,0 a 100,0 moles de un ácido por mol del Compuesto (2).

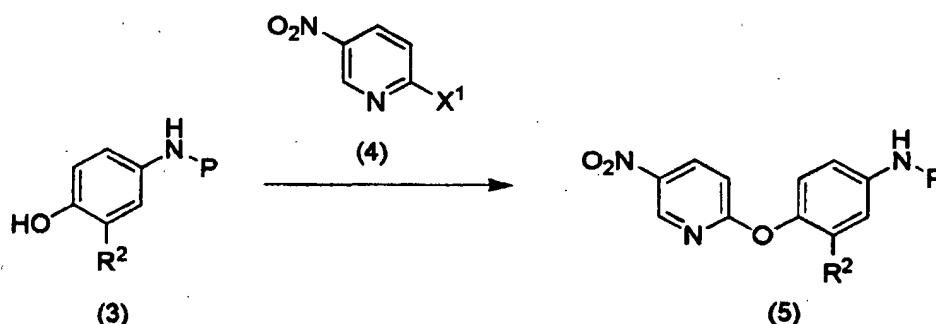
Los ejemplos del ácido incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; y ácidos orgánicos, tales como TFA y ácido metanosulfónico.

El disolvente usado no se limita particularmente en la medida en que no inhibe la reacción y permite que el material de partida se disuelva en el mismo hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del mismo incluyen AcOEt, MeOH, EtOH, 1,4-dioxano, cloruro de metileno, cloroformo, isopropanol, DMF y NMP.

La reacción se realiza típicamente a una temperatura de -10 °C a 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 50 °C, y se completa típicamente de 0,5 a 50 horas, preferiblemente de 1 a 20 horas.

Las Fórmulas de Reacción A a C para la preparación del compuesto de partida (2) se explican en detalle a continuación.

[Fórmula de Reacción A]



donde R² y P son iguales que anteriormente, y X¹ es un grupo saliente.

El compuesto (5) también puede producirse haciendo reaccionar el Compuesto (3) con el Compuesto (4). La reacción puede realizarse en presencia o ausencia de una base, en un disolvente inerte o sin ningún disolvente.

Los ejemplos del grupo saliente representado por X¹ incluyen halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, triclorometanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, etc.), arilsulfonilo (por ejemplo, arilsulfonilo C₆₋₁₀ (por ejemplo, fenilsulfonilo, naftilsulfonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo del grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, etc.), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, etc.) y un grupo nitro), haloacilo (por ejemplo, tricloroacetoxi, trifluoroacetoxi y similares), y similares. Los ejemplos específicos incluyen fenilsulfonilo, m-nitrofenilsulfonilo, p-toluenosulfonilo, tricloroacetoxi, trifluoroacetoxi y similares.

Ejemplos del disolvente inerte incluyen agua; éteres, tales como dioxano, THF, Et₂O, dietilenglicol dimetil éter y etilenglicol dimetil éter; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono; alcoholes inferiores (C₁₋₆), tales como MeOH, EtOH e isopropanol; cetonas, tales como acetona y metil etil cetona; disolventes polares, tales como DMF, DMSO, triamida hexametilfosfórica y acetonitrilo; y mezclas de los mismos.

Una amplia diversidad de basas conocidas puede usarse como la base. Los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, carbonato de litio, hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico; metales alcalinos, tales como sodio y potasio; amidas metálicas, tales como amida sódica; hidruros metálicos, tales como hidruro sódico e hidruro potásico; alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido sódico, etóxido sódico, metóxidos potásico y etóxidos potásico; y bases orgánicas, por ejemplo, Et₃N; DIPEA; tripropilamina; piridina; quinolina; DBN; DBU; y DABCO. Estas bases pueden usarse solas o en una combinación de dos o más.

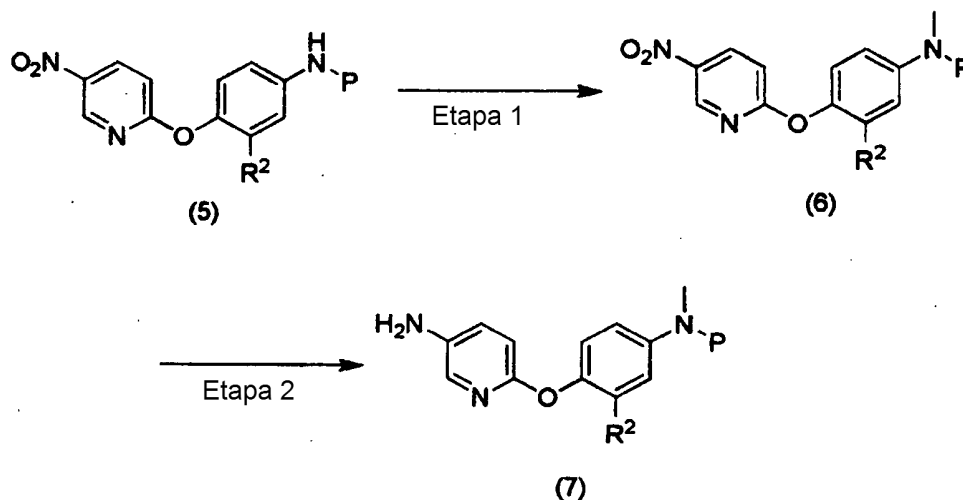
La reacción anterior puede realizarse añadiendo al sistema de reacción, según sea necesario, un yoduro de metal alcalino que sirve como un acelerador de la reacción, tal como yoduro potásico o yoduro sódico.

El Compuesto (4) se usa típicamente en una cantidad de al menos 0,5 moles, preferiblemente de 1 a 5 moles, por mol del Compuesto (3).

La base se usa típicamente en una cantidad de 0,5 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 6 moles, por mol del Compuesto (3).

La reacción se realiza típicamente a una temperatura de 0 °C a 250 °C, preferiblemente de 0 °C a 200 °C, y se completa típicamente en 1 a 80 horas.

[Fórmula de Reacción B]



donde R^2 y P son iguales que anteriormente.

Etapa 1

El Compuesto (6) puede producirse haciendo reaccionar el Compuesto (5) con un reactivo de metilación. La reacción puede realizarse en presencia o ausencia de una base, en un disolvente inerte o sin ningún disolvente.

Los ejemplos del reactivo de metilación incluyen yodometano, sulfato de dimetilo, carbonato de dimetilo, trifluorometanosulfonato de metilo, fluorosulfonato de metilo, y similares.

Ejemplos del disolvente inerte incluyen agua; éteres, tales como dioxano, THF, Et_2O , dietilenglicol dimetil éter y etilenglicol dimetil éter; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono; alcoholes inferiores (C_{1-6}), tales como MeOH, EtOH e isopropanol; cetonas, tales como acetona y metil etil cetona; disolventes polares, tales como DMF, DMSO, triamida hexametilsfórica y acetonitrilo; y mezclas de los mismos.

Una amplia diversidad de basas conocidas puede usarse como la base. Los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, carbonato de litio, hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico; metales alcalinos, tales como sodio y potasio; amidas metálicas, tales como amida sódica; hidruros metálicos, tales como hidruro sódico e hidruro potásico; alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido sódico, etóxido sódico, metóxidos potásico y etóxidos potásico; y bases orgánicas, por ejemplo, Et_3N ; DIPEA; tripropilamina; piridina; quinolina; DBN; DBU; y DABCO. Estas bases pueden usarse solas o en una combinación de dos o más.

El agente de metilación se usa típicamente en una cantidad de 0,9 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 5 moles, por mol del Compuesto (5).

La base se usa típicamente en una cantidad de 0,5 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 5 moles, por mol del Compuesto (5).

La reacción se realiza típicamente a una temperatura de -10 °C a 100 °C, preferiblemente 0 °C a 80 °C, y se completa típicamente en 0,5 a 48 horas, preferiblemente de 1 a 24 horas.

Etapa 2

El Compuesto (7) puede producirse reduciendo el Compuesto (6). La reducción puede realizarse en presencia de un agente reductor de hidrogenación catalítica, en un disolvente inerte.

Ejemplos del agente reductor de hidrogenación catalítica incluyen negro de paladio, paladio carbono, óxido de platino, negro de platino y níquel Raney.

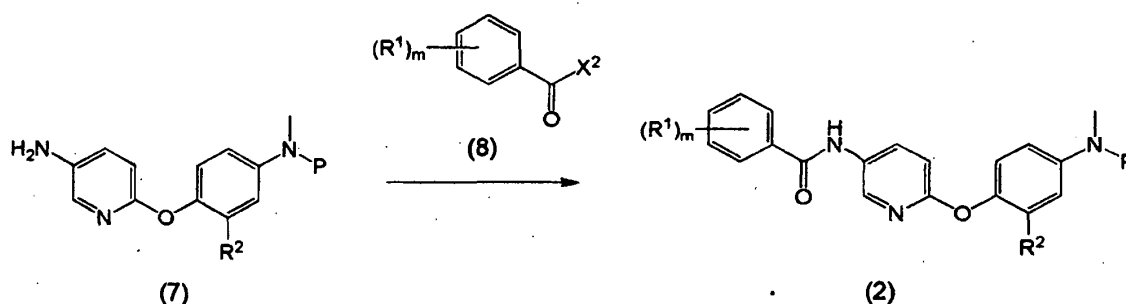
Ejemplos del disolvente inerte incluyen ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico u ácido acético; éteres, tales como dioxano, THF, Et₂O, dietilenglicol dimetil éter y etilenglicol dimetil éter; ésteres, tales como acetato de metilo, AcOEt y acetato de isopropilo; y alcoholes inferiores (por ejemplo, C₁₋₆), tales como MeOH, EtOH e isopropanol.

La reacción puede realizarse típicamente en una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica a aproximadamente 20 atm, y preferiblemente de presión atmosférica a 10 atm; o en presencia de un donante de hidrógeno, tal como ácido fórmico, formiato amónico, ciclohexeno o hidrazina hidrato.

El agente reductor de hidrogenación catalítica se usa típicamente en la cantidad del 0,1 al 40% en peso, y preferiblemente del 1 al 20% en peso, en base al Compuesto (6).

La reacción se realiza típicamente a una temperatura de -30 °C a 100 °C, y preferiblemente de 0 °C a 60 °C.

[Fórmula de Reacción C]



donde R¹, R², m y P son iguales que anteriormente, y X² es un grupo saliente tal como un átomo de halógeno (flúor, cloro, bromo y yodo) e hidroxilo.

El Compuesto (2) puede producirse haciendo reaccionar el Compuesto (7) con el Compuesto (8).

Cuando X² es un átomo de halógeno, la reacción puede realizarse en presencia o ausencia de una base, en un disolvente inerte.

Ejemplos del disolvente inerte incluyen agua; éteres, tales como dioxano, THF, Et₂O, dietilenglicol dimetil éter y etilenglicol dimetil éter; ésteres, tales como acetato de metilo, AcOEt y acetato de isopropilo; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono; alcoholes inferiores (C₁₋₆), tales como MeOH, EtOH e isopropanol; cetonas, tales como acetona y metil etil cetona; disolventes polares, tales como DMF, DMSO, triamida hexametilfosfórica y acetonitrilo; y mezclas de los mismos.

Una amplia diversidad de bases conocidas puede usarse como la base. Los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, carbonato de litio, hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico; metales alcalinos, tales como sodio y potasio; amidas metálicas, tales como amida sódica; hidruros metálicos, tales como hidruro sódico e hidruro potásico; alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido sódico, etóxido sódico, metóxidos potásico y etóxidos potásico; y bases orgánicas, por ejemplo, Et₃N; DIPEA; tripropilamina; piridina; quinolina; DBN; DBU; y DABCO. Estas bases pueden usarse solas o en una combinación de dos o más.

En esta reacción, el compuesto (8) se usa típicamente en una cantidad de al menos 0,5 moles, preferiblemente de 1 a 5 moles, por mol del compuesto (7).

La base se usa típicamente en una cantidad de 0,5 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 5 moles, por mol del Compuesto (5).

La reacción se realiza típicamente a una temperatura de -10 °C a 100 °C, preferiblemente 0 °C a 80 °C, y se completa típicamente en 5 minutos a 48 horas, preferiblemente 0,5 a 24 horas.

Cuando X² es hidroxilo, el Compuesto (2) puede producirse haciendo reaccionar el Compuesto (7) con el Compuesto (8) de acuerdo con una reacción de formación de enlace amida conocida. Las condiciones para las reacciones de formación de enlace amida conocidas pueden emplearse fácilmente en esta reacción de formación de amida. Por ejemplo, pueden emplearse los siguientes métodos de reacción: (i) un método de anhídrido de ácido mixto, en el que

el Compuesto (8) se hace reaccionar con un haloformiato de alquilo para formar un anhídrido de ácido mixto, y después el anhídrido de ácido mixto se hace reaccionar con el Compuesto (7); (ii) un método de éster activo, en el que el Compuesto (8) se convierte en un éster activo, tal como un éster fenílico, p-nitrofenil éster, N-hidroxisuccinimida éster, o 1-hidroxibenzotriazol éster, o en una amida activada con benzoxazolin-2-tiona, y después el éster activo o la amida se hace reaccionar con el Compuesto (7); (iii) un agente de activación útil, en el que el Compuesto (7) se somete a una reacción de condensación con el Compuesto (8) en presencia de un agente de activación; y (iv) otros métodos, por ejemplo, un método en el que el Compuesto (8) se convierte en un anhídrido carboxílico usando un agente de deshidratación, tal como anhídrido acético, y después el anhídrido carboxílico se hace reaccionar con el Compuesto (7), un método en el que un éster del Compuesto (8) con un alcohol C₁₋₆ se hace reaccionar con el Compuesto (7) a una presión alta y una temperatura alta, y un método en el que un haluro de ácido del Compuesto (8), es decir, un haluro de ácido carboxílico, se hace reaccionar con el Compuesto (7).

Generalmente, el método de anhídrido de ácido mixto (i) puede realizarse en presencia o ausencia de una base, en un disolvente inerte.

Ejemplos del disolvente inerte incluyen hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como Et₂O, éter diisopropílico, THF y dimetoxietano; ésteres, tales como acetato de metilo, AcOEt y acetato de isopropilo; disolventes polares apróticos, tales como DMF, dimetilsulfóxido y triamida hexametilsulfónica; y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas, tales como Et₃N, trimetilamina, piridina, dimetilanilina, DIPEA, dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, DBN, DBU y DABCO; bases inorgánicas, por ejemplo, carbonatos, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico; hidróxidos metálicos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de calcio; hidruros metálicos, tales como hidruro potásico e hidruro sódico; metales, tales como potasio y sodio; amidas metálicas, tales como amida sódica; y alcóxidos metálicos, tales como metóxido sódico y etóxido sódico.

Ejemplos del haloformiato de alquilo útiles en el método de anhídrido de ácido mixto incluyen cloroformiato de metilo, bromoformiato de metilo, cloroformiato de etilo, bromoformiato de etilo y cloroformiato de isobutilo. En este método, el Compuesto (7), un haloformiato de alquilo, y el Compuesto (8) se usan preferiblemente en cantidades equimolares, pero cada uno del haloformiato de alquilo y el Compuesto (8) también puede usarse en una cantidad de 0,5 a 2 moles por mol del Compuesto (7).

La reacción se realiza típicamente de -20 °C a 150 °C, preferiblemente de 10 °C a 50 °C, se completa típicamente de 5 minutos a 30 horas, preferiblemente durante 10 minutos a 25 horas.

El método (iii), en el que una reacción de condensación se realiza en presencia de un agente de activación, puede realizarse en un disolvente inerte en presencia o ausencia de una base.

Ejemplos del disolvente inerte incluyen hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como Et₂O, éter diisopropílico, THF y dimetoxietano; ésteres, tales como acetato de metilo, AcOEt y acetato de isopropilo; disolventes polares apróticos, tales como DMF, dimetilsulfóxido y triamida hexametilsulfónica; y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas, tales como Et₃N, DIPEA, trimetilamina, piridina, dimetilanilina, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, DBN, DBU y DABCO; bases inorgánicas, por ejemplo, carbonatos, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico; hidróxidos metálicos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de calcio; hidruros metálicos, tales como hidruro potásico e hidruro sódico; metales, tales como potasio y sodio; amidas metálicas, tales como amida sódica; y alcóxidos metálicos, tales como metóxido sódico y etóxido sódico.

Ejemplos del agente de activación incluyen diciclohexilcarbodiimida, WSC, DEPC, DMT-MM, trifenilfosfina, cloruro de difenilfosfinilo, clorhidrato de fenil-N-fenilfosforamida, clorofosfato de dietilo, cianofosfato de dietilo, azida difenilfosfónica y cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico y carbonildiimidazol. Una cantidad adecuada del agente de activación es típicamente al menos 0,9 moles, preferiblemente de 1 a 5 moles por mol del Compuesto (8).

Un aditivo puede usarse junto con el agente de activación. Los ejemplos del aditivo incluyen HOAT, HOBT y similares.

La reacción se realiza típicamente de -20 °C a 180 °C, preferiblemente de 0 °C a 150 °C, y se completa típicamente en 5 minutos a 90 horas.

Cuando se emplea el método en el que un haluro de ácido del Compuesto (7) se hace reaccionar con el Compuesto (8), que se ha mencionado anteriormente como uno de los demás métodos (iv), la reacción puede realizarse en

- presencia de una base, en un disolvente inerte. Los ejemplos de la base incluyen una gran diversidad de bases conocidas, tales como las similares a las bases útiles para el método de anhídrido de ácido mixto (i). Además de los disolventes que se han mencionado anteriormente, los ejemplos del disolvente inerte incluyen alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, propanol, butanol, 3-metoxi-1-butanol, etil cellosolve y metil cellosolve; acetonitrilo; piridina; acetona; y agua. La relación del Compuesto (7) con respecto al haluro de ácido del Compuesto (8) no se limita, y puede seleccionarse adecuadamente entre un amplio intervalo. Es adecuado usar típicamente, por ejemplo; al menos 0,9 moles, preferiblemente de 1 a 5 moles del Compuesto (7), por mol del haluro de ácido del Compuesto (8).
- 10 La reacción se realiza típicamente de -20 °C a 180 °C, preferiblemente de 0 °C a 150 °C, y se completa típicamente en 5 minutos a 30 horas.
- Los compuestos de partida y los compuestos intermedios mostrados en cada una de las fórmulas de reacción que se han mencionado anteriormente pueden someterse, cuando sea necesario antes de aplicarse a las reacciones, a protección de un grupo funcional con un grupo protector adecuado mediante un método conocido, y a desprotección del grupo protector mediante un método conocido después de la finalización de la reacción.
- 15 Además, en cada una de las fórmulas se incluyen compuestos en la forma en la que un solvato (por ejemplo, un hidrato, etanolato, etc.) se añadió a los compuestos del material de partida y compuestos objeto mostrados en cada una de las fórmulas de reacción.
- 20 El compuesto (1) de acuerdo con la presente invención incluye estereoisómeros e isómeros ópticos.
- Los compuestos del material de partida y compuestos objeto representados por cada una de las fórmulas de reacción pueden usarse en una forma de sal apropiada. Los compuestos objeto obtenidos en cada etapa pueden usarse en la siguiente etapa sin aislarse.
- 25 Cada uno de los compuestos objeto obtenidos de acuerdo con las fórmulas de reacción anteriores puede aislarse y purificarse de la mezcla de reacción, por ejemplo, después de enfriar la mezcla de reacción, realizando un procedimiento de aislamiento, tal como filtración, concentración, extracción, etc., para separar un producto de reacción en bruto, y después sometiendo el producto de reacción en bruto a un procedimiento de purificación general tal como cromatografía en columna, recristalización, etc.
- 30 Entre los compuestos de la presente invención, los que tienen un grupo básico pueden formar fácilmente sales con ácidos farmacéuticamente aceptables comunes. Los ejemplos de tales ácidos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y otros ácidos inorgánicos, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido láctico y otros ácidos orgánicos, etc.
- 35 Entre los compuestos de la presente invención, los que tienen un grupo ácido pueden formar fácilmente sales haciendo mediante reacción con compuestos básicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de dichos compuestos básicos incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, etc.
- 40 En el compuesto de la presente invención, uno o más átomos pueden sustituirse con uno o más átomos isotópicos. Los ejemplos de los átomos isotópicos incluyen deuterio (^2H), tritio (^3H), ^{13}C , ^{14}N , ^{18}O , etc.
- A continuación se explican las preparaciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la presente invención como principio activo.
- 50 Tales preparaciones farmacéuticas se obtienen formulando el compuesto de la presente invención en preparaciones farmacéuticas normales, utilizando diluyentes o excipientes que se emplean habitualmente tales como cargas, extensores, aglutinantes, agentes humectantes, desintegrantes, tensioactivos, lubricantes, etc.
- 55 La forma de tales preparaciones farmacéuticas se pueden seleccionar de entre varias formas de acuerdo con el fin de la terapia. Ejemplos típicos incluyen los comprimidos, píldoras, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios, inyecciones (soluciones, suspensiones, etc.) y similares.
- 60 Para formar comprimidos, se pueden utilizar uno de varios vehículos conocidos, incluyendo, por ejemplo, lactosa, azúcar blanca, cloruro sódico, glucosa, urea, almidón, carbonato cálcico, caolín, celulosa cristalina y otros excipientes; agua, etanol, propanol, jarabe simple, solución de glucosa, soluciones de almidón, soluciones de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metil-celulosa, fosfato potásico, polivinilpirrolidona y otros aglutinantes; almidón seco, alginato sódico, agar en polvo, laminarin en polvo, carbonato sódico hidrógeno, carbonato cálcico, ésteres de ácidos alifáticos de polioxietilen sorbitán, laurilsulfato sódico, ácido esteárico monoglicérido, almidón, lactosa y otros desintegrantes; azúcar blanca, estearina, manteca de cacao, aceites hidrogenados y otros inhibidores de la desintegración; bases de amonio cuaternario, lauril sulfato sódico y otros promotores de la absorción; glicerina,
- 65

almidón y otros agentes humectantes; almidón, lactosa, caolín, bentonita, ácido silícico coloidal y otros adsorbentes; talco purificado, estearatos, ácido bórico en polvo, polietilenglicol y otros lubricantes; etc.

Tales comprimidos pueden estar revestidos con materiales de revestimiento habituales según se necesite, para preparar, por ejemplo, comprimidos revestidos de azúcar, comprimidos revestidos de gelatina, comprimidos de revestimiento entérico, comprimidos revestidos de una película, comprimidos doble o multicapa, etc.

Para formar píldoras, se puede utilizar cualquiera de varios vehículos conocidos, incluyendo, por ejemplo, glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceites vegetales hidrogenados, caolín, talco y otros excipientes, goma arábiga en polvo, tragacanto en polvo, gelatina, etanol y otros aglutinantes; laminarin, agar y otros desintegrantes; etc.

Para formar supositorios, se pueden utilizar cualquiera de varios vehículos conocidos, incluyendo, por ejemplo, polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina, glicéridos semisintéticos, etc.

Para formar una inyección, una solución, emulsión o suspensión se esteriliza y se hace preferentemente isotónica con la sangre. Se pueden emplear cualquiera de varios diluyentes ampliamente conocidos para preparar la solución, emulsión o suspensión. Ejemplos de tales diluyentes incluyen agua, etanol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado, ésteres de ácidos alifáticos o polioxietilen sorbitán, etc. En este caso, la preparación farmacéutica puede contener cloruro sódico, glucosa o glicerina en una cantidad suficiente para preparar una solución isotónica, y puede contener solubilizantes habituales, tampones, agentes analgésicos, etc., y además, su fuera necesario, agentes colorantes, conservantes, saborizantes, agentes edulcorantes, etc., y/u otras medicinas.

La proporción del compuesto de la presente invención en la preparación farmacéutica no se limita y puede seleccionarse adecuadamente de un amplio intervalo. Se prefiere normalmente que la preparación farmacéutica contiene el compuesto de la presente invención en una proporción de 1 a 70 % p.

La vía de administración de la preparación farmacéutica de acuerdo con la presente invención no está limitada, y la preparación se puede administrar por una vía adecuada a la forma de la preparación, la edad del paciente y el sexo, las condiciones de la enfermedad, y otras afecciones. Por ejemplo, comprimidos, píldoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas que se administran por vía oral. Las inyecciones se administran simplemente o mezcladas con transfusiones en inyección normales tales como soluciones de glucosa, soluciones de aminoácidos o similares, o se administran sencillamente por vía intramuscular, intracutánea, subcutánea o intraperitoneal, según se necesite. Los supositorios se administran por vía intrarrectal.

La dosificación de la preparación farmacéutica se selecciona adecuadamente de acuerdo con el método de uso, la edad y sexo del paciente, la gravedad de la enfermedad y otras afecciones, y es habitualmente de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal/día, y preferentemente de 0,001 a 50 mg/kg peso corporal/día, en dosis únicas o divididas.

Como la dosificación varía dependiendo de varias condiciones, puede ser suficiente una dosis menor que el intervalo anterior, o se puede necesitar una dosificación mayor que la del intervalo anterior.

Ejemplos

A continuación, se muestran Ejemplos de fabricación de los compuestos usados en la invención seguidos de los resultados de la Prueba Farmacológica de estos compuestos.

Ejemplo de Referencia 1

Producción de {3-metoxi-4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]fenil}carbamato de *terc*-butilo

Una mezcla de 2-metoxi-4-nitrofenol (3,22 g), dicarbonato de di-*terc*-butilo (4,16 g) y paladio sobre carbono (5% en peso, 2,03 g) en EtOH (100 ml) se agitó a 40 °C durante 5 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite de color pardo. El aceite se disolvió en DMF (80 ml). A la solución se le añadieron 2-cloro-5-nitropiridina (3,02 g) y carbonato potásico (3,95 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora y 50 °C durante 3 horas, la mezcla se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó en AcOEt y agua, y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua, NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron Et₂O/acetona y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado resultante se recogió por filtración, y el filtrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt = 9/1 a 3/1). Estos se combinaron para proporcionar el compuesto del título (5,44 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,53 (9H, s), 3,76 (3H, s), 6,54 (1H, s), 6,76 (1H, dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz), 6,99-7,06 (2H, m), 7,43 (1H, s), 8,44 (1H, dd, *J* = 9,0, 2,7 Hz), 9,00-9,02 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 2

Producción de {3-metil-4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]fenil}carbamato de *terc*-butilo

- 5 A una solución en DMF (50 ml) de (4-hidroxi-3-metilfenil)carbamato de *terc*-butilo (5,00 g) se le añadió 2-cloro-5-nitropiridina (3,91 g) y carbonato potásico (4,64 g). Después de agitar a 80 °C durante 4 horas, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó en AcOEt y agua, y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua, NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron Et₂O y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (6,04 g) en forma de un polvo de color pardo.
- 10 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,52 (9H, s), 2,12 (3H, s), 6,49 (1H, s a), 6,98 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,99 (1H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,21 (1H, dd, *J* = 8,5, 2,7 Hz), 7,39 (1H, s), 8,46 (1H, dd, *J* = 9,0, 2,9 Hz), 9,03 (1H, d, *J* = 2,9 Hz).

Ejemplo de Referencia 3

Producción de {3-metoxi-4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]fenil}metilcarbamato de *terc*-butilo

- A una solución en DMF (80 ml) de {3-metoxi-4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]fenil}carbamato de *terc*-butilo (4,42 g) se le añadió NaH (al 60% en aceite, 0,51 g) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 10 min, se añadió yodometano (1,91 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se vertió en hielo agua y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua, NaCl acuoso saturado y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (4,80 g) en forma de un aceite de color pardo.
- 20 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,49 (9H, s), 3,30 (3H, s), 3,74 (3H, s), 6,87 (1H, dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz), 6,96-7,05 (2H, m), 7,09 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 8,45 (1H, dd, *J* = 9,0, 2,7 Hz), 9,02 (1H, d, *J* = 2,4 Hz).

25 El siguiente compuesto se produjo sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3 usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo de Referencia 4

{3-fluoro-4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]fenil}metilcarbamato de *terc*-butilo

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,49 (9H, s), 3,30 (3H, s), 7,07-7,24 (4H, m), 8,51 (1H, dd, *J* = 9,0, 2,7 Hz), 9,01 (1H, d, *J* = 2,7 Hz).

Ejemplo de Referencia 5

Producción de metil{3-metil-4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]fenil}carbamato de *terc*-butilo

- 40 A una suspensión en DMF (50 ml) de NaH (al 60% en aceite, 640 mg) se le añadió {3-metil-4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]fenil}carbamato de *terc*-butilo (5,00 g) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 10 min, se añadió yodometano (3,08 g) y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla se vertió en hielo agua y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua, NaCl acuoso saturado y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (*n*-heptano/AcOEt = 6/1 a 1/1) para proporcionar el compuesto del título (4,35 g) en forma de un sólido de color blanco.
- 45 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,48 (9H, s), 2,14 (3H, s), 3,28 (3H, s), 7,01 (1H, dd, *J* = 9,2, 0,6 Hz), 7,02 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 7,15 (1H, dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz), 7,18-7,23 (1H, m a), 8,47 (1H, dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz), 9,04 (1H, dd, *J* = 2,7, 0,5 Hz).

Ejemplo de Referencia 6

Producción de metil{4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]fenil}carbamato de *terc*-butilo

- A una suspensión en THF (30 ml) de NaH (al 60% en aceite, 1,22 g) se le añadió {4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]fenil}carbamato de *terc*-butilo (7,77 g) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 10 min, se añadió yodometano (4,33 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vertió en hielo agua y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua, NaCl acuoso saturado y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt = 2/1) para proporcionar el compuesto del título (6,30 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
- 55 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,48 (9H, s), 3,30 (3H, s), 7,03 (1H, dd, *J* = 9,0, 0,5 Hz), 7,11-7,13 (2H, m), 7,31-7,34 (2H, m), 8,48 (1H, dd, *J* = 9,0, 2,7 Hz), 9,05 (1H, d, *J* = 2,7 Hz).
- 60

Ejemplo de Referencia 7

Producción de {4-[(5-aminopiridin-2-il)oxi]-3-metoxifenil}metilcarbamato de *terc*-butilo

65

Una mezcla de {3-metoxi-4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]fenil}metil-carbamato de *terc*-butilo (4,80 g) y paladio sobre carbono (5% en peso, 1,36 g) en EtOH (100 ml) se agitó a 40 °C durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt = 3/2 a 3/7) para proporcionar el compuesto del título (3,58 g) en forma de un aceite de color amarillo.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,46 (9H, s), 3,26 (3H, s), 3,46 (2H, s a), 3,77 (3H, s), 6,73-6,82 (2H, m); 6,88-6,93 (1H, m), 7,00 (1H, d, *J* = 8,3 Hz), 7,07 (1H, dd, *J* = 8,5, 2,9 Hz), 7,66 (1H, d, *J* = 2,9 Hz).

Ejemplo de Referencia 8

Producción de {4-[(5-aminopiridin-2-il)oxi]-3-metilfenil}metilcarbamato de *terc*-butilo

Una mezcla de metil{3-metil-4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]fenil}carbamato de *terc*-butilo (4,35 g) y paladio sobre carbono (al 10% en peso, 620 mg) en AcOEt (80 ml) se agitó a 45 °C durante 3 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (*n*-heptano/AcOEt = 1/1 a 3/7) para proporcionar el compuesto del título (3,55 g) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,46 (9H, s), 2,19 (3H, s), 3,24 (3H, s), 3,52 (2H, s a), 6,68 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 6,90 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,02 (1H, dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz), 7,05 (1H, dd, *J* = 8,5, 2,9 Hz), 7,08-7,13 (1H, m a), 7,68 (1H, d, *J* = 2,9 Hz).

Ejemplo de Referencia 9

Producción de {4-[(5-aminopiridin-2-il)oxi]fenil}metilcarbamato de *terc*-butilo

Una mezcla de metil{4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]fenil}carbamato de *terc*-butilo (3,28 g) y paladio sobre carbono (al 10% en peso, 328 mg) en EtOH (30 ml) se agitó a 50 °C durante 4 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt = 2/1) para proporcionar el compuesto del título (2,79 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 3,24 (3H, s), 3,54 (2H, s a), 6,76 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 6,99-7,02 (2H, m), 7,08 (1H, dd, *J* = 8,5, 2,9 Hz), 7,17-7,19 (2H, m), 7,72 (1H, d, *J* = 2,9 Hz).

Ejemplo de Referencia 10

Producción de {4-[(5-aminopiridin-2-il)oxi]-3-fluorofenil}metilcarbamato de *terc*-butilo

Una solución de {3-fluoro-4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]fenil}metilcarbamato de *terc*-butilo (2,79 g) en EtOH (57 ml) se purgó con argón y después se trató con platino sobre carbono (5% en peso, carbono activado con soporte, húmedo, tipo Degussa F101 ra/p) (0,6 g). Después, la mezcla de reacción se puso en una atmósfera de H₂ y se agitó vigorosamente a 40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (2,59 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,45 (9H, s), 3,25 (3H, s), 3,48 (2H, s a), 6,82 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 6,98-7,03 (1H, m), 7,07-7,15 (3H, m), 7,64 (1H, dd, *J* = 3,1, 0,6 Hz).

Ejemplo de Referencia 11

Producción de [3-fluoro-4-({5-[(4-fenoxibenzoil)amino]piridin-2-il}oxi)fenil]-metilcarbamato de *terc*-butilo

A una solución en AcOEt (12 ml) de {4-[(5-aminopiridin-2-il)oxi]-3-fluorofenil}metilcarbamato de *terc*-butilo (0,5 g) y trietilamina (0,36 ml) se le añadió una solución en AcOEt (5 ml) de cloruro de 4-fenoxibenzoilo (390 mg) a 0 °C y después la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 min. El precipitado resultante se separó y se lavó con H₂O y Et₂O para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (0,53 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,48 (9H, s), 3,27 (3H, s), 7,01 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,03-7,23 (6H, m), 7,05 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,36-7,43 (2H, m), 7,77 (1H, s), 7,84 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,19 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 8,22 (1H, dd, *J* = 8,7, 2,8 Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 11 usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo de Referencia 12

[4-({5-[(bifenil-4-ilcarbonil)amino]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil] metilcarbamato de *terc*-butilo

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,48 (9H, s), 3,27 (3H, s), 7,03-7,08 (1H, m), 7,03 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,14 (1H, d, *J* = 11,7 Hz), 7,17 (1H, t, *J* = 8,7 Hz), 7,38-7,52 (3H, m), 7,61-7,65 (2H, m), 7,72 (2H, d, *J* = 8,5 Hz), 7,87 (1H, s), 7,95 (2H, d, *J* =

8,5 Hz), 8,23 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,27 (1H, dd, $J = 8,7, 2,8$ Hz).

Ejemplo de Referencia 13

5 {3-fluoro-4-[(5-{[4-(trifluorometil)benzoil]amino}piridin-2-il)oxi]fenil} metilcarbamato de *terc*-butilo

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,48 (9H, s), 3,26 (3H, s), 6,96-7,18 (4H, m), 7,73 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,97 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,15 (1H, s), 8,20 (1H, dd, $J = 8,9, 2, 8$ Hz), 8,22 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 14

10 {3-fluoro-4-[(5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil]amino}piridin-2-il)oxi]fenil}metilcarbamato de *terc*-butilo

15 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,48 (9H, s), 3,28 (3H, s), 7,04 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,07 (1H, s), 7,14 (1H, d, $J = 10,0$ Hz), 7,18 (1H, t, $J = 8,7$ Hz), 7,49 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,21 (1H, dd, $J = 8,9, 2,8$ Hz), 8,27 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,28-8,38 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 15

20 [3-fluoro-4-({5-[(2,3,4-trifluorobenzoil)amino]piridin-2-il)oxi}fenil]metilcarbamato de *terc*-butilo

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,48 (9H, s), 3,28 (3H, s), 7,03-7,08 (1H, m), 7,03 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,12-7,21 (3H, m), 7,89-7,99 (1H, m), 8,11-8,18 (1H, m), 8,17 (1H, dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz), 8,25 (1H, d, $J = 2,7$ Hz).

Ejemplo de Referencia 16

25 metil[3-metil-4-({5-[(4-fenoxibenzoil)amino]piridin-2-il)oxi}fenil]carbamato de *terc*-butilo

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,17 (3H, s), 3,26 (3H, s), 6,88 (1H, dd, $J = 8,8, 0,8$ Hz), 6,98 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,03-7,09 (5H, m), 7,12-7,16 (1H, m a), 7,18-7,22 (1H, m), 7,37-7,42 (2H, m), 7,84-7,86 (3H, m), 8,18-8,22 (2H, m).

30 Ejemplo de Referencia 17

[4-({5-[(bifenil-4-ilcarbonil)amino]piridin-2-il)oxi}-3-metilfenil]metilcarbamato de *terc*-butilo

35 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,17 (3H, s), 3,26 (3H, s), 6,89 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,08 (1H, dd, $J = 8, 5, 2,4$ Hz), 7,12-7,17 (1H, m a), 7,40-7,42 (1H, m), 7,46-7,50 (2H, m), 7,62-7,64 (2H, m), 7,70-7,72 (2H, m), 7,94-7,97 (2H, m), 7,97-8,00 (1H, m a), 8,22-8,26 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 18

40 Producción de metil{3-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)benzoil]amino}piridin-2-il)oxi]fenil}carbamato de *terc*-butilo

45 A una solución en AcOEt (15 ml) de {4-[(5-aminopiridin-2-il)oxi]-3-metilfenil}metilcarbamato de *terc*-butilo (0,5 g) y Et_3N (0,32 ml) se le añadió lentamente cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo (237 ml) a 0 °C, y después la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la solución se le añadieron AcOEt (10 ml) y agua (10 ml), y la mezcla se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. Después de la adición de Hexano (20 ml), la solución se agitó vigorosamente. El precipitado resultante se recogió, proporcionando el compuesto del título (700 mg) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,13 (3H, s), 3,24 (3H, s), 6,86 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,95 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,01-7,08 (1H, m), 7,12 (1H, s), 7,73 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,98 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,06-8,31 (1H, m a), 8,17 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,26 (1H, d, $J = 2,7$ Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18 usando los materiales de partida apropiados.

55 Ejemplo de Referencia 19

{4-[(5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil]amino}piridin-2-il)oxi]-3-metilfenil}metilcarbamato de *terc*-butilo

60 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,18 (3H, s), 3,27 (3H, s), 6,91 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,00 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,10 (1H, dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 7,13-7,19 (1H, m a), 7,49 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,18 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 8,29-8,36 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 20

metil[4-({5-[(4-fenoxibenzoil)amino]piridin-2-il}oxi)fenil]carbamato de *tert*-butilo

- 5 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 3,26 (3H, s), 6,94 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,03-7,09 (6H, m), 7,18-7,25 (3H, m), 7,37-7,43 (2H, m), 7,84-7,87 (3H, m), 8,21 (1H, dd, $J = 8,8$, 2,7 Hz), 8,25 (1H, d, $J = 2,7$ Hz).

Ejemplo de Referencia 21

- 10 [4-({5-[(bifenil-4-ilcarbonil)amino]piridin-2-il}oxi)fenil]metilcarbamato de *tert*-butilo

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 3,26 (3H, s), 6,96 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,07-7,10 (2H, m), 7,23-7,25 (2H, m), 7,40-7,42 (1H, m), 7,46-7,50 (2H, m), 7,62-7,64 (2H, m), 7,71-7,73 (2H, m), 7,95-7,97 (3H, m), 8,26 (1H, dd, $J = 8,8$, 2,6 Hz), 8,30 (1H, d, $J = 2,6$ Hz).

- 15 Ejemplo 1

Producción de *N*-{6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-fenoxibenzamida

- 20 Se disolvió [3-fluoro-4-({5-[(4-fenoxibenzoil)amino]piridin-2-il}oxi)fenil]-metilcarbamato de *tert*-butilo (0,53 g) en TFA (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en AcOEt. Se añadió NaOH 5 M enfriado con hielo para ajustar el pH a 12, y la mezcla se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en Et_2O , y la solución se agitó durante 1 día. El precipitado resultante se recogió y se lavó con Et_2O para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (0,29 g).

- 25 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,83 (3H, s), 3,78 (1H, s a), 6,35-6,44 (2H, m), 6,96 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 6,99-7,09 (5H, m), 7,17-7,22 (1H, m), 7,36-7,43 (2H, m), 7,68 (1H, s), 7,84 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,16-8,23 (2H, m).

Los siguientes compuestos se produjeron sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados.

30

Ejemplo 2

N-{6-[2-Fluoro-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}bifenil-4-carboxamida

- 35 p.f.: 190,0 °C-190,5 °C (desc.)

Ejemplo 3

N-{6-[2-Fluoro-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida

40

^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,82 (3H, s), 6,32-6,46 (2H, m), 6,91-7,06 (2H, m), 7,74 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,89 (1H, s), 7,97 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,19 (1H, dd, $J = 8,7$, 2,7 Hz), 8,20 (1H, s).

Ejemplo 4

45

2-Fluoro-*N*-{6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida

- 50 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,83 (3H, d, $J = 5,1$ Hz), 3,80 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 6,36-6,46 (2H, m), 6,98 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,03 (1H, t, $J = 8,7$ Hz), 7,49 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,17 (1H, dd, $J = 8,8$, 2,7 Hz), 8,26 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,27-8,35 (2H, m).

Ejemplo 5

2,3,4-Trifluoro-*N*-{6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}benzamida

55

^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,83 (3H, s), 3,81 (1H, s a), 6,35-6,45 (2H, m), 6,97 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,03 (1H, t, $J = 8,7$ Hz), 7,10-7,19 (1H, m), 7,88-7,98 (1H, m), 8,12 (1H, s a), 8,13 (1H, dd, $J = 8,8$, 2,7 Hz), 8,24 (1H, d, $J = 2,7$ Hz).

Ejemplo 6

60

N-{6-[2-Metil-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-fenoxibenzamida

- 65 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,10 (3H, s), 2,83 (3H, s), 3,63 (1H, s a), 6,47 (1H, dd, $J = 8,5$, 2,7 Hz), 6,50 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 6,82 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,89 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,03-7,08 (4H, m), 7,17-7,22 (1H, m), 7,38-7,41 (2H, m), 7,79 (1H, s a), 7,83-7,85 (2H, m), 8,15 (1H, dd, $J = 8,8$, 2,8 Hz), 8,18 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

Ejemplo 7

N-{6-[2-Metil-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}bifenil-4-carboxamida

- 5 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 2,11 (3H, s), 2,83 (3H, s), 3,63 (1H, s a), 6,47 (1H, dd, *J* = 8,4, 2,8 Hz), 6,50 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 6,83 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,90 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,39-7,41 (1H, m), 7,46-7,49 (2H, m), 7,61-7,64 (2H, m), 7,69-7,71 (2H, m), 7,91 (1H, s a), 7,92-7,95 (2H, m), 8,19 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz), 8,22 (1H, d, *J* = 2,4 Hz).

Ejemplo 8

10

N-{6-[2-Metil-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida

Producción de *N*-{6-[2-metil-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida

- 15 A una solución de metil{3-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)benzoil]amino}piridin-2-il)oxi]fenil}carbamato de *terc*-butilo (0,60 g) en CH₂Cl₂ (1 ml) se le añadió en tres porciones TFA (3,32 ml) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 min, la mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en AcOEt. Se añadió NaOH 2 M enfriado con hielo (10 ml), y la mezcla se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. Después de la adición de Et₂O (20 ml), la solución se agitó

- 20 vigorosamente. El precipitado resultante se recogió y el precipitado se recristalizó en Et₂O/AcOEt/Hexano para proporcionar el compuesto del título (0,44 g) en forma de un polvo de color blanco.

- ¹H RMN (CDCl₃) δ: 2,09 (3H, s), 2,83 (3H, s), 3,64 (1H, s), 6,46 (1H, dd, *J* = 8,5, 2,9 Hz), 6,49 (1H, d, *J* = 2,9 Hz), 6,83 (1H, d, *J* = 9,0 Hz), 6,88 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 7,74 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,92-8,01 (3H, m), 8,14 (1H, dd, *J* = 8,9, 2,8 Hz), 8,21 (1H, d, *J* = 2,7 Hz).

25

Los siguientes compuestos se produjeron sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 8 usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 9

30

2-Fluoro-*N*-{6-[2-metil-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida

- ¹H RMN (CDCl₃) δ: 2,11 (3H, s), 2,84 (3H, s), 3,65 (1H, s a), 6,48 (1H, dd, *J* = 8,4, 2,8 Hz), 6,51 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 6,84 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,90 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,48 (1H, d, *J* = 11,7 Hz), 7,60 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 8,13 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz), 8,27-8,34 (3H, m).

35

Ejemplo 10

N-{6-[4-(Metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-fenoxibenzamida

40

- ¹H RMN (CDCl₃) δ: 2,84 (3H, s), 6,61-6,64 (2H, m), 6,86 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,96-6,99 (2H, m), 7,03-7,07 (4H, m), 7,18-7,21 (1H, m), 7,38-7,41 (2H, m), 7,80 (1H, s a), 7,83-7,85 (2H, m), 8,15 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz), 8,20 (1H, d, *J* = 2,8 Hz).

Ejemplo 11

N-{6-[4-(Metilamino)fenoxi]piridin-3-il}bifenil-4-carboxamida

- ¹H RMN (CDCl₃) δ: 2,84 (3H, s), 6,62-6,64 (2H, m), 6,87 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,98-6,99 (2H, m), 7,40-7,41 (1H, m), 7,46-7,49 (2H, m), 7,61-7,64 (2H, m), 7,69-7,71 (2H, m), 7,90 (1H, s a), 7,93-7,95 (2H, m), 8,19 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz), 8,24 (1H, d, *J* = 2,6 Hz).

50

Ejemplo 12

- 55 Producción de *N*-{6-[2-metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida

- A una solución en AcOEt (10 ml) de {4-[(5-aminopiridin-2-il)oxi]-3-metoxifenil}metilcarbamato de *terc*-butilo (0,60 g) y trietilamina (0,26 g) se le añadió cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo (0,38 g) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua, NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt = 9/1 a 7/3) para dar un polvo amorfo de color amarillo. El polvo se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml), y después se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, el residuo se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua, NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (*n*-

65

hexano/AcOEt = 7/3 a 3/7) para proporcionar el compuesto del título (0,42 g) en forma de un aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 2,84 (3H, s), 3,73 (3H, s), 6,20 (1H, dd, J = 8,5, 2,7 Hz), 6,25 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,94-8,02 (3H, m), 8,11-8,22 (2H, m).

- 5 Los siguientes compuestos se produjeron sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 13

- 10 *N*-{6-[2-Metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-fenoxibenzamida

¹H RMN (CDCl₃) δ: 2,84 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,74 (1H, s), 6,18-6,27 (2H, m), 6,88 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,94-6,98 (1H, m), 7,01-7,09 (4H, m), 7,17-7,22 (1H, m), 7,36-7,43 (2H, m), 7,72-7,87 (3H, m), 8,11-8,18 (2H, m).

- 15 Ejemplo 14

N-{6-[2-Metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}bifenil-4-carboxamida

p.f.: 161,4 °C-161,8 °C

- 20

Ejemplo 15

2-Fluoro-*N*-{6-[2-metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida

- 25 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 2,86 (3H, s), 3,65-3,85 (1H, m a), 3,75 (3H, s), 6,22 (1H, dd, J = 8,5, 2,7 Hz), 6,28 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,48 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,12 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 8,24-8,35 (3H, m).

Ejemplo 16

- 30

2,3,4-Trifluoro-*N*-{6-[2-metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}benzamida

¹H RMN (CDCl₃) δ: 2,86 (3H, s), 3,68-3,78 (4H, m), 6,22 (1H, dd, J = 8,5, 2,7 Hz), 6,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,10-7,19 (1H, m), 7,89-7,97 (1H, m), 8,06-8,16 (2H, m), 8,24 (1H, d, J = 2,7 Hz).

- 35

Ejemplo 17

2,3,4-Trifluoro-*N*-{6-[2-metil-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}benzamida

- 40

¹H RMN (CDCl₃) δ: 2,11 (3H, s), 2,83 (3H, s), 3,57-3,72 (1H, m), 6,48 (1H, dd, J = 8,5, 2,9 Hz), 6,51 (1H, d, J = 2,9 Hz), 6,83 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,10-7,19 (1H, m), 7,87-7,96 (1H, m), 8,07-8,12 (1H, m), 8,12-8,21 (1H, m), 8,23-8,28 (1H, m).

- 45 Ejemplo 18

N-{6-[4-(Metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida

¹H RMN (CDCl₃) δ: 2,84 (3H, s), 6,61-6,63 (2H, m), 6,87 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,94-6,97 (2H, m), 7,73-7,75 (2H, m), 7,97-7,99 (2H, m), 8,04 (1H, s a), 8,14 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,6 Hz).

- 50

Ejemplo 19

2-Fluoro-*N*-{6-[4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida

- 55

¹H RMN (CDCl₃) δ: 2,85 (3H, s), 3,70 (1H, s a), 6,63-6,65 (2H, m), 6,88 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,98-7,00 (2H, m), 7,49 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8,3, 1,0 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 8,28-8,34 (3H, m).

Ejemplo 20

- 60

2,3,4-Trifluoro-*N*-{6-[4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}benzamida Producción de 2,3,4-trifluoro-*N*-{6-[4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}benzamida

A una solución en AcOEt (10 ml) de {4-[(5-aminopiridin-2-il)oxi]fenil}metilcarbamato de *terc*-butilo (0,50 g) y trietilamina (0,32 g) se le añadió cloruro de 2,3,4-trifluorobenzoilo (0,37 g) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura

- 65

ambiente durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua, NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml) y después se añadió TFA (3 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua, NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (*n*-hexano/AcOEt = 2/1) para proporcionar el compuesto del título (0,55 g) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 2,84 (3H, s), 3,71 (1H, s a), 6,62-6,65 (2H, m), 6,87 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,97-6,99 (2H, m), 7,11-7,18 (1H, m), 7,89-7,95 (1H, m), 8,10 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,7 Hz), 8,14-8,17 (1H, m a), 8,27 (1H, d, *J* = 2,7 Hz).

Ejemplo 21

Producción de clorhidrato de *N*-{6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-fenoxibenzamida

A una solución en EtOH (7 ml) de *N*-{6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-fenoxibenzamida (0,34 g) se le añadió HCl 6 M (0,14 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C. El precipitado resultante se recristalizó en EtOH/H₂O para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (0,28 g).

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ: 2,76 (3H, s), 6,60-6,69 (1H, m), 6,70-6,80 (1H, m), 7,06 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,08-7,17 (5H, m), 7,20-7,26 (1H, m), 7,43-7,49 (2H, m), 8,01 (2H, d, *J* = 9,4 Hz), 8,18 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,7 Hz), 8,41 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 10,35 (1H, s).

Los siguientes compuestos se produjeron sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 21 usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 22

Clorhidrato de 2-fluoro-*N*-{6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ: 2,77 (3H, s), 6,66-6,76 (1H, m), 6,77-6,88 (1H, m), 7,10 (1H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,17 (1H, t, *J* = 8,9 Hz), 7,75 (1H, d, *J* = 8,3 Hz), 7,87-7,95 (2H, m), 8,17 (1H, dd, *J* = 9,0, 2,7 Hz), 8,38 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 10,78 (1H, s).

Ejemplo 23

Clorhidrato de 2,3,4-trifluoro-*N*-{6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}benzamida

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ: 2,78 (3H, s), 6,70-6,81 (1H, m), 6,82-6,94 (1H, m), 7,10 (1H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,19 (1H, t, *J* = 8,8 Hz), 7,44-7,54 (1H, m), 7,56-7,65 (1H, m), 8,16 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,7 Hz), 8,37 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 10,70 (1H, s).

Ejemplo 24

Producción de clorhidrato de *N*-{6-[2-metil-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida

A una solución en EtOH (3 ml) de *N*-{6-[2-Metil-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida (0,30 g) se le añadió HCl acuoso 6 M (0,13 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C. El precipitado resultante se recristalizó en EtOH/H₂O, dando el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (0,20 g).

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ: 2,14 (3H, s), 2,91 (3H, s), 7,11 (1H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,17 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 7,32 (1H, dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz), 7,36-7,43 (1H, m), 7,93 (2H, d, *J* = 8,3 Hz), 8,19 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 8,25 (1H, dd, *J* = 8,9, 2,8 Hz), 8,48 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 10,71 (1H, s).

Los siguientes compuestos se produjeron sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 24 usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 25

Clorhidrato de 2,3,4-trifluoro-*N*-{6-[2-metil-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}benzamida

p.f.: 222,9 °C-225,4 °C (desc.)

Ejemplo 26

Clorhidrato de *N*-{6-[2-Metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-fenoxibenzamida

p.f.: 202,2 °C-202,3 °C

Ejemplo 27

Clorhidrato de *N*-{6-[2-Metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida

5 p.f.: 217,6 °C-218,2 °C.

Ejemplo 28

Clorhidrato de 2-Fluoro-*N*-{6-[2-metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida

10 p.f.: 197,0 °C-198,1 °C

Ejemplo 29

15 Clorhidrato de 2,3,4-Trifluoro-*N*-{6-[2-metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}benzamida

p.f.: 207,1 °C-209,8 °C

Ejemplo 30

20 Clorhidrato de *N*-{6-[4-(Metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ: 2,90 (3H, s), 7,12 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,23-7,24 (2H, m), 7,42-7,44 (2H, m), 7,92-7,94 (2H, m), 8,18-8,20 (2H, m), 8,26 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz), 8,54 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 10,73 (1H, s).

25 Ejemplo 31

Clorhidrato de 2-Fluoro-*N*-{6-[4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida

30 ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ: 2,89 (3H, s), 7,11 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,20-7,22 (2H, m), 7,37-7,39 (2H, m), 7,75 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,90-7,94 (2H, m), 8,20 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz), 8,46 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 10,83 (1H, s).

Ejemplo 32

35 Producción de clorhidrato de 2,3,4-trifluoro-*N*-{6-[4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}benzamida (1:1)

A una solución en EtOH (10 ml) de 2,3,4-trifluoro-*N*-{6-[4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}benzamida (0,55 g) se le añadió HCl 6 M (0,27 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (0,35 g).

40 ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ: 2,89 (3H, s), 7,11 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,20-7,23 (2H, m), 7,38-7,40 (2H, m), 7,47-7,52 (1H, m), 7,58-7,64 (1H, m), 8,18 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,7 Hz), 8,45 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 10,75 (1H, s).

45 Los siguientes compuestos pueden producirse sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 21 usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 33

50 Clorhidrato de *N*-{6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}bifenil-4-carboxamida

Ejemplo 34

Clorhidrato de *N*-{6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida

55 Ejemplo 35

Clorhidrato de *N*-{6-[2-Metil-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-fenoxibenzamida

Ejemplo 36

60 Clorhidrato de *N*-{6-[2-Metil-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}bifenil-4-carboxamida

Ejemplo 37

65 Clorhidrato de 2-fluoro-*N*-{6-[2-metil-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 38

Clorhidrato de *N*-{6-[4-(Metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-fenoxibenzamida

5 Ejemplo 39

Clorhidrato de *N*-{6-[4-(Metilamino)fenoxi]piridin-3-il}bifenil-4-carboxamida

Ejemplo 40

10

Clorhidrato de *N*-{6-[2-Metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}bifenil-4-carboxamida

Ensayo farmacológico

15 Efecto antiproliferativo sobre las células cancerosas (in vitro)

Se determinó la inhibición del crecimiento en células cancerosas hepáticas humanas (HuH-7) por el método de la sulforhodamina B que se basa en el método de Skehan P. et al. (J Natl Cancer Inst. 1990 Jul 4; 82(13): 1107 - 12). En el estudio, se sembraron las células HuH-7 en medio DMEM que contenía un 10% de suero fetal bovino en una microplaca de 96 pocillos. Tras 24 horas de incubación a 37 °C en presencia de un 5% de dióxido de carbono, se añadió el compuesto de ensayo y se incubaron las células durante otros 5 días. Tras la incubación, se añadió una solución de ácido tricloroacético para dar una concentración final del 10% y se dejaron las células en reposo a 4 °C durante una hora para fijarlas. Luego, se lavaron las células con agua para eliminar el medio y el ácido tricloroacético y se secaron al aire. Las células secas se almacenaron a 4 °C hasta que se tiñeron con sulforhodamina B. Se añadió a cada pocillo una solución de ácido acético al 1% que contenía un 0,4% de sulforhodamina B y se dejó en reposo durante 20 a 30 minutos a temperatura ambiente. Tras eliminar el sobrenadante, se lavó cada pocillo con solución de ácido acético al 1%, y una solución de 10 mM de Tris (tris-(hidroximetil) aminometano) agitando para eluir el colorante captado por las células. Luego, se determinó la densidad óptica a la longitud de onda de medición de 492 nm y la longitud de onda de referencia de 690 nm, y se calculó la diferencia. La actividad de crecimiento celular en cada pocillo se definió como el valor determinado restando la DO en el pocillo de control que no contenía células (la diferencia en absorbancia entre los 492 nm y los 690 nm) de la del pocillo de ensayo.

La concentración inhibidora 50% (CI₅₀ (nM)) del compuesto de ensayo se determinaba comparando la actividad de crecimiento celular en el pocillo que contiene el compuesto de ensayo con el del control que no contiene el compuesto de ensayo.

Los resultados se muestran en la Tabla 2.

40

Tabla 2

Compuesto de ensayo	CI ₅₀ (nM)
Compuesto de Ejemplo 2	108,0
Compuesto de Ejemplo 3	154,8
Compuesto de Ejemplo 6	78,5
Compuesto de Ejemplo 7	77,6
Compuesto de Ejemplo 9	70,4
Compuesto de Ejemplo 10	319,7
Compuesto de Ejemplo 11	310,9
Compuesto de Ejemplo 14	247,6
Compuesto de Ejemplo 21	136,0
Compuesto de Ejemplo 22	162,7
Compuesto de Ejemplo 23	752,6
Compuesto de Ejemplo 24	72,3
Compuesto de Ejemplo 25	484,7
Compuesto de Ejemplo 26	274,9

Compuesto de ensayo	Cl ₅₀ (nM)
Compuesto de Ejemplo 27	303,8
Compuesto de Ejemplo 28	292,9
Compuesto de Ejemplo 30	274,7
Compuesto de Ejemplo 31	327,0

Ensayo de estabilidad metabólica en microsomas hepáticos

- 5 En este estudio, se distribuyeron en cada tubo 225,5 µl de microsomas hepáticos a 0,22 mg/ml, y se les añadieron 2,5 µl de compuesto de ensayo 100 µM. Luego, 22,5 µl de esta mezcla se dividió en 500 µl de IS con cantidades conocidas de acetonitrilo como muestra de 0 min., el resto se pre-incubó a 37 °C durante 5 min. Se inició la reacción añadiendo 22,5 µl de NADH/NADPH, y tras 10 y 20 min, se dividieron 25 µl de la mezcla de reacción en 500 µl de IS con cantidades conocidas de acetonitrilo. Se centrifugaron las muestras (5700 rpm, 4 °C, 10 min), y se analizaron los sobrenadantes por LC/MS/MS. Se calculó la pendiente de regresión lineal de las relaciones del porcentaje log
- 10 remanente frente al tiempo de incubación (-k_e), y se calculó el aclaramiento intrínseco (CL_{int}) utilizando la siguiente ecuación.

$$CL_{int} = K_e * \frac{\mu l \text{ incubación}}{mg \text{ microsomas}} * \frac{mg \text{ microsomas/g hígado}}{g \text{ hígado/kg de peso corporal}}$$

- 15 Los resultados se muestran en la Tabla 3

Tabla 3

Compuesto de ensayo	CL _{int} (µl/min/mg)
Compuesto de Ejemplo 2	<200
Compuesto de Ejemplo 3	<200
Compuesto de Ejemplo 6	<200
Compuesto de Ejemplo 7	<200
Compuesto de Ejemplo 9	<200
Compuesto de Ejemplo 14	<200
Compuesto de Ejemplo 22	<200
Compuesto de Ejemplo 24	<200
Compuesto de Ejemplo 25	<200
Compuesto de Ejemplo 26	<200
Compuesto de Ejemplo 27	<200
Compuesto de Ejemplo 28	<200
Compuesto de Ejemplo 30	<200
Compuesto de Ejemplo 31	<200

Ensayo de estabilidad

- 20 Con el fin de estimar la estabilidad de los compuestos sin llevar a cabo un ensayo de estabilidad a largo plazo, se evaluó la estabilidad de los compuestos disueltos bajo condiciones de estrés ácido y térmico.
- 25 Se disolvieron aproximadamente 0,005 g del compuesto de ensayo en 50 ml de una fase móvil, y esta solución se utilizó como solución muestra. Las soluciones se depositaron en un vial de cristal marrón y se almacenó a 70 °C durante el periodo de ensayo. El ensayo se llevó a cabo con 20 µl de cada solución de muestra en los siguientes puntos de muestreo con Cromatografía líquida según las siguientes condiciones. La proporción residual del área del pico del compuesto de ensayo (%) respecto al área del pico total que se detecta en la solución se determinó por el método de integración automática. Las condiciones de operación eran las siguientes. Detector: Un fotómetro de

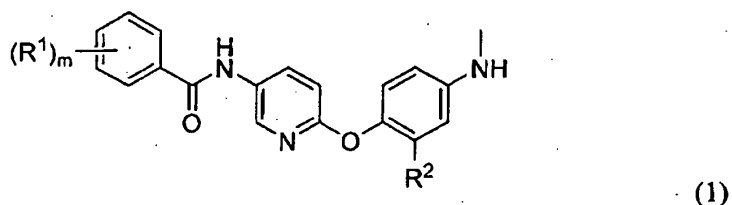
5 absorción ultravioleta (longitud de onda: 254 nm); Columna: Una columna de acero inoxidable de aproximadamente 4 mm de diámetro interno y aproximadamente 15 cm de longitud, envuelto en gel de sílice octadecilsilanizado para la cromatografía líquida (5 μ m de diámetro de partículas); Temperatura de columna: Temperatura constante de aproximadamente 40 °C; Fase móvil: Una mezcla de agua, acetonitrilo y ácido fluoroacético (500:500:1); Tasa de flujo: 1 ml/min.; Tiempo de medición; 25 minutos; Puntos de muestreo; Día 0, Día 1; y Día 3. La relación residual del área del pico del compuesto (%) se calcula de la siguiente manera. El área del pico del compuesto de ensayo / el área del pico total detectada en la solución x 100.

10 Por el método anterior, se confirmó que algunos compuestos representativos tales como el Ejemplo 30 poseen una estabilidad de almacenamiento superior.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1), o una sal del mismo:

[Fórmula 1]



donde R¹ representa un átomo de halógeno, un grupo arilo C₆ a C₁₀, un grupo arilo C₆ a C₁₀, o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, donde el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R² representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y;

m representa un número entero de 1 a 3;

con la condición de que cuando m representa 2 o 3, R¹ sean iguales o diferentes.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, donde R² representa un átomo de hidrógeno.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, donde R² representa un átomo de halógeno.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, donde R² representa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, donde R² representa un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

N-[6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il]-4-fenoxibenzamida,
 N-[6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il]bifenil-4-carboxamida,
 N-[6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il]-4-(trifluorometil)benzamida,
 2-fluoro-N-[6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il]-4-(trifluorometil)benzamida,
 2,3,4-trifluoro-N-[6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il]benzamida,
 N-[6-[2-metil-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il]-4-fenoxibenzamida,
 N-[6-[2-metil-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il]bifenil-4-carboxamida,
 N-[6-[2-metil-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il]-4-(trifluorometil)benzamida,
 2-fluoro-N-[6-[2-metil-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il]-4-(trifluorometil)benzamida,
 N-[6-[4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il]-4-fenoxibenzamida,
 N-[6-[4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il]bifenil-4-carboxamida,
 N-[6-[2-metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il]-4-(trifluorometil)benzamida,
 N-[6-[2-metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il]-4-fenoxibenzamida,
 N-[6-[2-metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il]bifenil-4-carboxamida,
 2-fluoro-N-[6-[2-metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il]-4-(trifluorometil)benzamida,
 2,3,4-trifluoro-N-[6-[2-metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il]benzamida,
 2,3,4-trifluoro-N-[6-[2-metil-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il]benzamida,
 N-[6-[4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il]-4-(trifluorometil)benzamida,
 2-fluoro-N-[6-[4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il]-4-(trifluorometil)benzamida, y
 2,3,4-trifluoro-N-[6-[4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il]benzamida.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

N-[6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il]-4-fenoxibenzamida,
 N-[6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il]bifenil-4-carboxamida,
 N-[6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il]-4-(trifluorometil)benzamida,
 2-fluoro-N-[6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il]-4-(trifluorometil)benzamida,
 2,3,4-trifluoro-N-[6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il]benzamida,

- N-{6-[2-metil-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-fenoxibenzamida,
 N-{6-[2-metil-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}bifenil-4-carboxamida,
 N-{6-[2-metil-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida,
 2-fluoro-N-{6-[2-metil-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida,
 5 N-{6-[4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-fenoxibenzamida,
 N-{6-[4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}bifenil-4-carboxamida,
 N-{6-[2-metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida,
 N-{6-[2-metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-fenoxibenzamida,
 N-{6-[2-metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}bifenil-4-carboxamida,
 10 2-fluoro-N-{6-[2-metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida,
 2,3,4-trifluoro-N-{6-[2-metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}benzamida,
 2,3,4-trifluoro-N-{6-[2-metil-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}benzamida,
 N-{6-[4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida,
 2-fluoro-N-{6-[4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida,
 15 2,3,4-trifluoro-N-{6-[4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}benzamida,
 clorhidrato de N-{6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-fenoxibenzamida,
 clorhidrato de 2-fluoro-N-{6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida,
 clorhidrato de 2,3,4-trifluoro-N-{6-[2-fluoro-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}benzamida,
 clorhidrato de N-{6-[2-metil-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida,
 20 clorhidrato de 2,3,4-trifluoro-N-{6-[2-metil-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}benzamida,
 clorhidrato de N-{6-[2-metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-fenoxibenzamida,
 clorhidrato de N-{6-[2-metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida,
 clorhidrato de 2-fluoro-N-{6-[2-metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida,
 clorhidrato de 2,3,4-trifluoro-N-{6-[2-metoxi-4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}benzamida,
 25 clorhidrato de N-{6-[4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida,
 clorhidrato de 2-fluoro-N-{6-[4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}-4-(trifluorometil)benzamida, y
 clorhidrato de 2,3,4-trifluoro-N-{6-[4-(metilamino)fenoxi]piridin-3-il}benzamida.
8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la fórmula general (1), o una sal
 30 del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, y un vehículo farmacológicamente aceptable.
9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 para prevenir y/o tratar el cáncer.
10. Un compuesto representado por la fórmula general (1), o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1
 35 para su uso en la composición farmacéutica.
11. Uso de un compuesto representado por la fórmula general (1), o una sal del mismo, de acuerdo con la
 reivindicación 1 para la producción de una composición farmacéutica.
- 40 12. Un compuesto representado por la fórmula general (1), o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1
 para su uso en un método para prevenir y/o tratar el cáncer.