

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 470**

51 Int. Cl.:

C07C 275/34 (2006.01)
A61K 31/17 (2006.01)
A61K 31/35 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07C 275/40 (2006.01)
C07D 295/12 (2006.01)
C07D 309/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.09.2010 PCT/JP2010/067047**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2011 WO11040509**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2010 E 10820624 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2017 EP 2484661**

54 Título: **Derivado de 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilurea y aplicación farmacéutica del mismo**

30 Prioridad:

30.09.2009 JP 2009227411
31.03.2010 JP 2010083722

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.09.2017

73 Titular/es:

TORAY INDUSTRIES, INC. (100.0%)
1-1, Nihonbashi-Muromachi 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-8666, JP

72 Inventor/es:

KANEKO, HIROAKI;
KAWAI, HIDEKI;
IURA, YOSUKE;
INOUE, HIDEKI;
KAINO, MIE;
MEGURO, HIROYUKI y
UCHIDA, TAZURU

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 634 470 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

Derivado de 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilurea y aplicación farmacéutica del mismo

Campo técnico

La presente invención se refiere a derivados de 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilurea y a usos médicos de los mismos.

5 Técnica antecedente

Las citocinas inflamatorias son factores biológicos que desempeñan papeles importantes en la supresión de enfermedades patogénicas infecciosas, pero las citocinas inflamatorias pueden provocar enfermedades infecciosas, tales como síndrome de choque tóxico, osteoartropatía, diabetes o enfermedad inflamatoria del intestino cuando se producen en exceso.

- 10 En lo referente a estas enfermedades inflamatorias, también se ha estudiado activamente un enfoque biológico en el antagonismo funcional del factor de necrosis tumoral α (en lo sucesivo citado como TNF α), que es una de las citocinas inflamatorias. Por ejemplo, infliximab, que es un anticuerpo monoclonal contra TNF α , se ha desarrollado como agente terapéutico para enfermedades inflamatorias, tales como uveítis a causa de la enfermedad de Behcet o la enfermedad de Crohn, ya que tiene una potente acción en el organismo como antagonista funcional del TNF α
- 15 (documentos no de patente 1 y 2).

Por otra parte, se sabe que la MAPK p38, que es un homólogo de la proteína cinasa activada por mitógeno (en lo sucesivo citada como MAPK), se activa por estimulación mediante radiación ultravioleta, lipopolisacárido (en lo sucesivo citado como LPS) o citocinas inflamatorias, promoviendo de este modo la producción de citocinas inflamatorias, tales como TNF α .

- 20 Los documentos de patente 1 a 11 divulgan compuestos de bajo peso molecular que tienen una actividad inhibidora de MAPK p38 y los documentos de patente 12 a 14 divulgan compuestos que tienen una estructura de 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilurea. Sin embargo, no se ha divulgado o sugerido una relación entre una estructura de 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilurea y una actividad inhibidora de MAPK p38 y no se ha comunicado que los derivados de 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilurea tengan actividad inhibidora de MAPK p38.

- 25 La dermatitis alérgica es una enfermedad causada por una reacción alérgica y se caracteriza por un picor y/o erupción crónica en la cara, cuello, codos y/o rodillas. Debido a un aumento de alérgenos y/o un cambio en los hábitos alimenticios, etc., año tras año aumenta el número de pacientes que padecen dermatitis alérgica y sus síntomas tienden a ser más graves. El tratamiento de la dermatitis alérgica se lleva a cabo principalmente mediante farmacoterapia y, como agentes terapéuticos en ese caso, se usan esteroides adrenocorticales, agentes inmunosupresores, agentes antihistamínicos y así sucesivamente.
- 30

- Enfermedad inflamatoria del intestino es un término genérico para enfermedades que causan inflamación y/o úlceras en la mucosa del colon, tipificada por colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn y esta enfermedad es una enfermedad crónica no tratable de etiología desconocida. Un gran número de pacientes padecen la aparición juvenil. La diarrea, las heces sanguinolentas y demás continúan durante un largo periodo de tiempo y se repiten las recidivas y las remisiones. Por consiguiente, tienen una gran influencia en la QOL (calidad de vida, por sus siglas en inglés) de los
- 35 pacientes. Sin embargo, en los últimos años el número de pacientes ha aumentado rápidamente. El tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino se efectúa principalmente mediante terapia de dieta elemental y/o farmacoterapia. Como agentes terapéuticos en el caso de la farmacoterapia se usan preparaciones de ácido 5-aminosalicílico, esteroides, agentes inmunosupresores, preparaciones de anticuerpos y similares.

- 40 El dolor se clasifica en dos tipos: dolor agudo, que es dolor fisiológico y dolor crónico, tipificado por dolor inflamatorio y dolor neuropático. En el dolor crónico, el dolor tiene una duración prolongada después de la desaparición del daño tisular sustancial que causó el dolor inicial y se cree que las causas del mismo son anomalías en el mecanismo de transmisión, control o reconocimiento del dolor. A menudo, el dolor crónico es resistente a los analgésicos opioides y similares y es intratable. Además, el dolor dura mucho tiempo y se produce una disestesia, tal como hiperalgesia y/o
- 45 alodinia. Por consiguiente, la QOL de los pacientes se reduce enormemente. El tratamiento del dolor crónico se lleva a cabo principalmente mediante farmacoterapia. Como agentes terapéuticos, en este caso se usan fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para el dolor inflamatorio y anticonvulsivos, antidepresivos y similares para el dolor neuropático.

Documentos de la técnica anterior

- 50 DOCUMENTOS DE PATENTE

[Documento de patente 1] WO 99/00357

[Documento de patente 2] Publicación de Solicitud de Patente no examinada de Japón (Traducción de la solicitud PCT) n.º 2001-526276

[Documento de patente 3] WO 02/083642

[Documento de patente 4] WO 07/103468

[Documento de patente 5] Publicación de Solicitud de Patente no examinada de Japón (Traducción de la solicitud PCT) n.º 2007-145819

5 [Documento de patente 6] Publicación de Solicitud de Patente no examinada de Japón (Traducción de la solicitud PCT) n.º 2006-528986

[Documento de patente 7] Publicación de Solicitud de Patente no examinada de Japón (Traducción de la solicitud PCT) n.º 2005-508357

[Documento de patente 8] Publicación de Solicitud de Patente no examinada de Japón (Traducción de la solicitud PCT) n.º 2003-512378

10 [Documento de patente 9] Publicación de Solicitud de Patente no examinada de Japón (Traducción de la solicitud PCT) n.º 2002-517486

[Documento de patente 10] WO 00/043384

[Documento de patente 11] WO 93/014081

[Documento de patente 12] WO 07/073503

15 [Documento de patente 13] WO 04/082687

[Documento de patente 14] Publicación de Solicitud de Patente no examinada de Japón (JP-A) n.º 1991-261755

DOCUMENTOS NO DE PATENTE

[Documento no de patente 1] Koj, Biochim. Biophys. Acta, 1996, Vol. 1317, págs. 84-94

[Documento no de patente 2] Dinarello y col., Rev. Infect. Disease, 1984, Vol. 6, págs. 51-95

20 **Sumario de la invención**

PROBLEMAS A RESOLVER POR LA INVENCION

En el tratamiento de enfermedades inflamatorias causadas por un aumento del TNF α , se puede esperar que los agentes biológicos, tales como infliximab, tengan un efecto terapéutico destacado como antagonista funcional. No obstante, es necesario que se administren en forma de solución inyectable, lo cual supone una gran carga para los pacientes. Además, dichos agentes biológicos corren el riesgo de ver su eficacia enormemente reducida en los casos donde sean reconocidos por el organismo al que se administran como sustancias exógenas. Por consiguiente, es deseable el desarrollo de un nuevo compuesto de bajo peso molecular que suprima la producción de TNF α , pero aún no se ha descubierto un compuesto de bajo peso molecular que no tenga posibilidad de provocar efectos secundarios, tales como hepatotoxicidad.

30 En el tratamiento de la dermatitis atópica, los síntomas de la dermatitis se alivian usando esteroides adrenocorticales, agentes inmunosupresores y/o agentes antihistamínicos. Sin embargo, en la actualidad, el efecto es transitorio y su uso está asociado con un riesgo de enfermedades infecciosas y/o de efectos secundarios graves.

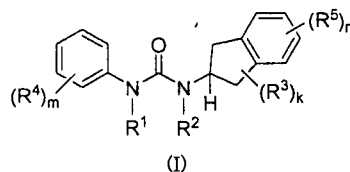
En el tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino, la terapia de dieta elemental tiene pocos efectos secundarios pero afecta en gran medida a la QOL de los pacientes cuando la terapia continúa durante un largo periodo de tiempo. Por otra parte, en el caso de la farmacoterapia, existen casos de mala respuesta y muchos problemas, tales como enfermedades y complicaciones infecciosas.

40 En el tratamiento del dolor inflamatorio, son útiles los agentes antiinflamatorios no esteroideos, como es el caso del diclofenaco sódico, pero tienen efectos secundarios, tales como trastornos gastrointestinales. Por otra parte, en el tratamiento del dolor neuropático, es útil la gabapentina, que es un anticonvulsivo, pero también tiene efectos secundarios, tales como una somnolencia bastante fuerte y pérdida de equilibrio.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto de bajo peso molecular que tenga actividad inhibidora de MAPK p38 y una actividad supresora de la producción de TNF α asociada con la misma y con lo que se consiga un buen perfil farmacocinético *in vivo* como agente farmacéutico y una reducción en la hepatotoxicidad y un uso médico del mismo. Otro objeto de la presente invención es proporcionar un agente terapéutico o profiláctico para la dermatitis alérgica, la enfermedad inflamatoria del intestino o el dolor, que comprende este compuesto de bajo peso molecular como principio activo.

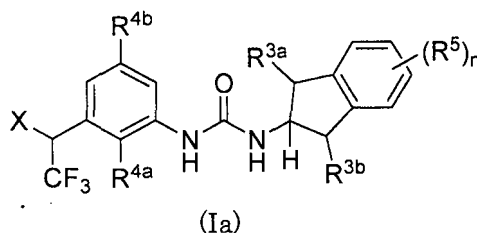
MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

Para resolver los problemas anteriormente descritos, los presentes inventores llevaron a cabo estudios exhaustivos para descubrir que un nuevo derivado de 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilurea o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una destacada actividad inhibidora de MAPK p38 y una actividad supresora de la producción de TNF α asociada con la misma y tiene tanto un excelente perfil farmacocinético *in vivo* como una baja toxicidad y tiene una eficacia excelente en la dermatitis alérgica, la enfermedad inflamatoria del intestino y el dolor y por lo tanto elaboraron la presente invención. Esto es, la presente invención proporciona un derivado de 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il urea representado por la Fórmula General (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un producto farmacéutico que los comprende como un ingrediente eficaz, como se define respectivamente en las reivindicaciones 1 y 5. La presente solicitud desvela un derivado de 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il urea representado por la Fórmula General (I)



5 [en la que, k representa un número entero de 1 a 4; m representa un número entero de 2 a 5; n representa un número entero de 0 a 4; R¹ y R² cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; R³ cada uno representa independientemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (que pueden sustituirse con 1 o más halógenos, R⁶O- y/o (R⁶)₂N-), R⁶O-, (R⁶)₂N- o halógeno; R⁴ y R⁵ cada uno independientemente representan alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (que puede sustituirse con 1 o más halógenos, R⁶O- y/o (R⁶)₂N-) solo para cicloalquilo R⁴ de 3 a 8 átomos de carbono (que puede sustituirse con 1 a 3 R⁶ que son cada uno independientes; en la que de 1 a 3 metilenos que constituyen un anillo pueden cada uno, sustituirse independientemente con -O-, -S-, -C(O)- o -N(R⁶)-; y en la que un átomo de carbono unido directamente a un anillo de benceno puede sustituirse con un átomo de nitrógeno, R⁶O-, (R⁶)₂N-, R⁶C(O)NH-, R⁶S(O)₂NH-, R⁶C(O)-, R⁶OC(O)-, (R⁶)₂NC(O)-, ciano o halógeno; y R⁶ cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (que pueden sustituirse con 1 o más halógenos).]

10 Entre estos, la presente invención proporciona un derivado de 2,3-dihidro-1H-inden-2-il urea representado por la Fórmula General (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un producto farmacéutico que los comprende como un ingrediente eficaz.



15 [en la que, n representa un número entero de 0 a 4; R^{3a} representa R⁶O- o (R⁶)₂N-; R^{3b} representa hidrógeno, R⁶O- o (R⁶)₂N-; R^{4a} representa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (que pueden sustituirse con 1 o más halógenos, R⁶O- y/o (R⁶)₂N-), R⁶O-, (R⁶)₂N- o halógeno; R^{4b} representa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (que pueden sustituirse con 1 o más halógenos, R⁶O- y/o (R⁶)₂N-), cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (que puede sustituirse con 1 a 3 R⁶ que son cada uno independientes; en la que de 1 a 3 metilenos que constituyen un anillo pueden cada uno, sustituirse independientemente con -O-, -S-, -C(O)- o -N(R⁶)-; y en la que un átomo de carbono unido directamente a un anillo de benceno puede sustituirse con un átomo de nitrógeno), R⁶O-, (R⁶)₂N- o halógeno; R⁵ cada uno representa independientemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (que pueden sustituirse con 1 o más halógenos, R⁶O- y/o (R⁶)₂N-), R⁶O-, (R⁶)₂N-, R⁶C(O)NH-, R⁶S(O)₂NH-, R⁶C(O)-, R⁶OC(O)-, (R⁶)₂NC(O)-, ciano o halógeno; R⁶ cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (que pueden sustituirse con 1 o más halógenos) y X representa R⁶O- o (R⁶)₂N-].

20 La presente invención también proporciona un agente terapéutico o profiláctico para dermatitis alérgica, enfermedad o dolor inflamatorio del intestino, que comprende el derivado 2,3-dihidro-1H-inden-2-il urea anteriormente descrito o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma como un ingrediente eficaz.

Efectos de la invención

25 Un derivado de 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilurea de la presente invención y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tienen una actividad inhibidora de MAPK p38 y una actividad supresora de la producción de TNFα asociada con la misma y por este motivo, se ha logrado un buen perfil farmacocinético *in vivo* y una reducción en la hepatotoxicidad. Por lo tanto, son útiles como fármaco terapéutico para enfermedades inflamatorias causadas por la activación de MAPK p38 y la producción de TNFα. La presente invención puede usarse también como agente terapéutico o profiláctico para la dermatitis alérgica, la enfermedad inflamatoria del intestino o el dolor, teniendo efectos secundarios reducidos.

Breve descripción de los dibujos

40 La fig. 1 es un diagrama que muestra el efecto del compuesto 46b en la hiperalgesia en un modelo de dolor inflamatorio (un modelo de dolor por edema en la pata inducido por carragenina).
La fig. 2 es un diagrama que muestra el efecto del compuesto 46b en la hiperalgesia en un modelo de dolor neuropático (modelo de Bennett).
La fig. 3 es un diagrama que muestra el efecto del compuesto 46b en la hiperalgesia en un modelo de dolor

neuropático (modelo de Chung). **Modo para llevar a cabo la invención**

A menos que se especifique lo contrario, los derivados de 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il urea de la presente invención (denominado en los sucesivos en el presente documento como Compuesto (Ia)) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen todos los isómeros debido a la existencia de carbonos asimétricos (isómeros *R*, isómeros *S*, isómeros α , isómeros β , enantiómeros y diastereómeros), isómeros ópticos, que tienen una rotación óptica (isómeros *D*, isómeros *L*, isómeros *d*, isómeros *l*, isómeros (+) e isómeros (-)), isómeros polares en separación cromatográfica (isómeros de alta polaridad e isómeros de baja polaridad), mezclas de los mismos en una relación opcional y mezclas racémicas.

Los siguientes términos usados en la presente memoria descriptiva se definen como se describe a continuación a menos que se especifique lo contrario.

El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

La expresión "alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" representa un grupo de hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, que consiste en 1 a 6 átomos de carbono, y, en los casos en los que la frase "(que pueden sustituirse con 1 o más halógenos, R^6O- y/o $(R^6)_2N-$)" se añade, incluye grupos en los que una parte o todos de los átomos de hidrógeno en el grupo alquilo está sustituido con halógeno, R^6O- y/o $(R^6)_2N-$ (en el que R^6 representa hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (que pueden estar sustituidos con 1 o más halógenos)). Por lo tanto, ejemplos de "alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" o "alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (que pueden sustituirse con 1 o más halógenos, R^6O- y/o $(R^6)_2N-$)" incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-propilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2,2-dimetil-1-propilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, triclorometilo, 2,2,2-tricloroetilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxi-2-metil-2-propilo, 1,3-dihidroxi-2-metil-2-propilo, 1-amino-2-metil-2-propilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo, 2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo, 1-amino-2,2,2-trifluoroetilo y 2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etilo.

La expresión "cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono" representa un grupo de hidrocarburo saturado, monocíclico o policíclico, que consiste en 3 a 8 átomos de carbono, y, en los casos en los que la frase "(que puede sustituirse con 1 a 3 R^6 que son cada uno independiente; en la que de 1 a 3 metilenos que constituyen un anillo pueden cada uno, sustituirse independientemente con $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$ o $-N(R^6)-$; y en la que un átomo de carbono directamente unido a un anillo de benceno puede sustituirse con un átomo de nitrógeno)" se añade, incluye grupos en los que de 1 hasta 3 átomos de hidrógeno en el grupo alquilo se sustituyen R^6 , grupos en los que 1 a 3 metilenos que constituyen un anillo se sustituyen cada uno independientemente con $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$ o $-N(R^6)-$ y grupos en los que un átomo de carbono directamente unido a un grupo fenilo está sustituido con un átomo de nitrógeno. Por lo tanto, ejemplos de "cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono" o "cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (que pueden sustituirse con 1 a 3 R^6 que son cada uno independiente; en el que de 1 a 3 metilenos que constituyen un anillo pueden cada uno, sustituirse independientemente con $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$ o $-N(R^6)-$; y en el que un átomo de carbono directamente unido a un anillo de benceno puede sustituirse con un átomo de nitrógeno)" incluye, por ejemplo, ciclopropilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, metilciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornanilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofurano, aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, azepanilo, tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo y 4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-ilo.

La presente invención incluye todas las sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto (Ia) de la presente invención. Los compuestos que tienen sustituyentes que pueden salificarse en el Compuesto (Ia) de la presente invención se pueden convertir en sales correspondientes por procedimientos conocidos.

Los ácidos a añadir son preferentemente no tóxicos y solubles en agua, y más preferentemente ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico o ácido fosfórico; ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácido acético, ácido láctico, ácido cítrico, ácido maléico, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido glutárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido mandélico o ácido succínico; o ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico o ácido alcanforsulfónico.

Las bases a añadirse son preferentemente no tóxicas y solubles en agua, y más preferentemente bases inorgánicas, tales como hidróxido sódico o hidróxido potásico.

En la Fórmula General (I), *k* es preferentemente 1 o 2, más preferentemente 1.

En la Fórmula General (I), *m* es preferentemente 2 o 3, más preferentemente 3.

En la Fórmula General (I), *n* es preferentemente 0 a 2.

En la Fórmula General (I), ambos R^1 y R^2 son preferentemente hidrógeno.

En la Fórmula General (I), R^3 es cada uno de manera independiente, preferentemente R^6O- o $(R^6)_2N-$, más preferentemente R^6O- , aún más preferentemente hidroxilo.

En la Fórmula General (I), R^4 es cada uno de manera independiente, preferentemente alquilo de 1 a 6 átomos de

5 carbono (que pueden sustituirse con 1 o más halógenos, R^6O- y/o $(R^6)_2N-$), cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (que puede sustituirse con 1 a 3 R^6 que son cada uno independientes; en el que de 1 a 3 metilenos que constituyen un anillo pueden cada uno, sustituirse independientemente con $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$ o $-N(R^6)-$; y en el que un átomo de carbono unido a un anillo de benceno puede sustituirse con un átomo de nitrógeno), R^6O- , $(R^6)_2N-$ o halógeno; más preferentemente metoxi, etoxi, 2-propilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-2-butilo, pirrolidino, piperidino, azepanilo, morfolino, bromo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo, 1-amino-2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etilo o 2,2,2-trifluoro-1-(dimetilamino)etilo; y aún más preferentemente metoxi, 2-metil-2-propilo o 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo.

En la Fórmula General (I), R^5 es cada uno de manera independiente, preferentemente R^6O- o halógeno, más preferentemente hidroxilo, metoxi, etoxi, flúor, cloro o bromo.

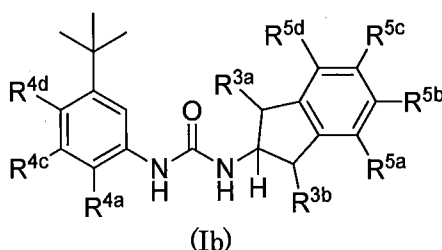
10 En la Fórmula General (Ia), R^{3a} es preferentemente R^6O- , más preferentemente hidroxilo. R^{3b} es preferentemente hidrógeno.

15 En la Fórmula General (Ia), R^{4a} es preferentemente R^6O- , más preferentemente metoxi o etoxi, aún más preferentemente metoxi. R^{4b} es preferentemente alquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (que puede sustituirse con 1 a 3 R^6 que son cada uno independientes; en el que de 1 a 3 metilenos que constituyen un anillo pueden cada uno, sustituirse independientemente con $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$ o $-N(R^6)-$; y en el que un átomo de carbono directamente unido a un anillo de benceno puede sustituirse con un átomo de nitrógeno) o halógeno; más preferentemente 2-propilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-2-butilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, morfolinilo o bromo; y aún más preferentemente 2-metil-2-propilo.

20 En la Fórmula General (Ia), R^5 es cada uno de manera independiente, preferentemente R^6O- o halógeno, más preferentemente hidroxilo, metoxi, etoxi, flúor, cloro o bromo.

En la Fórmula General (Ia), X es preferentemente hidroxilo, amino metilamino o dimetilamino, más preferentemente hidroxilo.

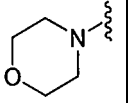
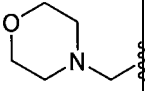
25 Ejemplos del Compuesto (I) incluyen, por ejemplo, compuestos representados por la Fórmula General (Ib) que se enumeran en la Tabla 1. En las Tablas, las líneas onduladas en las fórmulas estructurales significan que éstas se sustituyen en la posición de la línea.



[Tabla 1-1]

Compuesto	R^{3a}	R^{3b}	R^{4a}	R^{4c}	R^{4d}	R^{5a}	R^{5b}	R^{5c}	R^{5d}
1	OH	H	CH ₃ O	HOCH ₂	H	H	H	H	H
2	OH	H	CH ₃ O	HOCH ₂	H	CH ₃	H	H	H
3	OH	H	CH ₃ O	HOCH ₂	H	F	H	H	H
4	OH	H	CH ₃ O	HOCH ₂	H	Cl	H	H	H
5	OH	H	CH ₃ O	HOCH ₂	H	CH ₃ O	H	H	H
6	OH	H	CH ₃ O	HOCH ₂	H	OH	H	H	H
7	OH	H	CH ₃ O	HOCH ₂	H	H	CH ₃	H	H
8	OH	H	CH ₃ O	HOCH ₂	H	H	F	H	H
9	OH	H	CH ₃ O	HOCH ₂	H	H	CH ₃ O	H	H
10	OH	H	CH ₃ O	HOCH ₂	H	H	H	CH ₃	H

(continuación)

Compuesto	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{4a}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}
11	OH	H	CH ₃ O	HOCH ₂	H	H	H	F	H
12	OH	H	CH ₃ O	HOCH ₂	H	H	H	CH ₃ O	H
13	OH	H	CH ₃ O	HOCH ₂	H	H	H	H	CH ₃
14	OH	H	CH ₃ O	HOCH ₂	H	H	H	H	F
15	OH	H	CH ₃ O	HOCH ₂	H	H	H	H	CH ₃ O
16	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	H	H
17	OH	H	CH ₃ O	H ₂ N	H	H	H	H	H
18	OH	H	CH ₃ O	CH ₃ NH	H	H	H	H	H
19	OH	H	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ N	H	H	H	H	H
20	OH	H	CH ₃ O	HO(CH ₃)CH	H	H	H	H	H
21	OH	H	CH ₃ O	H ₃ CC(O)	H	H	H	H	H
22	OH	H	CH ₃ O	HO(CH ₃) ₂ C	H	H	H	H	H
23	OH	H	CH ₃ O	CH ₃ S(O) ₂ NH	H	H	H	H	H
24	OH	H	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ NCH ₂	H	H	H	H	H
25	OH	H	CH ₃ O	CH ₃ NHCH ₂	H	H	H	H	H
26	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	H	H
27	OH	H	CH ₃ O	HO(CH ₂ CH ₃)C H	H	H	H	H	H

[Tabla 1-2]

Compuesto	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{4a}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}
28	OH	H	CH ₃ O	F	H	H	H	H	H
29	OH	H	CH ₃ O	CH ₃ C(O)NH	H	H	H	H	H
30	OH	H	HOCH ₂	H	H	H	H	H	H
31	OH	H	C ₂ H ₅ O	HOCH ₂	H	H	H	H	H
32	OH	H	(CH ₃) ₂ CHO	HOCH ₂	H	H	H	H	H
33	OH	H	CH ₃ O	CH ₃ OCH ₂	H	H	H	H	H
34	OH	H	CH ₃ O	HOCH(CH(CH ₃) ₂)	H	H	H	H	H
35	OH	H	CH ₃ O	C ₂ H ₅ OCH ₂	H	H	H	H	H
36	OH	H	CH ₃ O	H	HOCH ₂	H	H	H	H
37	OH	H	CH ₃ O	HO(C ₂ H ₅)CH	H	H	H	H	H
38	OH	H	CH ₃ O	CH ₃ NHCH(CH ₃)	H	H	H	H	H
39	OH	H	CH ₃ O	F ₂ CH	H	H	H	H	H
40	OH	H	CH ₃ O	H ₂ NC(O)	H	H	H	H	H

(continuación)

Compuesto	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{4a}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}
41	OH	H	CH ₃ O	H ₂ NC(CH ₃) ₂	H	H	H	H	H
42	OH	H	CH ₃ O	CH ₃ NHC(O)	H	H	H	H	H
43	OH	H	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ NC(O)	H	H	H	H	H
44	OH	H	CH ₃ O	CF ₃ C(O)	H	H	H	H	H
45	OH	H	H	HO(CF ₃)CH	H	H	H	H	H
46	OH	H	CH ₃ O	HO(CF ₃)CH	H	H	H	H	H
47	OH	H	CH ₃ O	H ₂ N(CF ₃)CH	H	H	H	H	H
48	OH	H	CH ₃ O	CH ₃ NH(CF ₃)CH	H	H	H	H	H
49	OH	H	CH ₃ O	HO(CF ₃)CH	H	CH ₃	H	H	H
50	OH	H	CH ₃ O	HO(CF ₃)CH	H	F	H	H	H
51	OH	H	CH ₃ O	HO(CF ₃)CH	H	Cl	H	H	H
52	OH	H	CH ₃ O	HO(CF ₃)CH	H	CH ₃ O	H	H	H
53	OH	H	CH ₃ O	HO(CF ₃)CH	H	OH	H	H	H
54	OH	H	CH ₃ O	HO(CF ₃)CH	H	H	CH ₃	H	H

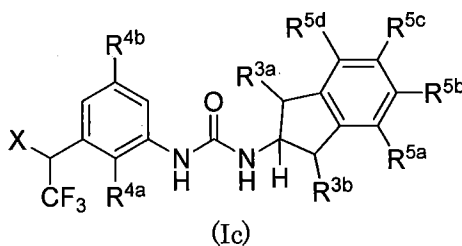
[Tabla 1-3]

Compuesto	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{4a}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}
55	OH	H	CH ₃ O	HO(CF ₃)CH	H	H	F	H	H
56	OH	H	CH ₃ O	HO(CF ₃)CH	H	H	Cl	H	H
57	OH	H	CH ₃ O	HO(CF ₃)CH	H	H	CH ₃ O	H	H
58	OH	H	CH ₃ O	HO(CF ₃)CH	H	H	OH	H	H
59	OH	H	CH ₃ O	HO(CF ₃)CH	H	H	H	CH ₃	H
60	OH	H	CH ₃ O	HO(CF ₃)CH	H	H	H	F	H
61	OH	H	CH ₃ O	HO(CF ₃)CH	H	H	H	Cl	H
62	OH	H	CH ₃ O	HO(CF ₃)CH	H	H	H	CH ₃ O	H
63	OH	H	CH ₃ O	HO(CF ₃)CH	H	H	H	OH	H
64	OH	H	CH ₃ O	HO(CF ₃)CH	H	H	H	H	CH ₃
65	OH	H	CH ₃ O	HO(CF ₃)CH	H	H	H	H	F
66	OH	H	CH ₃ O	HO(CF ₃)CH	H	H	H	H	Cl
67	OH	H	CH ₃ O	HO(CF ₃)CH	H	H	H	H	CH ₃ O
68	OH	H	CH ₃ O	HO(CF ₃)CH	H	H	H	H	OH
69	OH	H	CH ₃ O	HO(CF ₃)CH	H	H	H	H	NH ₂
70	OH	H	CH ₃ O	HO(CF ₃)CH	H	H	H	H	CH ₃ NH
71	OH	H	CH ₃ O	HO(CF ₃)CH	H	H	H	H	CN
72	OH	H	CH ₃ O	HO(CF ₃)CH	H	H	H	H	CH ₃ S(O) ₂ NH
73	OH	H	CH ₃ O	HO(CF ₃)CH	H	F	H	H	F

(continuación)

Compuesto	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{4a}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}
74	OH	H	OH	HO(CF ₃)CH	H	H	H	H	H
75	OH	H	OH	HO(CF ₃)CH	H	F	H	H	H
76	OH	H	OH	HO(CF ₃)CH	H	H	F	H	H
77	OH	H	OH	HO(CF ₃)CH	H	H	H	F	H
78	OH	H	OH	HO(CF ₃)CH	H	H	H	H	F
79	CH ₃ O	H	CH ₃ O	HO(CF ₃)CH	H	H	H	H	H
80	OH	OH	CH ₃ O	HO(CF ₃)CH	H	H	H	H	H
81	F	H	CH ₃ O	HO(CF ₃)CH	H	H	H	H	H

Además, ejemplos del Compuesto (I) incluyen, por ejemplo, compuestos representados por la Fórmula General (Ic) que se enumeran en la Tabla 2. En las Tablas, las líneas onduladas en las fórmulas estructurales significan que éstas se sustituyen en la posición de la línea.

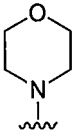
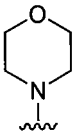
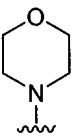
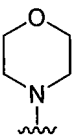
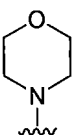


5

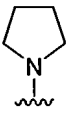
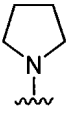
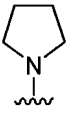
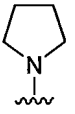
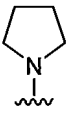
[Tabla 2-1]

Compuesto	X	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}
82	OH	OH	H	CH ₃ O	Br	H	H	H	H
83	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	H
84	OH	OH	H	CH ₃ O		F	H	H	H
85	OH	OH	H	CH ₃ O		CH ₃ O	H	H	H
86	OH	OH	H	CH ₃ O		H	F	H	H

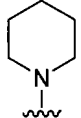
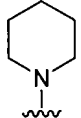
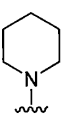
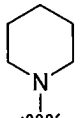
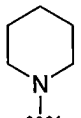
(continuación)

Compuesto	X	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}
87	OH	OH	H	CH ₃ O		H	CH ₃ O	H	H
88	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	F	H
89	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	CH ₃ O	H
90	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	F
91	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	CH ₃ O

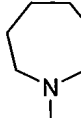
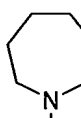
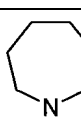
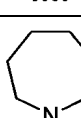
[Tabla 2-2]

Compuesto	X	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}
92	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	H
93	OH	OH	H	CH ₃ O		F	H	H	H
94	OH	OH	H	CH ₃ O		H	F	H	H
95	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	F	H
96	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	F

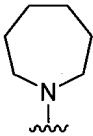
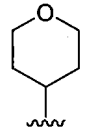
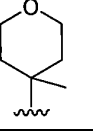
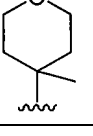
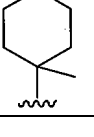
(continuación)

Compuesto	X	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}
97	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	H
98	OH	OH	H	CH ₃ O		F	H	H	H
99	OH	OH	H	CH ₃ O		H	F	H	H
100	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	F	H
101	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	F	F

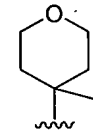
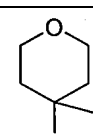
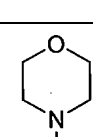
[Tabla 2-3]

Compuesto	X	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}
102	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	H
103	OH	OH	H	CH ₃ O		F	H	H	H
104	OH	OH	H	CH ₃ O		H	F	H	H
105	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	F	H

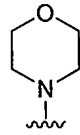
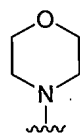
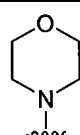
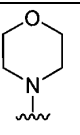
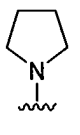
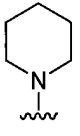
(continuación)

Compuesto	X	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}
106	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	F
107	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	H
108	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	H
109	OH	OH	H	CH ₃ O		F	H	H	H
110	OH	OH	H	CH ₃ O		H	F	H	H

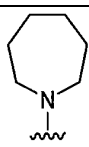
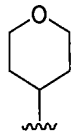
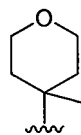
[Tabla 2-4]

Compuesto	X	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}
111	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	F	H
112	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	F
113	NH ₂	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	H

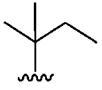
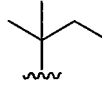
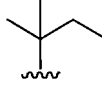
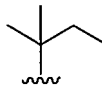
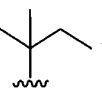



(continuación)

Compuesto	X	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}
114	NH ₂	OH	H	CH ₃ O		F	H	H	H
115	NH ₂	OH	H	CH ₃ O		H	F	H	H
116	NH ₂	OH	H	CH ₃ O		H	H	F	H
117	NH ₂	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	F
118	NH ₂	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	H
119	NH ₂	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	H







[Tabla 2-5]

Compuesto	X	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}
120	NH ₂	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	H
121	NH ₂	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	H
122	NH ₂	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	H






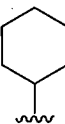
(continuación)

Compuesto	X	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}
123	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	H
124	OH	OH	H	CH ₃ O		F	H	H	H
125	OH	OH	H	CH ₃ O		H	F	H	H
126	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	F	H
127	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	F
128	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	H
129	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	H
130	OH	OH	H	CH ₃ O		F	H	H	H

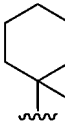
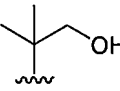
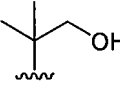
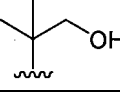
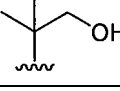
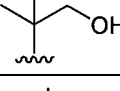
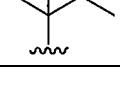
[Tabla 2-6]

Compuesto	X	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}
131	OH	OH	H	CH ₃ O		H	F	H	H
132	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	F	H
133	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	F
134	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	H
135	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	H
136	OH	OH	H	CH ₃ O		F	H	H	H

(continuación)

Compuesto	X	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}
137	OH	OH	H	CH ₃ O		H	F	H	H
138	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	F	H
139	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	F
140	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	H
141	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	H
142	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	H

[Tabla 2-7]

Compuesto	X	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}
143	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	H
144	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	H
145	OH	OH	H	CH ₃ O		F	H	H	H
146	OH	OH	H	CH ₃ O		H	F	H	H
147	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	F	H
148	OH	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	F
149	NH ₂	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	H

(continuación)

Compuesto	X	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}
150	NH ₂	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	H
151	NH ₂	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	H
152	NH ₂	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	H
153	NH ₂	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	H
154	NH ₂	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	H

[Tabla 2-8]

Compuesto	X	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}
155	NH ₂	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	H
156	NH ₂	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	H
157	NH ₂	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	H
158	NH ₂	OH	H	CH ₃ O		H	H	H	H

Por ejemplo, el Compuesto (I) puede sintetizarse de acuerdo con el Esquema 1. Los significados de los símbolos en cada fórmula de reacción son como se han definido anteriormente a menos que se especifique lo contrario.

- 5 En el procedimiento de producción descrito a continuación, en los casos en los que el compuesto del material de partida tiene uno o varios grupos hidroxilos, puede estar protegido por uno o varios grupos protectores comúnmente usados; y el grupo o grupos protectores pueden retirarse según sea necesario después de la reacción para obtener el compuesto deseado. Ejemplos del grupo protector para el grupo hidroxilo incluyen, por ejemplo, un grupo alquilo, un grupo fenilo, un grupo trifenilmetilo, un grupo aralkilo, un grupo acilo y un grupo sililo sustituido.

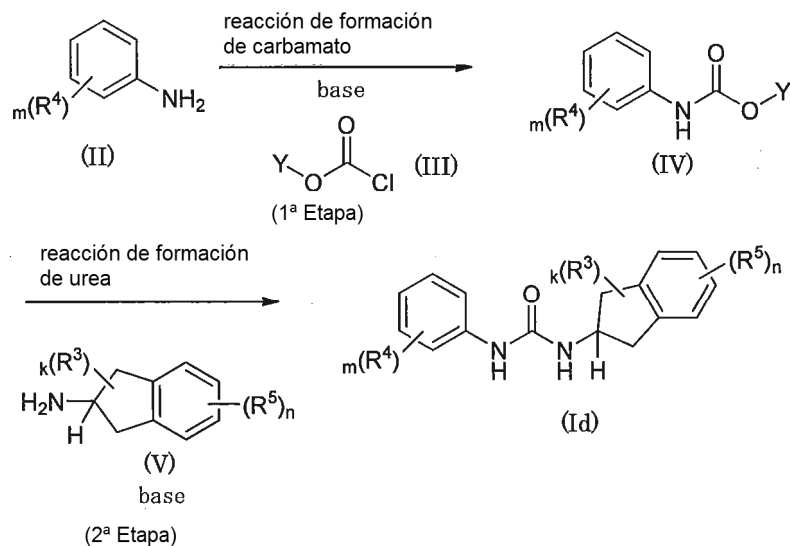
- 10 El procedimiento para retirar el grupo protector descrito anteriormente, se selecciona apropiadamente dependiendo del tipo del grupo protector, y pueden usarse procedimientos conocidos, tales como el procedimiento descrito en PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS (WILEY-INTERSCIENCE).

- 15 En el procedimiento de producción descrito a continuación, el compuesto del material de partida puede usarse como una sal. Ejemplos del ácido o base a añadir, incluyen los mismos ácidos o bases que se han descrito anteriormente como a la salificación del Compuesto (I).

El Compuesto (I) obtenido por el procedimiento de producción descrito a continuación puede aislarse y purificarse

por medios conocidos. Ejemplos del procedimiento para el aislamiento y la purificación incluyen, por ejemplo, extracción, recristalización y cromatografía del disolvente.

En los casos en los que el Compuesto (I) tiene isómeros ópticos y/o estereoisómeros, cada isómero puede obtenerse como un compuesto individual por un procedimiento conocido.



Esquema 1

5

En el Esquema 1, Y representa un grupo de 1 a 6 átomos de carbono (que puede sustituirse con 1 o más halógenos) o un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono (que pueden sustituirse de manera apropiada).

[1ª Etapa]

10 El compuesto de carbamato representado por la Fórmula General (IV) puede sintetizarse haciendo reaccionar el derivado de anilina representado por la Fórmula General (II) y el cloroformiato representado por la Fórmula General (III) en presencia de una base en un disolvente apropiado.

15 Ejemplos del cloroformiato anteriormente mencionado incluyen los que tienen un grupo saliente con el cual la reacción de formación de urea en la Segunda Etapa puede llevarse a cabo suavemente, por ejemplo, cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo, cloroformiato de fenilo, cloroformiato de 4-clorofenilo, cloroformiato de 4-nitrofenilo y cloroformiato de 1-naftilo, pero se prefiere cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo o cloroformiato de fenilo.

La cantidad a usarse del cloroformiato anteriormente mencionado es preferentemente de 0,5 a 5 mol, más preferentemente de 0,8 a 3 mol, con respecto a 1 mol del derivado de anilina representado por la Fórmula General (II).

20 Los ejemplos de la base que han de coexistir incluyen, por ejemplo, hidrogenocarbonatos de metal alcalino, tales como hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico; carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato potásico y carbonato de cesio; aminas, tales como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina y piridina; alcóxidos de metal alcalino, tales como *tert*-butóxido potásico; e hidruros de metales alcalinos tales como hidruro sódico, pero se prefiere hidrogenocarbonato sódico, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina.

25 La cantidad a usarse de la base que se ha de usar es preferentemente de 0,5 a 6 mol, más preferentemente de 0,8 a 3 mol, con respecto a 1 mol del derivado de anilina representado por la Fórmula General (II).

30 Normalmente, el disolvente de reacción se selecciona apropiadamente de disolventes que no inhiben la reacción. Ejemplos del disolvente de reacción incluyen, por ejemplo, disolventes de éteres, tales como tetrahidrofurano (en lo sucesivo en el presente documento como THF), 1,4-dioxano y etilenglicol dimetil éter; disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; disolventes de hidrocarburo aromático, tales como benceno y tolueno; disolventes polares apróticos, tales como *N,N*-dimetil-formamida (en lo sucesivo en el presente documento denominado como DMF) y dimetilsulfóxido (en lo sucesivo en el presente documento denominado como DMSO); disolventes de cetona, tales como acetona y metil etil cetona; disolventes de nitrilo, tales como acetonitrilo y propionitrilo; y agua y disolventes mezclas de los mismos, pero se prefiere un disolvente de éter.

35 La concentración del derivado de anilina representado por la Fórmula General (II) en la solución de reacción se

prefiere de 0,01 a 5 mol/l, más preferentemente de 0,1 a 2 mol/l.

La temperatura de reacción es preferentemente de -78 a 200 °C, más preferentemente de -20 a 100 °C.

El tiempo de reacción se selecciona apropiadamente dependiendo de las condiciones, tales como la temperatura de reacción, y normalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando el tiempo de reacción seleccionado es de aproximadamente 10 a 30 horas.

[2ª Etapa]

El compuesto de urea representado por la Fórmula General (Id) puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto de carbamato representado por la Fórmula General (IV) y el compuesto de 2-amino-2,3-dihidro-1*H*-indeno representado por la Fórmula General (V) en presencia de una base en un disolvente apropiado.

Los ejemplos de la base que han de coexistir incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico e hidróxido potásico; trialquilaminas, tales como trietilamina y *N,N*-diisopropiletilamina; amidinas cíclicas, tales como diazabicyclo[5.4.0]undeceno; y aminas aromáticas, tales como piridina y *N,N*-dimetilaminopiridina, pero son preferibles las trialquilaminas.

La cantidad a usarse de la base que se ha de usar es preferentemente de 0,5 a 10 mol, más preferentemente de 0,8 a 5 mol, con respecto a 1 mol del compuesto de carbamato representado por la Fórmula General (IV).

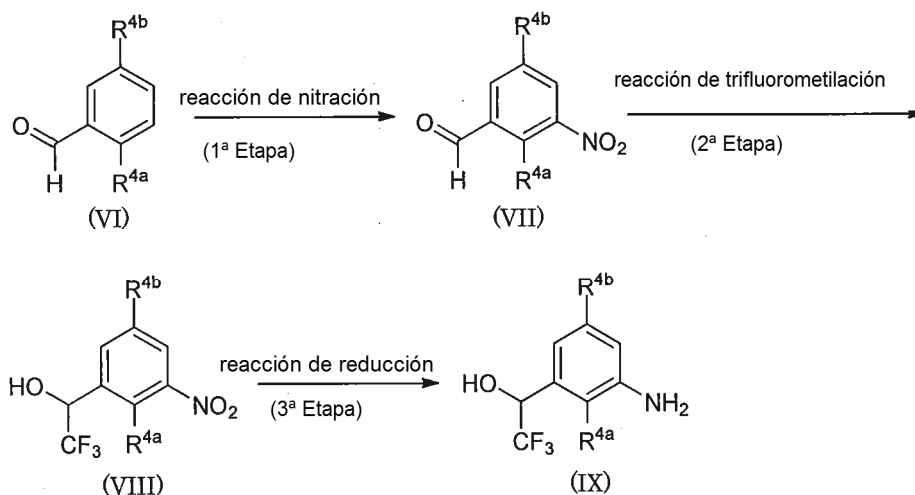
Normalmente, el disolvente de reacción se selecciona apropiadamente de disolventes que no inhiben la reacción. Ejemplos del disolvente de reacción incluyen, por ejemplo, disolventes de éteres, tales como THF, 1,4-dioxano y etilenglicol dimetil éter; disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; disolventes de hidrocarburo aromático, tales como benceno y tolueno; disolventes polares apróticos, tales como DMF y DMSO; disolventes de cetona, tales como acetona y metil etil cetona; disolventes de nitrilo, tales como acetonitrilo y propionitrilo; y agua y disolventes mezclas de los mismos, pero se prefiere un disolvente de éter, un disolvente de nitrilo o un disolvente mezcla de un disolvente de éter o un disolvente de nitrilo con agua.

La concentración del compuesto de carbamato representado por la Fórmula General (IV) en la solución de reacción es preferentemente de 0,01 a 5 mol/l, más preferentemente de 0,1 a 2 mol/l.

La reacción temperatura es preferentemente de -20 a 200 °C, más preferentemente de 0 a 150 °C.

El tiempo de reacción se selecciona apropiadamente dependiendo de las condiciones, tales como la temperatura de reacción, y normalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando el tiempo de reacción seleccionado es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 48 horas.

Entre los derivados de anilina que son un material de partida en el Esquema 1, los derivados de anilina que tienen un grupo 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo, tal como se representa por la Fórmula General (IX) pueden producirse por el procedimiento mostrado en el Esquema 2.



Esquema 2

[1ª Etapa]

El compuesto nitro representado por la Fórmula General (VII) puede sintetizarse haciendo reaccionar un agente de nitración al derivado de benzaldehído representado por la Fórmula General (VI) en un disolvente apropiado.

Ejemplos del derivado de benzaldehído representado por la Fórmula General (VI) incluyen compuestos disponibles en el mercado o derivados de compuestos disponibles en el mercado. Ejemplos del procedimiento para derivar un producto disponible en el mercado incluyen, por ejemplo, los procedimientos descritos en *Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2008, Vol. 16, n.º 15, págs. 7193-7205) y *Synthesis* (1998, Vol. 7, págs. 1029-1032).

- 5 Ejemplos del agente de nitración anteriormente mencionado incluyen, por ejemplo, catión nitronio generado a partir de una combinación, tal como ácido nítrico y ácido sulfúrico o ácido nítrico y anhídrido acético en un sistema de reacción; y una sal de nitronio, tal como tetrafluoroborato de nitronio, pero se prefiere una sal de nitronio.

10 La cantidad a usarse del agente de nitración anteriormente mencionado es preferentemente de 0,5 a 5 mol, más preferentemente de 0,8 a 3 mol, con respecto a 1 mol del derivado de benzaldehído representado por la Fórmula General (VI).

15 Como el disolvente de reacción, se selecciona apropiadamente un disolvente que no inhibe la reacción. Ejemplos de los mismos incluyen, por ejemplo, disolventes ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de *n*-propilo; disolventes de nitrilo, tales como acetonitrilo y propionitrilo; disolventes de éteres, tales como THF, 1,4-dioxano y etilenglicol dimetil éter; y disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano y disolventes mezclas de los mismos, pero se prefiere un disolvente éster o un disolvente nitrilo.

La concentración del derivado de benzaldehído representado por la Fórmula General (II) en la solución de reacción se prefiere de 0,01 a 5 mol/l, más preferentemente de 0,05 a 2 mol/l.

La temperatura de reacción es preferentemente de -78 a 50 °C, más preferentemente de -40 a 30 °C.

20 El tiempo de reacción se selecciona apropiadamente dependiendo de las condiciones, tales como la temperatura de reacción, y normalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando el tiempo de reacción seleccionado es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 6 horas.

[2ª Etapa]

25 El derivado de trifluoroetanol representado por la Fórmula General (VIII) puede sintetizarse haciendo reaccionar el derivado de benzaldehído representado por la Fórmula General (VII) y un agente para la trifluorometilación en un disolvente apropiado y, según se requiera, en presencia de una sal fluoruro.

Los ejemplos de la sal fluoruro que han de coexistir incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos, tales como fluoruro sódico y fluoruro potásico; y sales de amonio, tales como fluoruro de tetrametilamonio y fluoruro de tetra *n*-butilamonio, pero se prefiere una sal de amonio.

30 La cantidad de la sal fluoruro o a usarse para hacer coexistir es preferentemente de 0,01 a 2 mol, más preferentemente de 0,05 a 1 mol, con respecto a 1 mol del derivado de benzaldehído representado por la Fórmula General (VII).

Ejemplos del agente para la trifluorometilación anteriormente mencionado incluyen, por ejemplo, yoduro de trifluorometilo y trimetil(trifluorometil)silano, pero se prefiere trimetil(trifluorometil)silano.

35 La cantidad a usarse del agente para la trifluorometilación anteriormente mencionado es preferentemente de 0,5 a 10 mol, más preferentemente de 0,8 a 5 mol, con respecto a 1 mol del derivado de benzaldehído representado por la Fórmula General (VII).

40 Normalmente, como el disolvente de reacción, se selecciona apropiadamente un disolvente que no inhibe la reacción. Ejemplos de los mismos incluyen, por ejemplo, disolventes de éteres, tales como THF, 1,4-dioxano y etilenglicol dimetil éter; y disolventes de hidrocarburo aromático, tales como benceno y tolueno, y mezclas de los mismos, pero se prefiere un disolvente de éter.

La concentración del derivado de benzaldehído representado por la Fórmula General (VII) en la solución de reacción se prefiere de 0,01 a 5 mol/l, más preferentemente de 0,05 a 1 mol/l.

La temperatura de reacción es preferentemente de -78 a 50 °C, más preferentemente de -30 a 30 °C.

45 El tiempo de reacción se selecciona apropiadamente dependiendo de las condiciones, tales como la temperatura de reacción, y normalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando el tiempo de reacción seleccionado es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 12 horas.

[3ª Etapa]

50 El derivado de anilina representado por la Fórmula General (IX) puede sintetizarse reduciendo el grupo nitro del compuesto nitro representado por la Fórmula General (VIII) en un disolvente apropiado. Los ejemplos del procedimiento para la reducción incluyen, por ejemplo, hidrogenación catalítica y reducción de un electrón.

[Hidrogenación Catalítica]

Los ejemplos a usarse de un catalizador de metal, incluyen, por ejemplo, paladio/carbón vegetal activado, hidróxido de paladio/carbón vegetal activado y óxido de platino, pero se prefiere, paladio/carbón vegetal activado.

5 La cantidad a usarse, del catalizador de metal anteriormente mencionado es preferentemente del 0,5 al 200 % en peso, más preferentemente del 5 al 100 % en peso, con respecto al peso de 1 mol del compuesto nitro representado por la Fórmula General (VIII).

La presión del gas hidrógeno es preferentemente de 1 a 10 atm, más preferentemente de 1 a 3 atm.

10 Normalmente, como el disolvente de reacción, se selecciona apropiadamente un disolvente que no inhibe la reacción. Ejemplos de los mismos incluyen, por ejemplo, disolventes de alcohol, tales como metanol, etanol y 2-propanol; disolventes ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de n-propilo; disolventes de éteres, tales como THF, 1,4-dioxano y etilenglicol dimetil éter; disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; y agua y disolventes mezclas de los mismos, pero se prefiere, un disolvente de alcohol o un disolvente de éster.

15 La concentración del compuesto nitro representado por la Fórmula General (VIII) en la solución de reacción es preferentemente de 0,001 a 5 mol/l, más preferentemente de 0,05 a 2 mol/l.

La reacción temperatura está preferentemente de 0 a 100 °C, más preferentemente de 10 a 60 °C.

El tiempo de reacción se selecciona apropiadamente dependiendo de las condiciones, tales como la temperatura de reacción, y normalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando el tiempo de reacción seleccionado es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 48 horas.

20 [Reducción de un electrón]

Los ejemplos de un agente reductor a usarse incluyen, por ejemplo, metales de una sustancia individual, tales como hierro, níquel y estaño; y cloruros metálicos, tales como cloruro de hierro y cloruro de estaño, pero se prefiere, de hierro.

25 La cantidad a usarse del agente reductor anteriormente mencionado es preferentemente de 1 a 20 mol, más preferentemente de 1 a 10 mol, con respecto a 1 mol del compuesto nitro representado por la Fórmula General (VIII).

En la solución de reacción, preferentemente se hace coexistir un agente de activación. Los ejemplos del agente de activación incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; y sales de amonio, tales como cloruro de amonio, pero se prefiere una sal de amonio.

30 La cantidad del agente de activación anteriormente mencionado es preferentemente de 1 a 20 mol, más preferentemente de 1 a 10 mol, con respecto a 1 mol del compuesto nitro representado por la Fórmula General (VIII).

35 Normalmente, como el disolvente de reacción, se selecciona apropiadamente un disolvente que no inhibe la reacción. Ejemplos de los mismos incluyen, por ejemplo, disolventes de alcohol, tales como metanol, etanol y 2-propanol; disolventes de éteres, tales como THF, 1,4-dioxano y etilenglicol dimetil éter; y agua y disolventes mezclas de los mismos, pero se prefiere un disolvente mezcla de un disolvente de alcohol y agua, un disolvente mezcla de un disolvente de éter y agua o un disolvente mezcla de un disolvente de alcohol, un disolvente de éter y agua.

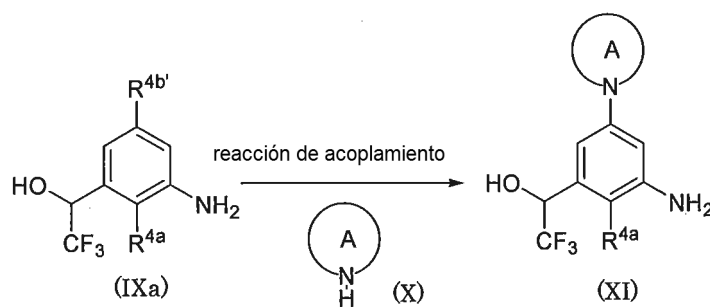
La concentración del compuesto de nitro representado por la Fórmula General (VIII) en la solución de reacción es preferentemente de 0,005 a 5 mol/l, más preferentemente de 0,1 a 2 mol/l.

La temperatura de reacción es preferentemente de 10 a 150 °C, más preferentemente de 50 a 120 °C.

40 El tiempo de reacción se selecciona apropiadamente dependiendo de las condiciones, tales como la temperatura de reacción, y normalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando el tiempo de reacción seleccionado es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas.

Con respecto al derivado de anilina representado por la Fórmula General (IX), puede obtenerse un isómero o isómeros deseados mediante una técnica comúnmente usada (por ejemplo, resolución óptica, resolución diastereómera, etc.) según se requiera.

45 Entre los derivados de anilina que son un material de partida en el Esquema 1, los derivados de anilina que tienen un grupo 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo y un sustituyente amino cíclico como se representa por la Fórmula General (XI) se pueden producir por el procedimiento mostrado en el Esquema 3.



Esquema 3

En el Esquema 3, R^{4b'} representa bromo o yodo; el compuesto que contiene el A como se representa por la Fórmula General (X) representa una amina secundaria cíclica.

5 El derivado de anilina sustituido con amino cíclico representado por la Fórmula General (XI) puede sintetizarse haciendo reaccionar la amina secundaria cíclica representada por la Fórmula General (X) al derivado de anilina representado por la Fórmula General (IXa) en presencia de un catalizador de metal, un ligando y una base y en un disolvente apropiado.

10 Los ejemplos del catalizador de metal anteriormente mencionado, incluyen, por ejemplo, catalizadores de paladio, tales como tris(dibencilidenacetona)dipaladio, acetato de paladio y tetraquis(trifenilfosfina)paladio; y catalizadores de cobre, tales como óxido de cobre y yoduro de cobre, pero se prefiere un catalizador de cobre.

La cantidad a usarse del catalizador de metal anteriormente mencionado es preferentemente de 0,001 a 1 mol, más preferentemente de 0,01 a 0,5 mol, con respecto a 1 mol del derivado de anilina representado por la Fórmula General (IXa).

15 El ligando del catalizador de metal se selecciona apropiadamente de acuerdo con el catalizador metálico. Los ejemplos del ligando para el catalizador de paladio incluyen, por ejemplo, derivados de fosfina, tales como trifenilfosfina, 2,2'-bis(difenil-fosfino)-1,1'-binaftilo y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, pero se prefiere 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno. Los ejemplos del ligando para el catalizador de cobre incluyen, por ejemplo, derivados de aminoácido, tales como prolina y *N,N*-dimetilglicina.

20 La cantidad a usarse del ligando anteriormente mencionado es preferentemente de 0,001 a 1 mol, más preferentemente de 0,01 a 0,5 mol, con respecto a 1 mol del derivado de anilina representado por la Fórmula General (IXa).

25 Los ejemplos de la base que han de coexistir incluyen, por ejemplo, carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato sódico y carbonato potásico; hidrogenocarbonatos de metal alcalino, tales como hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico; sales fosfato de metal alcalino, tales como fosfato sódico y fosfato potásico; e hidrogenofosfatos de metal alcalino, tales como hidrogenofosfato sódico, hidrogenofosfato potásico, dihidrogenofosfato sódico y dihidrogenofosfato potásico, pero se prefiere un carbonato de metal alcalino.

La cantidad de la base a usarse para realizarse para coexistir es preferentemente de 1 a 10 mol, más preferentemente de 1 a 5 mol, con respecto a 1 mol del derivado de anilina representado por la Fórmula General (IXa).

30 La cantidad a usarse de la amina secundaria cíclica anteriormente mencionada es preferentemente de 1 a 20 mol, más preferentemente de 1 a 10 mol, con respecto a 1 mol del derivado de anilina representado por la Fórmula General (IXa).

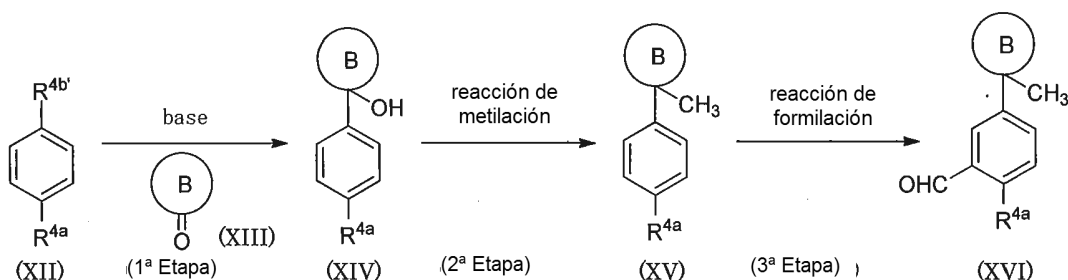
35 Normalmente, como el disolvente de reacción, se selecciona apropiadamente un disolvente que no inhibe la reacción. Ejemplos de los mismos incluyen, por ejemplo, disolventes de éteres, tales como THF, 1,4-dioxano y etilenglicol dimetil éter; y disolventes polares apróticos, tales como DMF y DMSO, pero se prefiere un disolvente polar aprótico.

La concentración del derivado de anilina representado por la Fórmula General (IXa) en la solución de reacción se prefiere de 0,005 a 5 mol/l, más preferentemente de 0,01 a 2 mol/l.

La reacción temperatura es preferentemente de 0 a 200 °C, más preferentemente de 30 a 150 °C.

40 El tiempo de reacción se selecciona apropiadamente dependiendo de las condiciones, tales como la temperatura de reacción, y normalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando el tiempo de reacción seleccionado es de aproximadamente 1 a 48 horas.

Entre los derivados de aldehído que son un material de partida en el Esquema 2, los derivados de benzaldehído que tienen un metilcicloalcano como se representa por la Fórmula General (XVI) pueden sintetizarse de acuerdo con el Esquema 4.



Esquema 4

- 5 En el Esquema 4, R^{4b} representa bromo o yodo; el compuesto que contiene el B representado por la Fórmula General (XIII) representa una cicloalcanona.

[1ª Etapa]

10 El derivado de hidroxicicloalcano representado por la Fórmula General (XIV) puede sintetizarse haciendo reaccionar la cicloalcanona representada por la Fórmula General (XIII) a un intermedio obtenido haciendo reaccionar una base al compuesto de haluro de arilo representado por la Fórmula General (XII) en un disolvente apropiado.

Los ejemplos de la base usarse incluyen, por ejemplo, alquillitos, tales como *n*-butillitio and *sec*-butillitio; reactivos de Grignard de alquilo, tales como cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de ciclohexilmagnesio; y alcóxidos de metal alcalino, tales como *terc*-butóxido potásico, pero se prefiere un alquillitio.

15 La cantidad de la base a usarse es preferentemente de 0,5 a 10 mol, más preferentemente de 1 a 5 mol, con respecto a 1 mol del compuesto de haluro de arilo representado por la Fórmula General (IV).

La cantidad del cicloalcanona anteriormente mencionada es preferentemente de 1 a 20 mol, más preferentemente de 1 a 5 mol, con respecto a 1 mol del compuesto de haluro de arilo representado por la Fórmula General (IV).

20 Normalmente, como el disolvente de reacción, se selecciona apropiadamente un disolvente que no inhibe la reacción. Ejemplos de los mismos incluyen, por ejemplo, disolventes de éteres, tales como THF, 1,4-dioxano y etilenglicol dimetil éter, pero se prefiere THF.

La concentración del compuesto de haluro de arilo representado por la Fórmula General (IV) en la solución de reacción es preferentemente de 0,01 a 5 mol/l, más preferentemente de 0,05 a 3 mol/l.

La temperatura de reacción es preferentemente de -100 a 50 °C, más preferentemente de -80 a 20 °C.

25 El tiempo de reacción se selecciona apropiadamente dependiendo de las condiciones, tales como la temperatura de reacción, y normalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando el tiempo de reacción seleccionado es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 12 horas.

[2ª Etapa]

30 El derivado de metilcicloalcano representado por la Fórmula General (XV) puede sintetizarse haciendo reaccionar un agente metilante al derivado hidroxicicloalcano representado por la Fórmula General (XIV) en un disolvente apropiado en presencia de un ácido de Lewis.

Los ejemplos de los ácidos de Lewis que han de coexistir incluyen, por ejemplo, cloruros metálicos, tales como cloruro de aluminio, cloruro de titanio y cloruro de cinc, pero se prefiere cloruro de titanio.

35 La cantidad a usarse del ácido de Lewis anteriormente mencionado es preferentemente de 0,5 a 10 mol, más preferentemente de 1 a 5 mol, con respecto a 1 mol del derivado de hidroxicicloalcano representado por la Fórmula General (XIV).

Los ejemplos del agente de metilación anteriormente mencionado incluyen, por ejemplo, metillitio, bromuro de metilmagnesio y dimetilcinc, pero se prefiere dimetilcinc.

La cantidad a usarse del agente de metilación es preferentemente de 1 a 20 mol, más preferentemente de 1 a 10 mol, con respecto a 1 mol del derivado de hidroxicicloalcano representado por la Fórmula General (XIV).

40 Normalmente, como el disolvente de reacción, se selecciona apropiadamente un disolvente que no inhibe la

reacción. Ejemplos de los mismos incluyen, por ejemplo, disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y tetracloruro de carbono; y disolventes de éter, tales como THF, 1,4-dioxano y etilenglicol dimetil éter, pero se prefiere un disolvente halogenado.

5 La concentración del derivado de hidroxicicloalcano representado por la Fórmula General (XIV) en la solución de reacción es preferentemente de 0,01 a 5 mol/l, más preferentemente de 0,05 a 2 mol/l.

La temperatura de reacción es preferentemente de -100 a 0 °C, más preferentemente de -90 a -30 °C.

El tiempo de reacción se selecciona apropiadamente dependiendo de las condiciones, tales como la temperatura de reacción, y normalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando el tiempo de reacción seleccionado es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 6 horas.

10 [3ª Etapa]

El derivado de benzaldehído representado por la Fórmula General (XVI) puede sintetizarse haciendo reaccionar un agente de formilación al derivado metilcicloalcano representado por la Fórmula General (XV) en un disolvente apropiado en presencia de un ácido de Lewis.

15 Los ejemplos de los ácidos de Lewis que han de coexistir incluyen, por ejemplo, cloruros metálicos, tales como cloruro de aluminio, cloruro de titanio y cloruro de cinc, pero se prefiere cloruro de titanio.

La cantidad a usarse del ácido de Lewis anteriormente mencionado es preferentemente de 0,5 a 10 mol, más preferentemente de 1 a 5 mol, con respecto a 1 mol del derivado de metilcicloalcano representado por la Fórmula General (VII).

Como el agente de formilación anteriormente mencionado, se prefiere el diclorometil metil éter.

20 La cantidad a usarse del agente de formilación anteriormente mencionado es preferentemente de 1 a 20 mol, más preferentemente de 1 a 10 mol, con respecto a 1 mol del derivado de metilcicloalcano representado por la Fórmula General (VII).

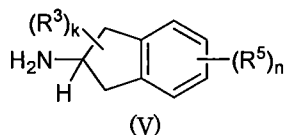
25 Normalmente, como el disolvente de reacción, se selecciona apropiadamente un disolvente que no inhibe la reacción. Ejemplos de los mismos incluyen, por ejemplo, disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y tetracloruro de carbono; y disolventes de éter, tales como THF, 1,4-dioxano y etilenglicol dimetil éter, pero se prefiere un disolvente halogenado.

La concentración del derivado de metilcicloalcano representado por la Fórmula General (II) en la solución de reacción se prefiere de 0,01 a 5 mol/l, más preferentemente de 0,05 a 2 mol/l.

La temperatura de reacción es preferentemente de -100 a 0 °C, más preferentemente de -90 a -30 °C.

30 El tiempo de reacción se selecciona apropiadamente dependiendo de las condiciones, tales como la temperatura de reacción, y normalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando el tiempo de reacción seleccionado es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 6 horas.

El compuesto 2-amino-2,3-dihidro-1*H*-indeno representado por la Fórmula General (V):



35 puede sintetizarse mediante los procedimientos como se describen en los documentos (por ejemplo, Tetrahedron Letters, 1993, Vol. 34, n.º 52, págs. 8399-8402; YAKUGAKU ZASSHI, 1979, Vol. 99, n.º 11, págs. 1111-1115; y Tetrahedron: Asymmetry, 1995, Vol. 6, n.º 7, págs. 1535-1538).

40 Según se requiera, el compuesto representado por la Fórmula General (V) también puede obtenerse como una amina que es una sustancia ópticamente activa realizando resolución óptica por los procedimientos descritos en los documentos (por ejemplo, Tetrahedron: Asymmetry, 1995, Vol. 6, n.º 7, págs. 1535-1538, etc.) usando un ácido ópticamente activo.

45 Los ejemplos de los ácidos ópticamente activos mencionados anteriormente, incluyen ácidos carboxílicos, tales como ácido láctico, ácido tartárico, ácido 2-fenilpropiónico y ácido mandélico; aminoácidos, tales como ácido glutámico y ácido aspártico; y ácidos sulfónicos, tales como ácido alcanforsulfónico, pero se obtienen resultados satisfactorios seleccionando apropiadamente dependiendo del compuesto.

- Puede evaluarse el efecto del compuesto (I) de la presente invención o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la dermatitis alérgica basándose en la actividad inhibitoria de la respuesta inflamatoria de la piel inducida por un antígeno usando los procedimientos descritos en los documentos relacionados con un modelo de dermatitis alérgica de tipo I (véase, por ejemplo, *Inflamm. Res.*, 1998, Vol. 47, págs. 506-511) o un modelo de dermatitis alérgica de tipo IV (véase, por ejemplo, *Int. Arch. Allergy. Appl. Immunol.*, 1990, Vol. 92, págs. 356-360). Se sabe que la reacción de la dermatitis observada en los modelos es similar a la respuesta inflamatoria observada cuando se aplica un antígeno a un paciente humano que padece dermatitis alérgica. Este procedimiento se usa también como modelo animal para la dermatitis atópica.
- El compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse para aliviar la dermatitis alérgica inducida por un antígeno, más específicamente, neurodermatitis difusa, eccema atópico, neurodermatitis atópica, prurigo de Besnier, eccema infantil agudo, eccema flexural, eccema infantil en las extremidades, eccema atópico infantil, eccema xerótico infantil, eccema infantil, dermatitis atópica del adulto, eccema endogénico, dermatitis infantil o eccema infantil crónico[0159]
- Los ejemplos del antígeno en el presente documento incluyen, por ejemplo, alérgenos de ácaros (*Dermatophagoides farinae* y *Dermatophagoides pteronyssinus*), alérgenos alimentarios (albúmina, leche, trigo, soja, arroz, maíz, sésamo y alforfón), antígenos del polen (ambrosía, artemisa, solidago, hierba vernal, pasto ovillo, grama común, hierba timotea y hierba de caña), alérgenos fúngicos (*Candida*, *Penicillium*, *Cladosporium*, *Aspergillus* y *Alternaria*), alérgenos de epitelios animales (gato, perro) y antígenos de haptenos (2,4-difluorobenceno (en lo sucesivo citado como DNFB), DNP y TNP).
- Además, el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse para aliviar los síntomas asociados con la dermatitis alérgica, más específicamente, eritemas, pápulas, descamación, incrustación, liquenificación, xerosis (piel seca), prurito, xerodermia, quelitis, queratosis pilosa, oscurecimiento de los párpados, palidez facial, pitiriasis alba, intolerancias alimentarias, dermatografismo blanco y retraso en la respuesta al blanqueo [0161]
- Puede evaluarse el efecto del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la enfermedad inflamatoria del intestino basándose en la acción inhibitoria en los trastornos colónicos inducidos por TNBS o DSS usando los procedimientos descritos en los documentos referentes al modelo de colitis inducida por ácido 2,4,6-trinitrobenzenosulfónico (en lo sucesivo citado como TNBS) (véase, por ejemplo, *Gastroenterology*, 1989, Vol. 96, págs. 29-36) o un modelo de colitis crónica inducida por sulfato sódico de dextrano (en lo sucesivo citado como DSS) (véase, por ejemplo, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2004, Vol. 287, págs. G115-124). Se sabe que el modelo de colitis inducida por TNBS es similar a la enfermedad de Crohn en seres humanos y que el modelo de colitis crónica inducida por DSS es similar a la colitis ulcerosa en seres humanos (véase, por ejemplo, *Gastroenterology*, 2002, Vol. 37, págs. 409-417).
- El compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse para aliviar la enfermedad inflamatoria del intestino, más específicamente, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa [0163]
- Además, el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse para aliviar los síntomas asociados con la enfermedad inflamatoria del intestino, más específicamente, diarrea, dolor abdominal, fiebre, heces sanguinolentas, heces mucosas y sanguinolentas, anorexia, pérdida de peso, anemia, vómitos, melena, tumor abdominal y malestar general.
- Puede evaluarse el efecto del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo sobre el dolor basándose en la acción inhibitoria del dolor inducido por la administración de un agente inflamatorio (por ejemplo, carragenina) o por daño nervioso quirúrgico, mediante el uso de los procedimientos descritos en documentos referentes a un modelo de dolor inflamatorio (véase, por ejemplo, *Anesth. Analg.*, 2009, Vol. 108, págs. 1680-1687) o modelos de dolor neuropático, ilustrados por el modelo de Bennett y el modelo de Chung (véase, por ejemplo, *Pain*, 1988, Vol. 33, págs. 87-107; y *Pain*, 1992, Vol. 50, págs. 355-363).
- El compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse para aliviar el dolor, más específicamente, el dolor inflamatorio y el dolor neuropático. Los ejemplos de dolor inflamatorio y dolor neuropático en el presente documento incluyen, por ejemplo, cefalea, dolor dental, dolor torácico, dolor abdominal, dolor artrítico, neuralgia del trigémino, neuralgia del ciático, dolor neuropático diabético, dolor neuropático del cáncer, dolor neuropático asociado con el VIH, neuralgia posherpética y dolor después de una lesión de la médula espinal.
- El compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse como agente farmacéutico para un mamífero (por ejemplo, el ratón, la rata, hámster, conejo, gato, perro, mono, bóvido, oveja o ser humano). Cuando se usa el Compuesto (I) como un producto farmacéutico, su forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse para la acción sistémica o tópica como es o después de mezclar con un vehículo aceptable como un producto farmacéutico.
- Ejemplos de la forma de administración incluyen, por ejemplo, preparaciones orales, tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, gránulos finos, polvos, jarabes y líquidos; y preparaciones parenterales, tales como soluciones de inyección, inhalantes, supositorios, gotas nasales, gotas oculares, lociones, pomadas, cremas, preparaciones

adhesivas y parches.

- 5 La preparación de una formulación que contiene el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede llevarse a cabo de acuerdo con un método de producción conocido comúnmente usado en el campo de formulaciones farmacéuticas. En este caso, puede contenerse un excipiente o excipientes, un aglutinante o aglutinantes, un lubricante o lubricantes, un desintegrante o desintegrantes, un edulcorante o edulcorantes, un tensioactivo o tensioactivos, un agente o agentes de suspensión, un emulsionante o emulsionantes, un ajustador o ajustadores de pH y/o una base o bases comúnmente usadas en el campo de las formulaciones farmacéuticas según se requiera.
- 10 Los ejemplos del excipiente anteriormente mencionado incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sucrosa, sorbitol, manitol, eritritol, celulosa cristalina, almidón de maíz, gelatina, dextrano e hidroxipropilcelulosa inferior sustituida.
- Los ejemplos del aglutinante anteriormente mencionado incluyen, por ejemplo, almidón, goma arábica, gelatina, tragacanto, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, alginato sódico y glicerina.
- 15 Los ejemplos del lubricante anteriormente mencionado incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, éster del ácido graso de sucrosa, ácido silícico anhidro ligero y talco.
- Los ejemplos del desintegrante anteriormente mencionado incluyen, por ejemplo, almidón, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa inferior sustituida, croscarmelosa sódica, crospovidona, carmelosa cálcica y almidón parcialmente pregelatinizado.
- 20 Los ejemplos del edulcorante anteriormente mencionado incluyen, por ejemplo, glucosa, fructosa, azúcar invertida, sorbitol, xilitol, glicerina y jarabe simple.
- Los ejemplos del tensioactivo anteriormente mencionado incluyen, por ejemplo, lauril sulfato sódico, polisorbato 80, monoéster del ácido graso de sorbitano y estearato de polioxil 40.
- Los ejemplos del agente de suspensión anteriormente mencionado incluyen, por ejemplo, goma arábica, alginato sódico, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa y bentonita.
- 25 Los ejemplos del emulsionante anteriormente mencionado incluyen, por ejemplo, goma arábica, tragacanto, gelatina y polisorbato 80.
- Los ejemplos del ajustador de pH anteriormente mencionado incluyen, por ejemplo, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glutámico, hidróxido sódico y óxido de magnesio.
- 30 Los ejemplos de la base anteriormente mencionada incluyen, por ejemplo, vaselina, base de platino, polietilenglicol, óxido de polietileno, polipropilenglicol, glicerina, parafina líquida, pomada hidrófila y pomada absorbente.
- 35 Cuando se prepara una formulación que contiene el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una forma de dosificación como se ha mencionado anteriormente, puede usarse un agente o agentes colorantes, un agente o agentes de sombreado ligero, un conservante o conservantes, un agente o agentes aromatizantes, un corrector o correctores, un agente o agentes isotónicos, un estabilizador o estabilizadores, un espesante o espesantes, un agente o agentes de recubrimiento y/o una base o bases de liberación sostenida usada comúnmente en el campo de las formulaciones farmacéuticas.
- El contenido del Compuesto (I) o su sal farmacéuticamente aceptable como ingrediente efectivo en la formulación anterior es preferentemente del 0,001 al 90 % en peso, más preferentemente del 0,01 al 70 % en peso.
- 40 La dosificación del Compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona apropiadamente dependiendo del síntoma o de los síntomas, edad, peso corporal y/o sexo del paciente y/o procedimiento de administración, etc. La cantidad del ingrediente eficaz por día para un adulto es, en el caso de una solución de inyección, preferentemente de 0,01 mg a 25 g, más preferentemente de 0,1 mg a 10 g; y, en el caso de una preparación oral, preferentemente de 0,1 mg a 50 g, más preferentemente de 1 mg a 20 g. Además, en el caso de una preparación tópica, la concentración del ingrediente eficaz a administrarse a un área afectada de una vez o varias veces es preferentemente del 0,0001 al 10 %, más preferentemente del 0,001 al 5 %.
- 45 El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse solo, pero también puede usarse después de mezclar con o en combinación con una cantidad apropiada de otro agente o agentes para tratar o prevenir una enfermedad, para reducir o suprimir un síntoma o síntomas, para complementar o potenciar un efecto profiláctico y/o terapéutico o para disminuir la dosificación.
- 50 Ejemplos de otro agente que puede usarse después de mezclar o en combinación incluyen, por ejemplo, esteroides (tal como prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, betametasona y budesonida), agentes inmunosupresivos (tal como mercaptopurina, metotrexato, azatioprina, ciclosporina y tacrolimus), vaselinas, pomadas de urea, pomadas de óxido de cinc, agentes antihistamínicos (tal como clorfeniramina), agentes antialérgicos (cromoglicato

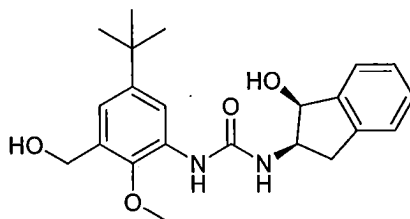
sódico), inhibidores de citocina Th2 (tal como suptatst), ADNs de señuelo de NFκB, inhibidores de la molécula de adhesión, eliminadores de oxígeno activo, inhibidores de producción de oxígeno activo, antibióticos (tal como metronidazol), agentes antibacteriales, preparaciones de ácido aminosalicílico (tal como salazopirina y mesalazina) y derivados de los mismos, inhibidores de la prostaglandina sintetasa, inhibidores de la proteasa (tal como ulinastatina), inhibidores de la producción de leucotrieno, antagonistas del receptor de leucotrieno, antagonistas de TNFα, antagonistas de IL-6, inhibidores de 5-lipoxigenasa, inhibidores de elastasa, inhibidores de metaloproteasa, inhibidores de PDE, agentes protectores de la mucosa, agentes reparadores de la mucosa, hormonas adrenocorticotrópicas, antitusivos, expectorantes, agentes antitusivos y expectorantes, broncodilatores, agentes antiúlceras peptídicos y analgésicos narcóticos.

10 Ejemplos

Ahora, la presente invención se describirá concretamente por medio de los Ejemplos a continuación, aunque la presente invención no está restringida a los mismos.

Ejemplo 1

15 Síntesis de 1-(5-*terc*-butil-3-(hidroximetil)-2-metoxifenil)-3-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (Compuesto 1)



(1ª Etapa)

Síntesis de 5-*terc*-butil-2-metoxi-3-nitrobenzaldehído

20 Una solución de 5-*terc*-butil-2-hidroxibenzaldehído (7,71 g, 43,3 mmol) en acetonitrilo (216 ml) se enfrió a -40 °C y se añadió tetrafluorborato de nitronio (7,47 g, 56,2 mmol) a la misma. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora mientras se elevaba la temperatura a -20 °C. Se añadió agua a la solución de reacción y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. A una suspensión del residuo obtenido (8,35 g) y carbonato potásico (25,9 g, 187 mmol) en DMF (50,0 ml), se le añadió yoduro de metilo (8,19 ml, 131 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua y después con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 100/0 - 80/20) para obtener 7,49 g del compuesto del título (rendimiento del 84 % en 2 etapas).

30 (2ª Etapa)

Síntesis de (5-*terc*-butil-2-metoxi-3-nitrofenil)metanol

35 Una solución de 5-*terc*-butil-2-metoxi-3-nitrobenzaldehído (0,500 g, 2,10 mmol) en metanol (10,5 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió borohidruro sódico (0,088 g, 2,31 mmol) a la misma, seguido de agitación de la mezcla durante 15 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo=10/90 - 50/50) para obtener 0,486 g del compuesto del título (rendimiento del 96 %).

(3ª Etapa)

40 Síntesis de (3-amino-5-*terc*-butil-2-metoxifenil)metanol

45 A una solución de (5-*terc*-butil-2-metoxi-3-nitrofenil)metanol (0,250 g, 1,04 mmol) en acetato de etilo (10,4 ml), se le añadió paladio al 10 %/carbón vegetal activado (0,025 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 14 horas. Después de que se completara la reacción, los materiales insolubles se filtraron a través de un lecho de Celite y el disolvente se lavó con acetato de etilo. El disolvente del filtrado se evaporó a presión reducida para obtener 0,219 g (cuantitativo) del producto en bruto que contenía el producto del título.

(4ª Etapa)

Síntesis de 5-*tert*-butil-3-(hidroximetil)-2-metoxifenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo

Una solución de (3-amino-5-*tert*-butil-2-metoxifenil)metanol (1,72 g, 8,23 mmol) y *N,N*-diisopropiletil-amina (2,15 ml, 12,3 mmol) en THF (27,4 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (1,24 ml, 9,01 mmol), seguido de agitación de la mezcla durante 10 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y después la capa orgánica se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo=75/25 - 50/50) para obtener 2,23 g del compuesto del título (rendimiento del 71 %).

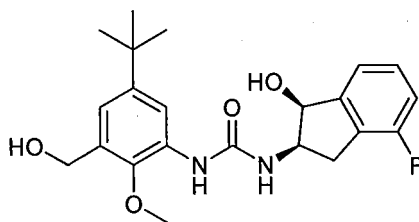
10 (5ª Etapa)

Síntesis de 1-(5-*tert*-butil-3-(hidroximetil)-2-metoxifenil)-3-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (Compuesto 1)

Una suspensión de 5-*tert*-butil-3-(hidroximetil)-2-metoxifenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo (1,50 g, 3,90 mmol), sal del ácido (1*S*,2*R*)-2-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol•*L*-tartárico (1,28 g, 4,29 mmol) y *N,N*-diisopropiletil-amina (2,37 ml, 13,6 mmol) en acetonitrilo (19,5 ml) se calentó a reflujo. Después de 17 horas, la mezcla se dejó enfriar y la solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo=50/50 - 0/100) para obtener 1,09 g del compuesto del título (rendimiento del 73 %).

Ejemplo 2

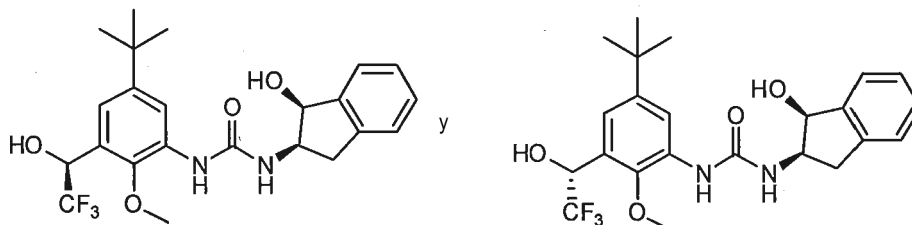
20 Síntesis de 1-(5-*tert*-butil-3-(hidroximetil)-2-metoxifenil)-3-((1*S*,2*R*)-4-fluoro-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (Compuesto 3)



25 Usando 5-*tert*-butil-3-(hidroximetil)-2-metoxifenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,100 g, 0,260 mmol) y sal del ácido (1*S*,2*R*)-2-amino-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol•*L*-tartárico (0,091 g, 0,286 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 1 (5ª Etapa) se realizó para obtener 0,034 g del compuesto del título (rendimiento del 32 %).

Ejemplo 3

Síntesis de 1-(5-*tert*-butil-2-metoxi-3-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-3-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (Compuesto 46a), 1-(5-*tert*-butil-2-metoxi-3-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-3-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (Compuesto 46b)



30

(1ª Etapa)

Síntesis de 1-(5-*tert*-butil-2-metoxi-3-nitrofenil)-2,2,2-trifluoroetanol

35 Una solución de 5-*tert*-butil-2-metoxi-3-nitrobenzaldehído (13,5 g, 57,1 mmol) en THF (57,1 ml) se enfrió a 0° C, y se añadieron gota a gota a la misma trimetil(trifluorometil)silano (10,9 ml, 74,2 mmol) y una solución de 1,0 mol/l de fluoruro de tetra *n*-butilamonio en THF (5,71 ml, 5,71 mmol), respectivamente. Después de la adición de los reactivos, la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla durante 3 horas, se añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico a la solución de reacción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2

horas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo=100/0 - 50/50) para obtener 16,5 g del compuesto del título (rendimiento del 94%).

5 (2ª Etapa)

Síntesis de 1-(3-amino-5-*terc*-butil-2-metoxifenil)-2,2,2-trifluoroetanol

A una solución de 1-(5-*terc*-butil-2-metoxi-3-nitrofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (0,440 g, 1,43 mmol) en etanol (4,7 ml) y agua (2,3 ml), se le añadieron cloruro de amonio (0,230 g, 4,30 mmol) y polvo de hierro (0,240 g, 4,30 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 15 horas. La temperatura de la solución de reacción retornó a temperatura ambiente, los materiales insolubles se filtraron a través de un lecho de Celite. Después de la evaporación del disolvente orgánico a presión reducida, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 0,397 g del producto en bruto que contenía el compuesto del título.

15 (3ª Etapa)

Síntesis de 5-*terc*-butil-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo

Una solución del producto en bruto (0,397 g) que contenía 1-(3-amino-5-*terc*-butil-2-metoxifenil)-2,2,2-trifluoroetanol y *N,N*-diisopropiletilamina (0,374 ml, 2,14 mmol) en THF (4,77 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió a la misma cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (0,217 ml, 1,57 mmol), seguido de agitación de la mezcla durante 10 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo=100/0 - 75/25) para obtener 0,622 g del compuesto del título (rendimiento del 96 % en 2 etapas).

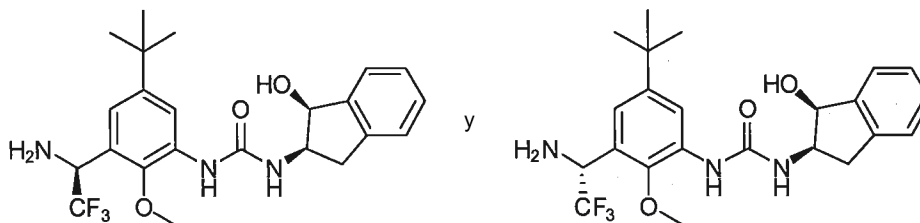
25 (4ª Etapa)

Síntesis de 1-(5-*terc*-butil-2-metoxi-3-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-3-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (Compuesto 46a) y 1-(5-*terc*-butil-2-metoxi-3-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-3-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (Compuesto 46b)

Una suspensión de 5-*terc*-butil-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,220 g, 0,486 mmol), sal del ácido (1*S*,2*R*)-2-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol•L-tartárico (0,189 g, 0,632 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,423 ml, 2,43 mmol) en acetonitrilo (0,486 ml) se calentó a reflujo. Después de 14 horas, la mezcla se dejó enfriar, la solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo=67/33 - 0/100) para obtener 0,095 g del compuesto del título 46a (rendimiento del 43 %) en el lado de baja polaridad y 0,095 g del compuesto del título 46b (rendimiento del 43 %) en el lado de alta polaridad.

Ejemplo 4

Síntesis de 1-(3-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)-5-*terc*-butil-2-metoxifenil)-3-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (Compuesto 47a, Compuesto 47b)



40 (1ª Etapa)

Síntesis de 1-(5-*terc*-butil-2-metoxi-3-nitrofenil)-2,2,2-trifluoroetilcarbamato de *terc*-butilo

A una solución de 1-(5-*terc*-butil-2-metoxi-3-nitrofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (0,500 g, 1,62 mmol) en acetonitrilo (13 ml), se le añadieron 1,30 ml (24,4 mmol) de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, la solución de reacción se dejó enfriar y se añadió a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y el pH se ajustó a 8. La capa acuosa se extrajo con

acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en THF (20 ml), se le añadieron trietilamina (0,32 ml, 2,31 mmol), di *tert*-butildicarbonato (0,510 g, 2,31 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,024 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió metanol y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 90/10 - 0/100) para obtener 0,599 g del compuesto del título (rendimiento del 97 %).

(2ª Etapa)

Síntesis de 1-(5-*tert*-butil-3-(3-((1S,2R)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)ureido)-2-metoxifenil)-2,2,2-trifluoroetilcarbamato de *tert*-butilo

A una solución de 1-(5-*tert*-butil-2-metoxi-3-nitrofenil)-2,2,2-trifluoroetil carbamato de *tert*-butilo (0,645 g, 1,58 mmol) en metanol (20 ml), se le añadió paladio al 10 %/carbón vegetal activado (0,130 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, los materiales insolubles se filtraron a través de un lecho de Celite y el disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en THF (7,0 ml), se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,360 ml, 2,06 mmol) y se añadió cloroformiato 2,2,2-tricloroetilo (0,235 ml, 1,74 mmol) en refrigeración con hielo. La temperatura retornó a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de que se completara la reacción, se añadió metanol y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 0,768 g de un producto oleoso. Usando este producto oleoso (0,300 g) y sal del ácido (1S,2R)-2-amino-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol-*L*-tartárico (0,220 g, 0,735 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (4ª Etapa) se realizó para obtener 0,185 g del compuesto del título (rendimiento del 54 % en 3 etapas).

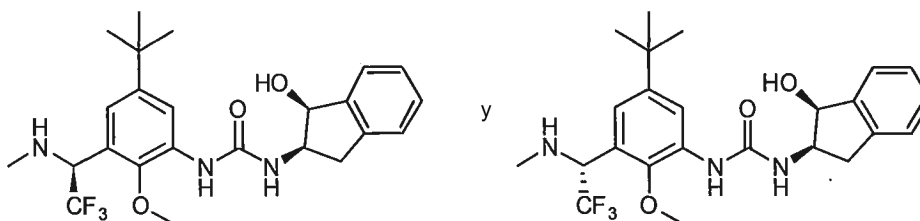
(3ª Etapa)

Síntesis de 1-(3-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)-5-*tert*-butil-2-metoxifenil)-3-((1S,2R)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)urea (Compuesto 47a, Compuesto 47b)

En una solución de cloruro de hidrógeno al 10 %/metanol (6,0 ml), se disolvió 1-(5-*tert*-butil-3-(3-((1S,2R)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)ureido)-2-metoxifenil)-2,2,2-trifluoroetilcarbamato de *tert*-butilo (0,183 g, 0,332 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 28 horas. Después de que se completara la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron acetato de etilo y 1 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico y el pH se ajustó a 10. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo=90/10 - 0/100) para obtener 0,064 g del compuesto del título 47a (rendimiento del 43 %) en el lado de baja polaridad y 0,049 g del compuesto del título 47b (rendimiento del 33 %) en el lado de alta polaridad.

Ejemplo 5

Síntesis de 1-(5-*tert*-butil-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)fenil)-3-((1S,2R)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)urea (Compuesto 48a, Compuesto 48b)



(1ª Etapa)

Síntesis de 1-(5-*tert*-butil-2-metoxi-3-nitrofenil)-2,2,2-trifluoroetanol

A una solución de 1-(5-*tert*-butil-2-metoxi-3-nitrofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (2,00 g, 6,51 mmol) en diclorometano (32,5 ml), se le añadió peryodinano de Dess-Martin (2,90 g, 6,83 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Los materiales insolubles se filtraron a través de un lecho de Celite y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (amina recubierta de gel de sílice, hexano/acetato de etilo=75/25 -10/90) para obtener 1,81 g del compuesto del título (rendimiento del 91 %).

(2ª Etapa)

Síntesis de 1-(5-*terc*-butil-2-metoxi-3-nitrofenil)-2,2,2-trifluoro-*N*-metiletanoamina

5 A una solución de 1-(5-*terc*-butil-2-metoxi-3-nitrofenil)-2,2,2-trifluoroetanona (0,500 g, 1,63 mmol), clorhidrato de metilamina (0,221 g, 3,28 mmol) y trietilamina (0,454 ml, 3,28 mmol) en etanol (5,0 ml), se le añadió gota a gota tetraisopropóxido de titanio (0,960 ml, 3,28 mmol) a la misma, seguido de la agitación de la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió borohidruro sódico (0,062 g, 1,63 mmol) a la misma. La temperatura retornó a temperatura ambiente y la mezcla se agitó. Después de que se completara la reacción, se añadió agua y los materiales insolubles se filtraron a través de un lecho de Celite y el disolvente se evaporó a presión reducida. A la solución, se le añadieron cloroformo y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (amina recubierta de gel de sílice, hexano/acetato de etilo=75/25) para obtener 0,413 g del compuesto del título (rendimiento del 78 %).

(3ª Etapa)

15 Síntesis de 5-*terc*-butil-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)anilina

A una solución de 1-(5-*terc*-butil-2-metoxi-3-nitrofenil)-2,2,2-trifluoro-*N*-metiletanoamina (0,413 g, 1,29 mmol) en metanol (12,0 ml), se le añadió paladio al 10 %/carbón vegetal activado (0,041 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, los materiales insolubles se filtraron a través de un lecho de Celite y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (amina recubierta de gel de sílice, hexano/acetato de etilo=90/10-0/100) para obtener 0,215 g del compuesto del título (rendimiento del 57 %).

(4ª Etapa)

Síntesis de 1-(5-*terc*-butil-3-(3-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)ureido)-2-metoxifenil)-2,2,2-trifluoroetil(metil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo

25 Una solución de 5-*terc*-butil-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)anilina (0,215 g, 0,741 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,350 ml, 1,95 mmol) en THF (3,5 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (0,220 ml, 1,65 mmol) a la misma. La temperatura retornó a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de que se completara la reacción, se añadió metanol y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo=50/50 - 90/10) para obtener 0,312 g de sólido incoloro. Usando este sólido incoloro (0,312 g) y sal del ácido (1*S*,2*R*)-2-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol•*L*-tartárico (0,190 g, 0,633 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (4ª Etapa) se realizó para obtener 0,284 g del compuesto del título (rendimiento del 60 % en 2 etapas).

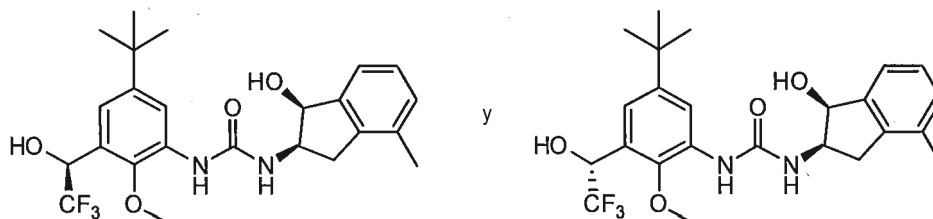
(5ª Etapa)

35 Síntesis de 1-(5-*terc*-butil-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil)fenil)-3-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (Compuesto 48a, Compuesto 48b)

40 A una solución de 1-(5-*terc*-butil-3-(3-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)ureido)-2-metoxifenil)-2,2,2-trifluoroetil(metil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,284 g, 0,443 mmol) en ácido acético (2,2 ml), se le añadieron agua (0,44 ml) y cinc (0,087 g, 1,33 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de que se completara la reacción, los materiales insolubles se filtraron a través de un lecho de Celite. El filtrado se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron acetato de etilo y una solución de hidróxido sódico 1 mol/l y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo=90/10 - 0/100) para obtener 0,081 g del compuesto del título 48a (rendimiento del 39 %) en el lado de baja polaridad y 0,082 g del compuesto del título 48b (rendimiento del 40 %) en el lado de alta polaridad.

Ejemplo 6

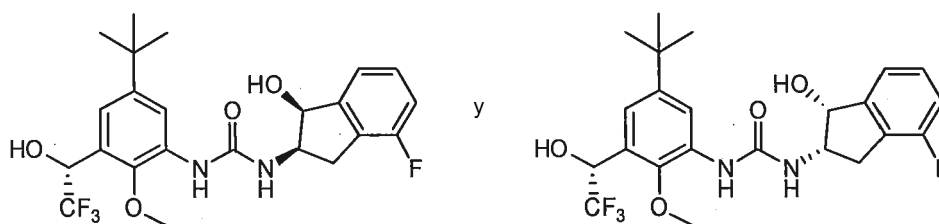
Síntesis de 1-(5-*tert*-butil-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-3-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-4-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (Compuesto 49a, Compuesto 49b)



- 5 Usando 5-*tert*-butil-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,139 g, 0,308 mmol) y sal del ácido (1*S*,2*R*)-2-amino-4-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol•(*R*)-mandélico (0,097 g, 0,308 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (4ª Etapa) para obtener 0,066 g del compuesto del título 49a (rendimiento del 46 %) en el lado de baja polaridad y 0,056 g del compuesto del título 49b (rendimiento del 39 %) en el lado de alta polaridad.

10 Ejemplo 7

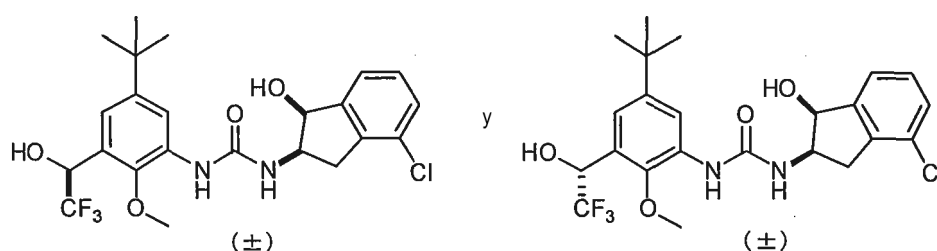
Síntesis de 1-(5-*tert*-butil-2-metoxi-3-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-3-(*c*'s-4-fluoro-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (Compuesto 50a, Compuesto 50b)



- 15 Usando 5-*tert*-butil-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenilcarbamato de (*R*)-2,2,2-tricloroetilo (0,203 g, 0,449 mmol) y (\pm)-*cis*-2-amino-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (0,090 g, 0,538 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (4ª Etapa) para obtener 0,081 g del compuesto del título 50a (rendimiento del 39%) en el lado de baja polaridad y 0,075 g del compuesto del título 50b (rendimiento del 36%) en el lado de alta polaridad.

Ejemplo 8

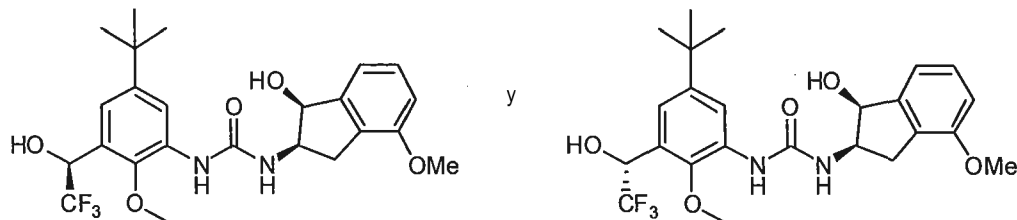
- 20 Síntesis de 1-(5-*tert*-butil-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-3-(*cis*-4-cloro-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (Compuesto 51a, Compuesto 51b)



- 25 Usando 5-*tert*-butil-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,216 g, 0,477 mmol) y (\pm)-*cis*-2-amino-4-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (0,073 g, 0,398 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (4ª Etapa) para obtener 0,058 g del compuesto del título 51a (rendimiento del 30%) en el lado de baja polaridad y 0,059 g del compuesto del título 51b (rendimiento del 30%) en el lado de alta polaridad.

Ejemplo 9

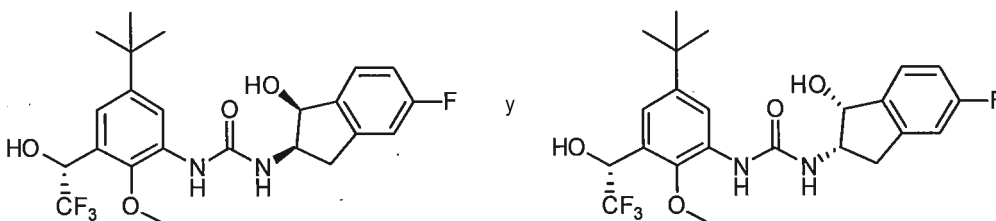
Síntesis de 1-(5-*tert*-butil-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-3-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-4-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (Compuesto 52a, Compuesto 52b)



- 5 Usando 5-*tert*-butil-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,240 g, 0,530 mmol) y (1*S*,2*R*)-2-amino-4-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (0,114 g, 0,636 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (4ª Etapa) para obtener 0,113 g del compuesto del título 52a (rendimiento del 44%) en el lado de baja polaridad y 0,110 g del compuesto del título 52b (rendimiento del 43%) en el lado de alta polaridad.

Ejemplo 10

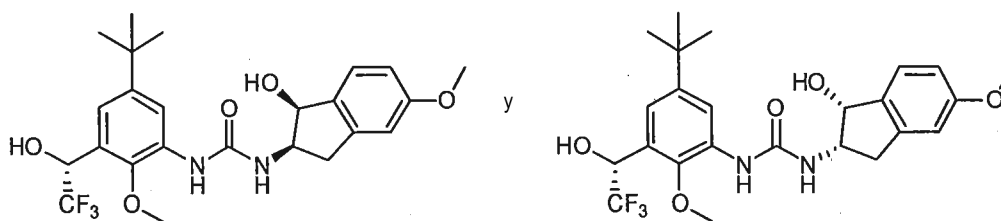
- 10 Síntesis de 1-(5-*tert*-butil-2-metoxi-3-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-3-(*cis*-5-fluoro-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (Compuesto 55a, Compuesto 55b)



- 15 Usando 5-*tert*-butil-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenilcarbamato de (*R*)-2,2,2-tricloroetilo (0,241 g, 0,532 mmol) y (\pm)-*cis*-2-amino-5-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (0,080 g, 0,479 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (4ª Etapa) para obtener 0,093 g del compuesto del título 55a (rendimiento del 37%) en el lado de baja polaridad y 0,092 g del compuesto del título 55b (rendimiento del 37%) en el lado de alta polaridad.

Ejemplo 11

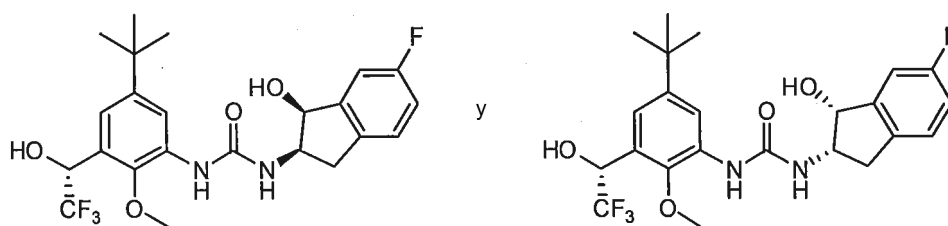
Síntesis de 1-(5-*tert*-butil-2-metoxi-3-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-3-(*cis*-1-hidroxi-5-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (Compuesto 57a, Compuesto 57b)



- 20 Usando 5-*tert*-butil-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenilcarbamato de (*R*)-2,2,2-tricloroetilo (0,174 g, 0,384 mmol) y (\pm)-*cis*-2-amino-5-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (0,062 g, 0,346 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (4ª Etapa) para obtener 0,015 g del compuesto del título 57a (rendimiento del 8 %) en el lado de baja polaridad y 0,042 g del compuesto del título 57b (rendimiento del 23 %) en el lado de alta polaridad.

Ejemplo 12

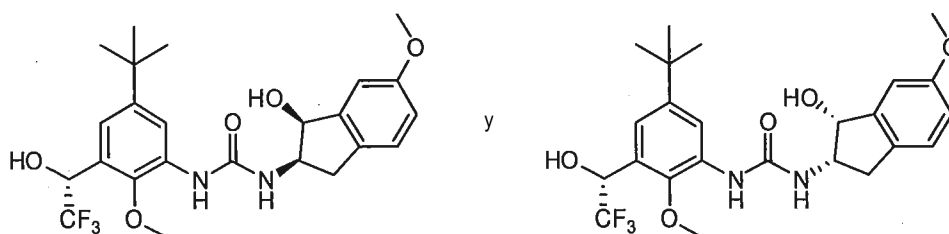
Síntesis de 1-(5-*tert*-butil-2-metoxi-3-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-3-(*cis*-6-fluoro-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (Compuesto 60a, Compuesto 60b)



- 5 Usando 5-*tert*-butil-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenilcarbamato de (*R*)-2,2,2-tricloroetilo (0,241 g, 0,532 mmol) y (\pm)-*cis*-2-amino-6-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (0,080 g, 0,479 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (4ª Etapa) para obtener 0,040 g del compuesto del título 60a (rendimiento del 16%) en el lado de baja polaridad y 0,043 g del compuesto del título 60b (rendimiento del 17%) en el lado de alta polaridad.

Síntesis de 1-(5-*tert*-butil-2-metoxi-3-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-3-(*cis*-1-hidroxi-6-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (Compuesto 62a, Compuesto 62b)

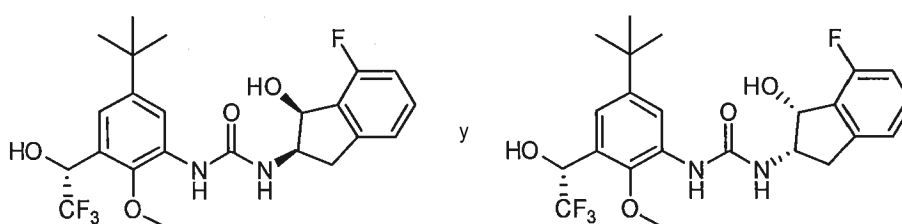
Ejemplo 13



- 10 Usando 5-*tert*-butil-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenilcarbamato de (*R*)-2,2,2-tricloroetilo (0,421 g, 0,930 mmol) y (\pm)-*cis*-2-amino-6-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (0,200 g, 1,12 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (4ª Etapa) para obtener 0,121 g del compuesto del título 62a (rendimiento del 27%) en el lado de baja polaridad y 0,211 g del compuesto del título 62b (rendimiento del 47%) en el lado de alta polaridad.

Ejemplo 14

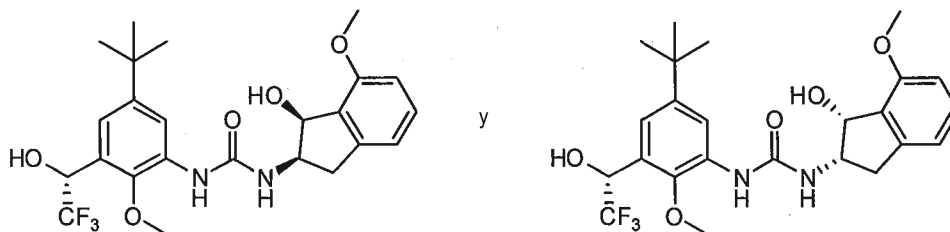
- 15 Síntesis de 1-(5-*tert*-butil-2-metoxi-3-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-3-(*cis*-7-fluoro-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (Compuesto 65a, Compuesto 65b)



- 20 Usando 5-*tert*-butil-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenilcarbamato de (*R*)-2,2,2-tricloroetilo (0,220 g, 0,485 mmol) y (\pm)-*cis*-2-amino-7-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (0,073 g, 0,437 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (4ª Etapa) para obtener 0,010 g del compuesto del título 65a (rendimiento del 4%) en el lado de baja polaridad y 0,019 g del compuesto del título 65b (rendimiento del 8%) en el lado de alta polaridad.

Ejemplo 15

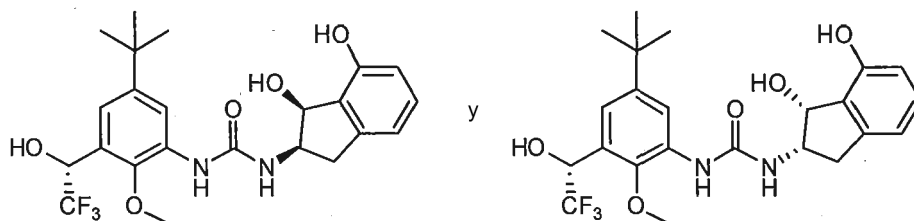
Síntesis de 1-(5-*tert*-butil-2-metoxi-3-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-3-(*cis*-1-hidroxi-7-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (Compuesto 67a, Compuesto 67b)



- 5 Usando 5-*tert*-butil-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenilcarbamato de (*R*)-2,2,2-tricloroetilo (0,250 g, 0,552 mmol) y (\pm)-*cis*-2-amino-7-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (0,129 g, 0,720 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (4ª Etapa) para obtener 0,086 g del compuesto del título 67a (rendimiento del 32%) en el lado de baja polaridad y 0,085 g del compuesto del título 67b (rendimiento del 32%) en el lado de alta polaridad.

Ejemplo 16

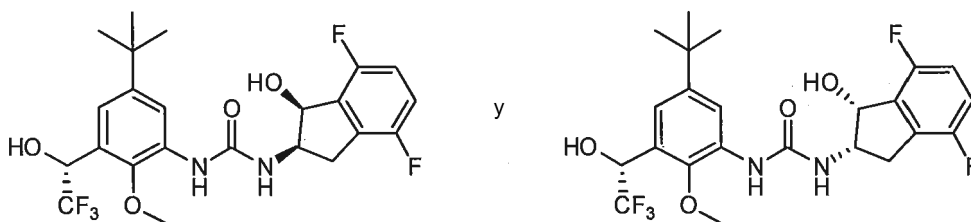
- 10 Síntesis de 1-(5-*tert*-butil-2-metoxi-3-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-3-(*cis*-1,7-dihidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (Compuesto 68a, Compuesto 68b)



- 15 Usando 5-*tert*-butil-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenilcarbamato de (*R*)-2,2,2-tricloroetilo (0,136 g, 0,300 mmol) y (\pm)-*cis*-2-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-1,7-diol (0,052 g, 0,315 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (4ª Etapa) para obtener 0,033 g del compuesto del título 68a (rendimiento del 23%) en el lado de baja polaridad y 0,026 g del compuesto del título 68b (rendimiento del 19%) en el lado de alta polaridad.

Ejemplo 17

Síntesis de 1-(5-*tert*-butil-2-metoxi-3-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-3-(*cis*-4,7-difluoro-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (Compuesto 73a, Compuesto 73b)

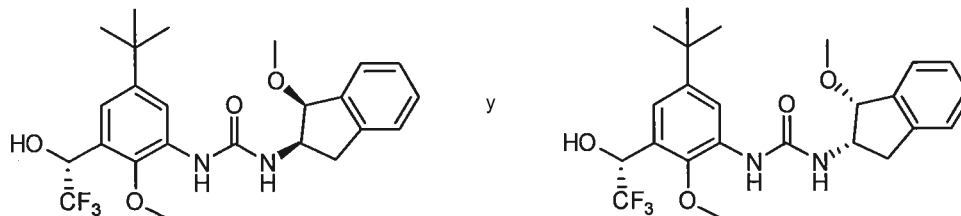


- 20 Usando 5-*tert*-butil-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenilcarbamato de (*R*)-2,2,2-tricloroetilo (0,200 g, 0,442 mmol) y (\pm)-*cis*-2-amino-4,7-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (0,090 g, 0,486 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (4ª Etapa) para obtener 0,063 g del compuesto del título 73a (rendimiento del 30%) en el lado de baja polaridad y 0,093 g del compuesto del título 73b (rendimiento del 43%) en el lado de alta polaridad.

25

Ejemplo 18

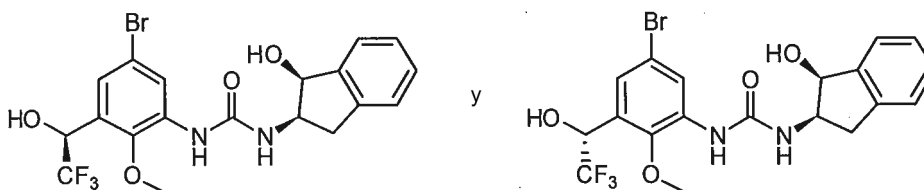
Síntesis de 1-(5-*tert*-butil-2-metoxi-3-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-3-(*cis*-1-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (Compuesto 79a, Compuesto 79b)



- 5 Usando 5-*tert*-butil-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenilcarbamato de (*R*)-2,2,2-tricloroetilo (0,200 g, 0,442 mmol) y (\pm)-*cis*-1-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-amina (0,094 g, 0,576 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (4ª Etapa) para obtener 0,087 g del compuesto del título 79a (rendimiento del 42%) en el lado de baja polaridad y 0,088 g del compuesto del título 79b (rendimiento del 43%) en el lado de alta polaridad.

Ejemplo 19

- 10 Síntesis de 1-(5-bromo-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-3-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (Compuesto 82a, Compuesto 82b)



(1ª Etapa)

Síntesis de 5-bromo-2-metoxi-3-nitrobenzaldehído

- 15 Una solución de 5-bromo-2-metoxibenzaldehído (20,0 g, 93,0 mmol) en ácido sulfúrico (49,6 ml) se enfrió a -15 °C y se añadió ácido nítrico al 60 % (7,62 ml, 102 mmol) a la misma, seguido de la agitación de la mezcla durante 2 horas. A la solución de reacción, se añadió agua y los sólidos precipitados se recogieron para obtener 24,0 g (rendimiento del 99 %) del compuesto del título.

(2ª Etapa)

- 20 Síntesis de 1-(5-bromo-2-metoxi-3-nitrofenil)-2,2,2-trifluoroetanol

Usando 5-bromo-2-metoxi-3-nitrobenzaldehído (12,0 g, 46,1 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (1ª Etapa) para obtener 9,32 g (rendimiento del 61 %) del compuesto del título.

(3ª Etapa)

Síntesis de 1-(3-amino-5-bromo-2-metoxifenil)-2,2,2-trifluoroetanol

- 25 Usando 1-(5-bromo-2-metoxi-3-nitrofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (9,32 g, 28,2 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (2ª Etapa) para obtener 7,62 g (rendimiento del 90%) del compuesto del título.

(4ª Etapa)

Síntesis de 5-bromo-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo

- 30 Usando 1-(3-amino-5-bromo-2-metoxifenil)-2,2,2-trifluoroetanol (1,78 g, 5,93 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (3ª Etapa) para obtener 2,27 g (rendimiento del 80%) del compuesto del título.

(5ª Etapa)

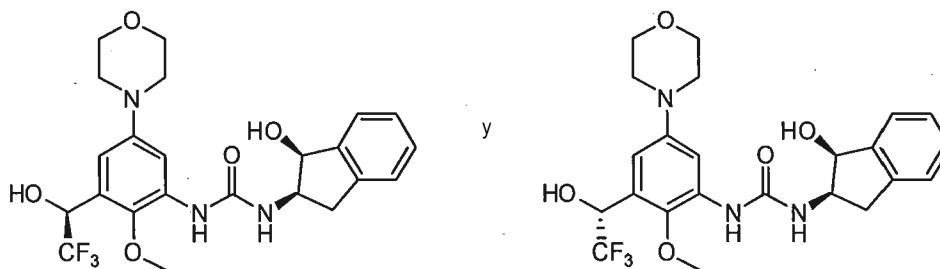
Síntesis de 1-(5-bromo-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-3-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (Compuesto 82a, Compuesto 82b)

Usando 5-bromo-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo (1,70 g, 3,58 mmol) y sal

del ácido (1*S*,2*R*)-2-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol•L-tartárico (1,12 g, 3,75 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (4ª Etapa) para obtener 0,648 g del compuesto del título 82a (rendimiento del 38%) en el lado de baja polaridad y 0,612 g del compuesto del título 82b (rendimiento del 36%) en el lado de alta polaridad.

Ejemplo 20

- 5 Síntesis de 1-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-3-(2-metoxi-5-morfolin-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)urea (Compuesto 83a, Compuesto 83b)



(1ª Etapa)

Síntesis de 1-(3-amino-2-metoxi-5-morfolinifenil)-2,2,2-trifluoroetanol

- 10 A una solución de 1-(3-amino-5-bromo-2-metoxifenil)-2,2,2-trifluoroetanol (7,62 g, 25,4 mmol) en DMSO (25,4 ml), se le añadieron morfolina (11,1 ml, 127 mmol), L-prolina (1,17 g, 10,1 mmol), carbonato potásico (14,0 g, 102 mmol) y yoduro de cobre (0,967 g, 5,08 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 17 horas. La temperatura de la solución de reacción retornó a temperatura ambiente. Después de detener la reacción mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo la capa acuosa con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró y después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo=60/40-30/70) para obtener 5,32 g (rendimiento del 68 %) del compuesto del título.
- 15

(2ª Etapa)

Síntesis de 2-metoxi-5-morfolin-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo

- 20 A una solución de 1-(3-amino-2-metoxi-5-morfolinifenil)-2,2,2-trifluoroetanol (2,35 g, 7,67 mmol) en THF (20,4 ml), se le añadieron cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (1,14 ml, 8,28 mmol) *N,N*-diisopropiletilamina (4,02 ml, 23,0 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró y después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo=80/20 - 60/40) para obtener 3,45 g (rendimiento del 93 %) del compuesto del título.
- 25

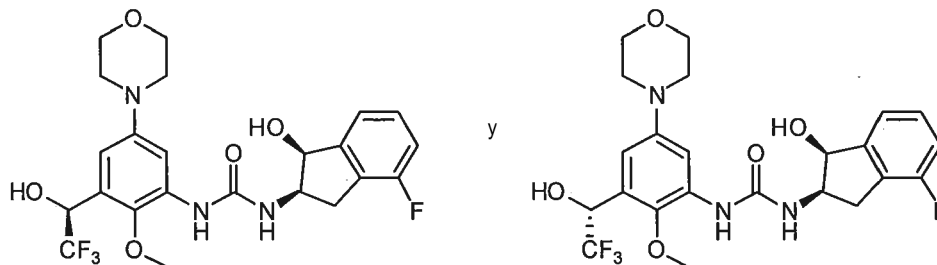
Síntesis de 1-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-3-(2-metoxi-5-morfolin-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)urea (Compuesto 83a, Compuesto 83b)

(3ª Etapa)

- 30 Usando 2-metoxi-5-morfolin-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,090 g, 0,187 mmol) y sal del ácido (1*S*,2*R*)-2-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol•L-tartárico (0,062 g, 0,206 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (4ª Etapa) para obtener 0,032 g del compuesto del título 83a (rendimiento del 36%) en el lado de baja polaridad y 0,024 g del compuesto del título 83b (rendimiento del 27%) en el lado de alta polaridad.
- 35

Ejemplo 21

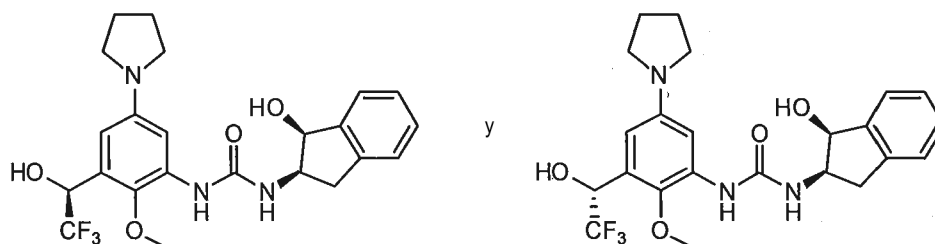
Síntesis de 1-((1*S*,2*R*)-4-fluoro-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-3-(2-metoxi-5-morfolin-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)urea (Compuesto 84a, Compuesto 84b)



- 5 Usando 2-metoxi-5-morfolin-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,175 g, 0,364 mmol) y sal del ácido (1*S*,2*R*)-2-amino-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol•L-tartárico (0,127 g, 0,400 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (4ª Etapa) para obtener 0,080 g del compuesto del título 84a (rendimiento del 44%) en el lado de baja polaridad y 0,075 g del compuesto del título 84b (rendimiento del 41%) en el lado de alta polaridad.

10 Ejemplo 22

Síntesis de 1-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-3-(2-metoxi-5-(pirrolidin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)urea (Compuesto 92a, Compuesto 92b)



(1ª Etapa)

- 15 Síntesis de 1-(3-amino-2-metoxi-5-(pirrolidin-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol

Usando 1-(3-amino-5-bromo-2-metoxifenil)-2,2,2-trifluoroetanol (0,600 g, 2,00 mmol) y pirrolidina (0,25 ml, 3,04 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 20 (1ª Etapa) se realizó para obtener 0,253 g del compuesto del título (rendimiento del 44 %).

(2ª Etapa)

- 20 Síntesis de 2-metoxi-5-(pirrolidin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo

Usando 1-(3-amino-2-metoxi-5-(pirrolidin-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol (0,253 g, 0,872 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (3ª Etapa) se realizó para obtener 0,406 g del compuesto del título (rendimiento del 99 %).

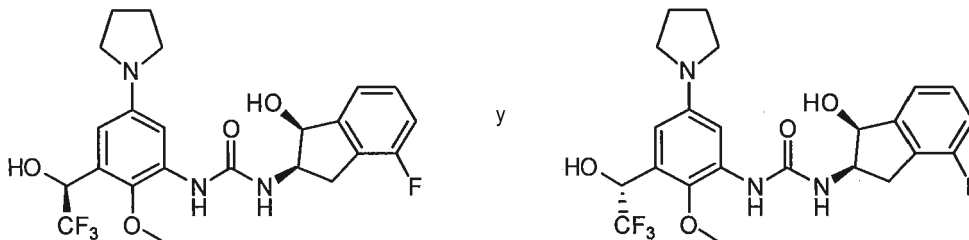
(3ª Etapa)

- 25 Síntesis de 1-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-3-(2-metoxi-5-(pirrolidin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)urea (Compuesto 92a, Compuesto 92b)

- 30 Usando 2-metoxi-5-(pirrolidin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,233 g, 0,500 mmol) y sal del ácido (1*S*,2*R*)-2-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol•L-tartárico (0,165 g, 0,551 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (4ª Etapa) para obtener 0,058 g del compuesto del título 92a (rendimiento del 25%) en el lado de baja polaridad y 0,068 g del compuesto del título 92b (rendimiento del 29%) en el lado de alta polaridad.

Ejemplo 23

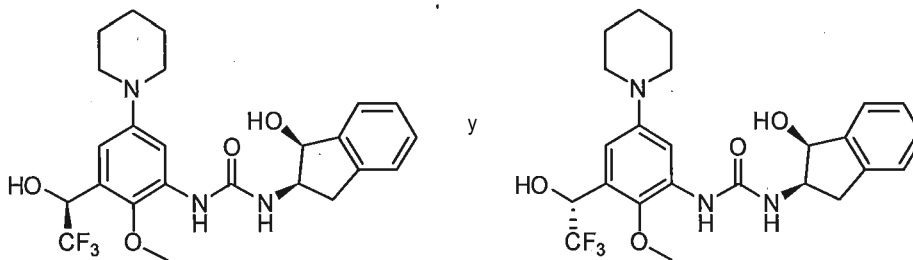
Síntesis de 1-((1*S*,2*R*)-4-fluoro-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-3-(2-metoxi-5-(pirrolidin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil)urea (Compuesto 93a, Compuesto 93b)



- 5 Usando 2-metoxi-5-(pirrolidin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,169 g, 0,364 mmol) y sal del ácido (1*S*,2*R*)-2-amino-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol•L-tartárico (0,127 g, 0,400 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (4ª Etapa) para obtener 0,045 g del compuesto del título 93a (rendimiento del 26%) en el lado de baja polaridad y 0,047 g del compuesto del título 93b (rendimiento del 27%) en el lado de alta polaridad.

10 Ejemplo 24

Síntesis de 1-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-3-(2-metoxi-5-(piperidin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil)urea (Compuesto 97a, Compuesto 97b)



(1ª Etapa)

- 15 Síntesis de 1-(3-amino-2-metoxi-5-(piperidin-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol

Usando 1-(3-amino-5-bromo-2-metoxifenil)-2,2,2-trifluoroetanol (0,300 g, 1,00 mmol) y piperidina (0,150 ml, 1,52 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 20 (1ª Etapa) se realizó para obtener 0,091 g del compuesto del título (rendimiento del 30%).

(2ª Etapa)

- 20 Síntesis de 2-metoxi-5-(piperidin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo

Usando 1-(3-amino-2-metoxi-5-(piperidin-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol (0,080 g, 0,263 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (3ª Etapa) se realizó para obtener 0,126 g del compuesto del título (rendimiento del 99 %).

(3ª Etapa)

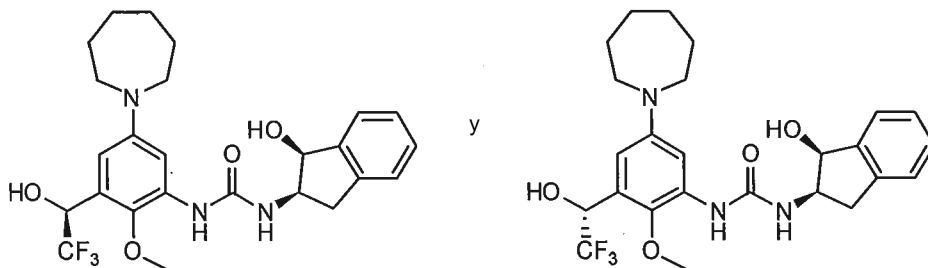
- 25 Síntesis de 1-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-3-(2-metoxi-5-(piperidin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil)urea (Compuesto 97a, Compuesto 97b)

Usando 2-metoxi-5-(piperidin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil) fenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,125 g, 0,261 mmol) y sal del ácido (1*S*,2*R*)-2-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol•L-tartárico (0,086 g, 0,287 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (4ª Etapa) para obtener 0,032 g del compuesto del título 97a (rendimiento del 26 %) en el lado de baja polaridad y 0,034 g del compuesto del título 97b (rendimiento del 27 %) en el lado de alta polaridad.

- 30

Ejemplo 25

Síntesis de 1-(5-(azepan-1-il)-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-3-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (Compuesto 102a, Compuesto 102b)



5 (1ª Etapa)

Síntesis de 1-(3-amino-5-(azepan-1-il)-2-metoxifenil)-2,2,2-trifluoroetanol

Usando 1-(3-amino-5-bromo-2-metoxifenil)-2,2,2-trifluoroetanol (0,600 g, 2,00 mmol) y hexametilenoimina (0,298 g, 3,00 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 20 (1ª Etapa) se realizó para obtener 0,435 g del compuesto del título (rendimiento del 68 %).

10 (2ª Etapa)

Síntesis de 5-(azepan-1-il)-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo

Usando 1-(3-amino-5-(azepan-1-il)-2-metoxifenil)-2,2,2-trifluoroetanol (0,404 g, 1,27 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 1 (4ª Etapa) se realizó para obtener 0,408 g del compuesto del título (rendimiento del 65 %).

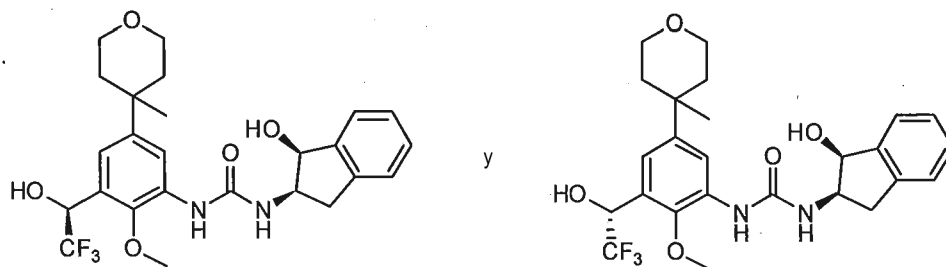
15 (3ª Etapa)

Síntesis de 1-(5-(azepan-1-il)-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-3-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (Compuesto 102a, Compuesto 102b)

Usando 5-(azepan-1-il)-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,173 g, 0,350 mmol) y sal del ácido (1*S*,2*R*)-2-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol•L-tartárico (0,115 g, 0,385 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (4ª Etapa) para obtener 0,045 g del compuesto del título 102a (rendimiento del 26 %) en el lado de baja polaridad y 0,050 g del compuesto del título 102b (rendimiento del 29%) en el lado de alta polaridad.

Ejemplo 26

25 Síntesis de 1-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-3-(2-metoxi-5-(4-metiltetrahydro-2*H*-piran-4-il)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)urea (Compuesto 108a, Compuesto 108b)



(1ª Etapa)

Síntesis de 4-(4-metoxifenil)tetrahydro-2*H*-piran-4-ol

30 Una solución de 4-bromoanisol (1,00 g, 5,35 mmol) en THF (10,0 ml) se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota una solución 2,77 mol/l de *n*-butillitio en *n*-hexano (2,31 ml, 6,42 mmol) a la misma. Después de agitar la mezcla durante 1 hora, se añadió gota a gota tetrahydro-4*H*-piran-4-ona (0,595 ml, 6,42 mmol) a la misma. Después de agitar la mezcla durante 2 hora, se añadió ácido acético a la solución de reacción para detener la reacción. La temperatura

retornó a temperatura ambiente, y la mezcla se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo=20/80 - 0/100) para obtener 0,680 g del compuesto del título (rendimiento del 61 %).

5 (2ª Etapa)

Síntesis de 4-(4-metoxifenil)-4-metiltetrahidro-2H-pirano

Una solución de 4-(4-metoxifenil)tetrahidro-2H-pirano-4-ol (0,680 g, 3,27 mmol) en diclorometano (16,0 ml) se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota tetracloruro de titanio (0,720 ml, 6,53 mmol) a la misma. Después de agitar la mezcla durante 1 hora, se añadió gota a gota una solución 1,0 mol/l de dimetilcinc en *n*-hexano (13,1 ml, 13,1 mmol) a la misma. La mezcla se agitó durante 2 horas y se añadió agua para detener la reacción. La temperatura retornó a temperatura ambiente y la mezcla se diluyó con acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 mol/l. La capa orgánica se lavó con agua y después con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 90/10 -30/70) para obtener 0,641 g del compuesto del título (rendimiento del 95 %).

15 (3ª Etapa)

Síntesis de 2-metoxi-5-(4-metiltetrahidro-2H-pirano-4-il)benzaldehído

Una solución de 4-(4-metoxifenil)-4-metiltetrahidro-2H-pirano (0,518 g, 2,51 mmol) en diclorometano (12,0 ml) se enfrió a -15 °C y se añadió gota a gota tetracloruro de titanio (1,22 ml, 11,0 mmol) a la misma. Después de agitar la mezcla durante 20 minutos, se añadió gota a gota diclorometil metil éter (0,336 ml, 3,77 mmol) a la misma. Después de agitar la mezcla durante 1 hora, se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l para detener la reacción. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y después con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 0,719 g del producto en bruto que contenía el producto del título.

(4ª Etapa)

25 Síntesis de 2-metoxi-5-(4-metiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-3-nitrobenzaldehído

Una solución del producto en bruto que contenía 2-metoxi-5-(4-metiltetrahidro-2H-pirano-4-il)benzaldehído (0,719 g) en acetato de etilo (10,0 ml) se enfrió a -40 °C y se añadió tetrafluoroborato de nitronio (0,597 g, 4,49 mmol) a la misma. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas mientras que se elevaba la temperatura a -10 °C. Se añadió agua a la solución de reacción y la solución resultante se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 90/10 -30/70) para obtener 0,644 g del compuesto del título (rendimiento del 92 % en 2 etapas).

(5ª Etapa)

35 Síntesis de 2,2,2-trifluoro-1-(2-metoxi-5-(4-metiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-3-nitrofenil)etanol

Usando 2-metoxi-5-(4-metiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-3-nitrobenzaldehído (0,644 g, 2,30 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (1ª Etapa) para obtener 0,697 g (rendimiento del 87%) del compuesto del título.

(6ª Etapa)

Síntesis de 1-(3-amino-2-metoxi-5-(4-metiltetrahidro-2H-pirano-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol

Usando 2,2,2-trifluoro-1-(2-metoxi-5-(4-metiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-3-nitrofenil)etanol (0,697 g, 1,99 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (2ª Etapa) para obtener 0,698 g del producto en bruto que contenía el compuesto del título.

(7ª Etapa)

45 Síntesis de 2-metoxi-5-(4-metiltetrahidro-2H-pirano-4-il)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo

Usando el producto en bruto que contenía 1-(3-amino-2-metoxi-5-(4-metiltetrahidro-2H-pirano-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol (0,698 g), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 1 (4ª Etapa) para obtener 0,708 g (rendimiento del 72 % en 2 etapas) del compuesto del título.

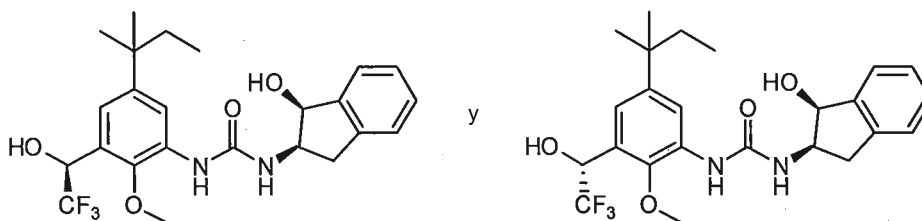
(8ª Etapa)

Síntesis de 1-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-3-(2-metoxi-5-(4-metiltetrahydro-2*H*-piran-4-il)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)urea (Compuesto 108a, Compuesto 108b)

- 5 Usando 2-metoxi-5-(4-metiltetrahydro-1*H*-piran-4-il)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,150 g, 0,303 mmol) y sal del ácido (1*S*,2*R*)-2-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol•L-tartárico (0,118 g, 0,394 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (4ª Etapa) para obtener 0,059 g del compuesto del título 108a (rendimiento del 40%) en el lado de baja polaridad y 0,066 g del compuesto del título 108b (rendimiento del 44%) en el lado de alta polaridad.

Ejemplo 27

- 10 Síntesis de 1-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-3-(2-metoxi-5-*terc*-pentil-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)urea (Compuesto 123a, Compuesto 123b)



(1ª Etapa)

Síntesis de 2,2,2-trifluoro-1-(2-metoxi-3-nitro-5-*terc*-pentilfenil)etanol

- 15 Usando 2-metoxi-3-nitro-5-*terc*-pentilbenzaldehído (0,351 g, 1,40 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (1ª Etapa) se realizó para obtener 0,337 g del compuesto del título (rendimiento del 75%).

(2ª Etapa)

Síntesis de 1-(3-amino-2-metoxi-5-*terc*-pentilfenil)-2,2,2-trifluoroetanol

- 20 Usando 2,2,2-trifluoro-1-(2-metoxi-3-nitro-5-*terc*-pentilfenil)etanol (0,334 g, 1,04 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (2ª Etapa) para obtener 0,303 g del producto en bruto que contenía el compuesto del título.

(3ª Etapa)

Síntesis de 2-metoxi-5-*terc*-pentil-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo

- 25 Usando el producto en bruto que contenía 1-(3-amino-2-metoxi-5-*terc*-pentilfenil)-2,2,2-trifluoroetanol, se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (3ª Etapa) se realizó para obtener 0,208 g del compuesto del título (rendimiento del 43% en 2 etapas).

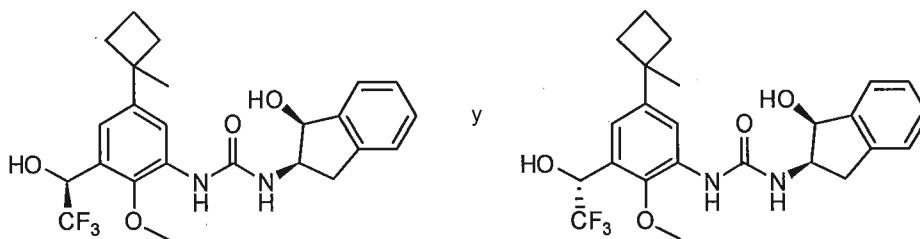
(4ª Etapa)

Síntesis de 1-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-3-(2-metoxi-5-*terc*-pentil-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)urea (Compuesto 123a, Compuesto 123b)

- 30 Usando 2-metoxi-5-*terc*-pentil-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,200 g, 0,428 mmol) y sal del ácido (1*S*,2*R*)-2-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol•L-tartárico (0,128 g, 0,428 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (4ª Etapa) para obtener 0,073 g del compuesto del título 123a (rendimiento del 36%) en el lado de baja polaridad y 0,078 g del compuesto del título 123b (rendimiento del 39%) en el lado de alta polaridad.

Ejemplo 28

- 35 Síntesis de 1-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-3-(2-metoxi-5-(1-metilciclobutil)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)urea (Compuesto 135a, Compuesto 135b)



(1ª Etapa)

Síntesis de 1-(4-metoxifenil)ciclobutanol

5 Usando 4-bromoanisol (6,67 g, 35,7 mmol) y ciclobutanona (3,00 g, 42,8 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 26 (1ª Etapa) se realizó para obtener 6,06 g del compuesto del título (rendimiento del 95%).

(2ª Etapa)

Síntesis de 1-metoxi-4-(1-metilciclobutil)benzeno

Usando 1-(4-metoxifenil)ciclobutanol (3,00 g, 16,8 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 26 (2ª Etapa) se realizó para obtener 2,52 g del compuesto del título (rendimiento del 85%).

10 (3ª Etapa)

Síntesis de 2-metoxi-5-(1-metilciclobutil)benzaldehído

Usando 1-metoxi-4-(1-metilciclobutil)benzeno (1,20 g, 6,81 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 26 (3ª Etapa) se realizó para obtener 1,39 g del compuesto del título (rendimiento del 99 %).

(4ª Etapa)

15 Síntesis de 2-metoxi-5-(1-metilciclobutil)-3-nitrobenzaldehído

Usando 2-metoxi-5-(1-metilciclobutil)benzaldehído (1,39 g, 6,80 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 26 (4ª Etapa) se realizó para obtener 1,07 g del compuesto del título (rendimiento del 63%).

(5ª Etapa)

Síntesis de 2,2,2-trifluoro-1-(2-metoxi-5-(1-metilciclobutil)-3-nitrofenil)etanol

20 Usando 2-metoxi-5-(1-metilciclobutil)-3-nitrobenzaldehído (1,06 g, 4,25 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (1ª Etapa) se realizó para obtener 1,17 g del compuesto del título (rendimiento del 86%).

(6ª Etapa)

Síntesis de 1-(3-amino-2-metoxi-5-(1-metilciclobutil)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol

25 Usando 2,2,2-trifluoro-1-(2-metoxi-5-(1-metilciclobutil)-3-nitrofenil)etanol (1,17 g, 3,66 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (2ª Etapa) se realizó para obtener 0,955 g del compuesto del título (rendimiento del 90%).

(7ª Etapa)

Síntesis de 2-metoxi-5-(1-metilciclobutil)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo

30 Usando 1-(3-amino-2-metoxi-5-(1-metilciclobutil)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol (0,950 g, 3,28 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (3ª Etapa) se realizó para obtener 1,268 g del compuesto del título (rendimiento del 83%).

(8ª Etapa)

Síntesis de 1-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-3-(2-metoxi-5-(1-metilciclobutil)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)urea (Compuesto 135a, Compuesto 135b)

35 Usando 2-metoxi-5-(1-metilciclobutil)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,270 g, 0,581 mmol) y sal del ácido (1*S*,2*R*)-2-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol•L-tartárico (0,183 g, 0,611 mmol), se realizó la misma reacción como en el Ejemplo 3 (4ª Etapa) para obtener 0,108 g del compuesto del título 135a (rendimiento del 40%) en el lado de baja polaridad y 0,107 g del compuesto del título 135b (rendimiento del 40%) en el lado de

alta polaridad.

Los datos de propiedades físicas del Compuesto (I) de acuerdo con la presente invención sintetizados como anteriormente, se muestran en la Tabla 3 a continuación.

[Tabla 3-1]

Compuesto	RMN	EM
1	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,87 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,41 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,30-7,22 (3H, m), 7,06 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,89 (1H, s a), 5,67 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,11-5,08 (1H, m), 4,67 (2H, d, J = 6,1 Hz), 4,65-4,58 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,29 (1H, dd, J = 16,1, 7,2 Hz), 2,89 (1H, dd, J = 16,1, 6,6 Hz), 2,40 (1H, d, J = 5,1 Hz), 2,09 (1H, t, J = 6,1 Hz), 1,28 (9H, s).	IEN [M+H] ⁺ 385
3	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,84-6,95 (6H, m), 5,69 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,11 (1H, s a), 4,67-4,61 (3H, m), 3,77 (3H, s), 3,34 (1H, dd, J = 7,3, 16,3 Hz), 2,87 (1H, dd, J = 16,3, 6,3 Hz), 2,64 (1H, s a), 2,12 (1H, s a), 1,29 (9H, s).	IEN [M+H] ⁺ 403
46a	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,89 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,40 (1H, d, J = 6,5 Hz), 7,27-7,22 (4H, m), 6,82 (1H, s), 5,71 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,33-5,26 (1H, m), 5,09 (1H, dd, J = 5,1, 5,1 Hz), 4,63-4,56 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,43 (1H, d, J = 6,3 Hz), 3,27 (1H, dd, J = 16,0, 7,3 Hz), 2,87 (1H, dd, J = 16,0, 6,7 Hz), 2,43 (1H, d, J = 5,1 Hz), 1,28 (9H, s).	IEN [M+H] ⁺ 453
46b	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,89 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,40 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,28-7,21 (4H, m), 6,86 (1H, s a), 5,77 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,31-5,24 (1H, m), 5,08 (1H, dd, J = 4,9, 4,9 Hz), 4,62-4,55 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,45 (1H, d, J = 6,4 Hz), 3,28 (1H, dd, J = 16,0, 7,2 Hz), 2,88 (1H, dd, J = 16,0, 6,7 Hz), 2,45 (1H, d, J = 4,4 Hz), 1,27 (9H, s).	IEN [M+H] ⁺ 453
47a	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,90 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,42 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,32-7,20 (4H, m), 6,71 (1H, s), 5,63 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,35-5,27 (1H, m), 5,11 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,67-4,57 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,30 (1H, dd, J = 16,0, 7,2 Hz), 3,26-3,20 (2H, m), 2,90 (1H, dd, J = 6,4, 6,0 Hz), 2,26 (1H, s a), 1,29 (9H, s).	IEN [M+H] ⁺ 452

5

[Tabla 3-2]

Compuesto	RMN	EM
47b	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,91 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,43 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,31-7,20 (4H, m), 6,84 (1H, m), 5,72 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,30 (1H, c, J = 6,4 Hz), 5,12 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,66-4,58 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,32 (1H, dd, J = 16,0, 7,2 Hz), 2,90 (1H, dd, J = 16,0, 5,6 Hz), 1,29 (9H, s).	IEN [M+H] ⁺ 452
48 ^a	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,92 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,43 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,33-7,22 (3H, m), 7,13 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,72 (1H, s), 5,59 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,12 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,70-4,60 (1H, m), 4,50-4,40 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,31 (1H, dd, J = 16,0, 6,6 Hz), 2,90 (1H, dd, J = 16,0, 6,8 Hz), 2,39 (3H, s), 1,29 (9H, s).	IEN [M+H] ⁺ 466
48b	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,94 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,42 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,33-7,23 (3H, m), 7,12 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,80 (1H, s), 5,65 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,11 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,67-4,58 (1H, m), 4,52-4,43 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,31 (1H, dd, J = 16,0, 7,6 Hz), 2,91 (1H, dd, J = 16,0, 6,4 Hz), 2,40 (3H, s), 1,29 (9H, s).	IEN [M+H] ⁺ 466
49a	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,91-6,83 (6H, m), 5,79 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,33-5,27 (1H, m), 5,07 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,62-4,55 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,42 (1H, d, J = 4,9 Hz), 3,27 (1H, dd, J = 16,1, 7,3 Hz), 2,77 (1H, dd, J = 16,1, 6,8 Hz), 2,23 (3H, s), 1,62 (1H, s a), 1,29 (9H, s).	IEN [M+H] ⁺ 467

ES 2 634 470 T3

(continuación)

Compuesto	RMN	EM
49b	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,93-6,78 (6H, m), 5,78 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,31-5,28 (1H, m), 5,08 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,63-4,56 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,34 (1H, d, J = 5,9 Hz), 3,28 (1H, dd, J = 16,1, 7,3 Hz), 2,77 (1H, dd, J = 16,1, 6,6 Hz), 2,24 (3H, s), 1,60 (1H, s a), 1,29 (9H, s).	IEN [M+H] ⁺ 467

[Tabla 3-3]

Compuesto	RMN	EM
50a	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,88 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,26-7,21 (1H, m), 6,99 (1H, dd, J = 5,0, 1,0 Hz), 6,70 (1H, s a), 5,61 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,35-5,28 (1H, m), 5,14-5,12 (1H, m), 4,69-4,62 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,36 (1H, dd, J = 16,2, 7,5 Hz), 3,26 (1H, d, J = 6,1 Hz), 2,88 (1H, dd, J = 16,2, 6,8 Hz), 2,46 (1H, d, J = 4,8 Hz), 1,30 (9H, s).	IEN [M+H] ⁺ 471
50b	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,88 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,30-7,19 (3H, m), 7,00-6,96 (1H, m), 6,73 (1H, s a), 5,64 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,32-5,25 (1H, m), 5,14-5,11 (1H, m), 4,68-4,61 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,36 (1H, dd, J = 16,2, 6,8 Hz), 3,26 (1H, d, J = 6,1 Hz), 2,87 (1H, dd, J = 16,2, 6,8 Hz), 2,44 (1H, d, J = 4,9 Hz), 1,29 (9H, s).	IEN [M+H] ⁺ 471
51a	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,87 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,31-7,19 (4H, m), 6,79 (1H, s a), 5,68 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,32-5,28 (1H, m), 5,18-5,12 (1H, m), 4,66-4,60 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,39-3,33 (1H, m), 3,30 (1H, d, J = 6,0 Hz), 2,94-2,88 (1H, m), 1,29 (9H, s).	IEN [M+H] ⁺ 487
51b	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,89-7,88 (1H, m), 7,38-7,19 (4H, m), 6,59 (1H, s a), 5,52-5,49 (1H, m), 5,32-5,28 (1H, m), 5,18 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,68-4,62 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,43-3,35 (1H, m), 3,10-3,08 (1H, m), 2,94-2,89 (1H, m), 1,30 (9H, s).	IEN [M+H] ⁺ 487
52 a	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,90 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,23-7,21 (2H, m), 7,02 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,81-6,78 (2H, m), 5,69 (1H, d, J = 7,9 Hz), 5,31-5,28 (1H, m), 5,09-5,07 (1H, m), 4,64-4,56 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,40 (1H, d, J = 6,1 Hz), 3,30-3,24 (1H, m), 2,78 (1H, dd, J = 16,5, 6,4 Hz), 2,43-2,42 (1H, m), 1,28 (9H, s a).	IEN [M+H] ⁺ 483

[Tabla 3-4]

Compuesto	RMN	EM
52 b	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,91 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,24-7,21 (2H, m), 7,04 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,80-6,75 (2H, m), 5,66 (1H, d, J = 7,5 Hz), 5,30 (1H, t, J = 6,6 Hz), 5,11-5,09 (1H, m), 4,64-4,58 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,33-3,26 (2H, m), 2,80 (1H, dd, J = 16,1, 5,6 Hz), 2,35 (1H, s a), 1,28 (9H, s a).	IEN [M+H] ⁺ 483
55a	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,88 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,37-7,34 (1H, m), 7,24 (1H, s a), 6,97-6,91 (2H, m), 6,76 (1H, s a), 5,70 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,34-5,28 (1H, m), 5,05 (1H, s a), 4,65-4,60 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,30-3,24 (2H, m), 2,91-2,85 (1H, m), 2,32 (1H, s a), 1,29 (9H, s a).	IEN [M+H] ⁺ 471
55b	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,89 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,24-7,20 (2H, m), 7,02-6,69 (1H, m), 6,60 (1H, s a), 5,55-5,53 (1H, m), 5,34-5,31 (1H, m), 5,15 (1H, d, J = 8,0 Hz), 3,80 (3H, s), 4,65-4,60 (1H, m), 3,41 (1H, dd, J = 6,8, 5,8 Hz), 3,11-3,09 (2H, m), 2,92 (1H, dd, J = 6,4, 5,7 Hz), 2,31 (1H, s a), 1,34 (1H, s a).	IEN [M+H] ⁺ 471

ES 2 634 470 T3

(continuación)

Compuesto	RMN	EM
57a	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,92-7,88 (1H, m), 7,58 (1H, s a), 7,32-7,30 (1H, m), 7,25-7,23 (1H, m), 6,80-6,73 (2H, m), 5,75-5,71 (1H, m), 5,33-5,28 (1H, m), 5,03 (1H, s a), 4,63-4,57 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,30-3,21 (2H, m), 2,89 (1H, dd, J = 15,2, 7,2 Hz), 2,29-2,26 (1H, m), 1,30 (9H, s).	IEN 483 [M+H] ⁺
57b	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,91 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,32-7,30 (1H, m), 7,22-7,20 (1H, m), 6,83-6,77 (2H, m), 6,73-6,70 (1H, m), 5,76 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,32-5,28 (1H, m), 5,04-5,01 (1H, m), 4,63-4,56 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,31-3,22 (2H, m), 2,89 (1H, dd, J = 16,0, 7,2 Hz), 2,32 (1H, d, J = 4,8 Hz), 1,30 (9H, s).	IEN 483 [M+H] ⁺

[Tabla 3-5]

Compuesto	RMN	EM
60a	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,86-7,84 (1H, m), 7,25-7,22 (1H, m), 7,18-7,08 (1H, m), 7,00-6,95 (1H, m), 6,85-6,77 (1H, m), 5,67 (1H, s a), 5,32-5,23 (1H, m), 5,09 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,65 (1H, s a), 3,78 (3H, s), 3,26-3,22 (2H, m), 2,87 (1H, dd, J = 6,4, 5,4 Hz), 2,25 (1H, s a), 1,27 (9H, s a).	IEN 471 [M+H] ⁺
60b	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,86 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,24-7,21 (1H, m), 7,18-7,15 (1H, m), 7,11-7,08 (1H, m), 7,00-6,95 (1H, m), 6,79 (1H, s a), 5,67 (1H, s a), 5,31-5,26 (1H, m), 5,09 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,63 (1H, s a), 3,78 (3H, s), 3,26-3,20 (2H, m), 2,86 (1H, dd, J = 6,4, 5,4 Hz), 2,24 (1H, s a), 1,27 (9H, s a).	IEN 471 [M+H] ⁺
62a	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,89 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,23 (1H, s a), 7,12 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,94 (1H, m), 6,89-6,82 (2H, m), 5,72-5,69 (1H, m), 5,32-5,28 (1H, m), 5,06 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,62-4,57 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,46 (1H, s a), 3,23-3,17 (1H, m), 2,82-2,76 (1H, m), 2,54 (1H, s a), 1,28 (9H, s).	IEN 483 [M+H] ⁺
62 b	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,91 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,21 (1H, s a), 7,15 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,97 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 8,4, 2,6 Hz), 6,67 (1H, s a), 5,61 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,34-5,26 (1H, m), 5,09 (1H, t, J = 5,0 Hz), 4,64-4,59 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,27-3,21 (2H, m), 2,86 (1H, dd, J = 15,6, 6,2 Hz), 2,32 (1H, d, J = 4,8 Hz), 1,27 (9H, s a).	IEN 483 [M+H] ⁺
65a	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,93-7,90 (1H, m), 7,59-7,27 (2H, m), 7,04 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,94 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,64 (1H, s a), 5,77-5,73 (1H, m), 5,34-5,29 (1H, m), 4,64-4,59 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,35-3,31 (1H, m), 3,20-3,18 (2H, m), 2,96 (1H, dd, J = 14,8, 5,6 Hz), 2,31-2,26 (1H, m), 1,31 (9H, s a).	IEN 471 [M+H] ⁺

[Tabla 3-6]

Compuesto	RMN	EM
65b	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,93-7,90 (1H, m), 7,59-7,27 (2H, m), 7,04 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,94 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,64 (1H, s a), 5,77-5,73 (1H, m), 5,34-5,29 (1H, m), 4,64-4,59 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,35-3,31 (1H, m), 3,20-3,18 (2H, m), 2,96 (1H, dd, J = 14,8, 5,6 Hz), 2,31-2,26 (1H, m), 1,31 (9H, s a).	IEN 471 [M+H] ⁺

ES 2 634 470 T3

(continuación)

Compuesto	RMN	EM
67a	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,91 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,26 (1H, s a), 7,12-7,10 (1H, m), 6,81-6,79 (1H, m), 6,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,59-6,58 (1H, m), 5,84-5,78 (1H, m), 5,32-5,28 (1H, m), 5,06 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,61-4,55 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,30 (1H, s a), 3,23-3,17 (1H, m), 2,82-2,76 (1H, m), 2,32 (1H, s a), 1,28 (9H, s).	IEN [M+H] ⁺ 483
67b	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,98 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,29-7,28 (1H, m), 7,20 (1H, s a), 6,86 (1H, d, J = 6,8 Hz), 6,75 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,62 (1H, s a), 5,83-5,81 (1H, m), 5,31-5,29 (2H, m), 4,64-4,56 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,35 (1H, dd, J = 16,0, 7,2 Hz), 3,22-3,20 (1H, m), 2,97 (1H, dd, J = 16,4, 7,6 Hz), 2,37 (1H, s a), 1,27 (9H, s).	IEN [M+H] ⁺ 483
68a	400 MHz, CD ₃ OD δ: 8,15-6,63 (5H, m), 5,37 (1H, c, J = 7,2 Hz), 5,15 (1H, d, J = 5,9 Hz), 4,38 (1H, ddd, J = 9,1, 7,7, 5,9 Hz), 3,75 (3H, s), 3,14 (1H, dd, J = 15,0, 7,7 Hz), 2,90 (1H, dd, J = 15,0, 9,1 Hz), 1,32 (9H, s).	IEN [M+H] ⁺ 469
68b	400 MHz, CD ₃ OD δ: 8,15-6,63 (5H, m), 5,37 (1H, c, J = 7,2 Hz), 5,14 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,38 (1H, ddd, J = 9,1, 7,2, 5,4 Hz), 3,75 (3H, s), 3,14 (1H, dd, J = 15,0, 7,2 Hz), 2,90 (1H, dd, J = 15,0, 9,1 Hz), 1,32 (9H, s).	IEN [M+H] ⁺ 469

[Tabla 3-7]

Compuesto	RMN	EM
73a	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,88 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,25 (1H, s a), 6,99-6,86 (1H, m), 6,84 (1H, s a), 5,85 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,55-5,53 (1H, m), 5,37-5,27 (2H, m), 4,68-4,60 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,42-3,36 (1H, m), 2,86 (1H, dd, J = 16,0, 8,0 Hz), 2,64 (1H, s a), 1,30 (9H, s).	IEN [M+H] ⁺ 489
73b	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,88 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,25 (1H, s a), 7,00-6,86 (1H, m), 5,91 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,55-5,53 (1H, m), 5,34-5,27 (2H, m), 4,67-4,59 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,43 (1H, dd, J = 16,0, 7,6 Hz), 2,88 (1H, dd, J = 16,0, 8,0 Hz), 2,70 (1H, s a), 1,26 (9H, s).	IEN [M+H] ⁺ 489
79a	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,97 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,37 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,32-7,19 (4H, m), 6,52 (1H, s), 5,67 (1H, d, J = 7,1 Hz), 5,34-5,29 (1H, m), 4,70-4,65 (1H, m), 4,60 (1H, d, J = 5,7 Hz), 3,79 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,27 (1H, dd, J = 15,3, 6,8 Hz), 3,21 (1H, s a), 2,97 (1H, dd, J = 15,3, 7,1 Hz), 1,30 (9H, s).	IEN [M+H] ⁺ 467
79b	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,96 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,37 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,32-7,19 (4H, m), 6,53 (1H, s), 5,68 (1H, d, J = 7,5 Hz), 5,31 (1H, dd, J = 6,8, 6,8 Hz), 4,72-4,65 (1H, m), 4,59 (1H, d, J = 5,4 Hz), 3,79 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,26 (1H, dd, J = 15,8, 7,3 Hz), 3,16 (1H, d, J = 6,3 Hz), 2,94 (1H, dd, J = 15,9, 7,1 Hz), 1,30 (9H, s).	IEN [M+H] ⁺ 467
82a	400 MHz, CDCl ₃ δ: 8,31-6,88 (7H, m), 5,64 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,32-5,26 (1H, m), 5,13 (1H, s a), 4,62-4,55 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,32 (1H, dd, J = 15,9, 6,8 Hz), 3,19 (1H, s a), 2,91 (1H, dd, J = 15,9, 6,8 Hz), 2,28 (1H, s a).	IEN [M+H] ⁺ 475
82 b	400 MHz, CDCl ₃ δ: 8,27-6,98 (7H, m), 5,72 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,32-5,26 (1H, m), 5,10 (1H, s a), 4,59-4,52 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,35 (1H, s a), 3,29 (1H, dd, J = 16,1, 7,3 Hz), 2,89 (1H, dd, J = 16,1, 6,6 Hz), 2,43 (1H, s a).	IEN [M+H] ⁺ 475

ES 2 634 470 T3

[Tabla 3-8]

Compuesto	RMN	EM
83a	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,61-6,71 (7H, m), 5,66 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,32-5,24 (1H, m), 5,10 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,62-4,55 (1H, m), 3,84-3,80 (4H, m), 3,72 (4H, s), 3,28 (1H, dd, J = 16,1, 7,1 Hz), 3,10-3,07 (4H, m), 2,89 (1H, dd, J = 16,1, 6,3 Hz), 2,51 (1H, s a).	IEN [M+H] ⁺ 482
83b	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,62-6,68 (7H, m), 5,79 (1H, d, J = 7,1 Hz), 5,30-5,25 (1H, m), 5,12 (1H, d, J = 5,1 Hz), 4,61-4,55 (1H, m), 3,82-3,78 (4H, m), 3,72 (1H, s a), 3,70 (3H, s), 3,25 (1H, dd, J = 16,1, 6,6 Hz), 3,09-3,00 (4H, m), 2,84 (1H, dd, J = 16,1, 6,6 Hz), 2,50 (1H, s a).	IEN [M+H] ⁺ 482
84a	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,58-6,71 (5H, m), 6,39 (1H, s a), 5,66 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,29-5,23 (1H, m), 5,11 (1H, d, J = 5,1 Hz), 4,64-4,57 (1H, m), 3,89 (1H, s a), 3,84-3,79 (4H, m), 3,72 (3H, s), 3,33 (1H, dd, J = 16,3, 7,3 Hz), 3,10-3,06 (4H, m), 2,87 (1H, dd, J = 16,3, 6,3 Hz), 2,66 (1H, s a).	IEN [M+H] ⁺ 500
84b	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,54-6,69 (6H, m), 5,77 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,29-5,24 (1H, m), 5,12 (1H, d, J = 4,6 Hz), 4,63-4,57 (1H, m), 3,89 (1H, s a), 3,83-3,78 (4H, m), 3,69 (3H, s), 3,30 (1H, dd, J = 16,3, 7,3 Hz), 3,08-2,96 (4H, m), 2,83 (1H, dd, J = 16,3, 6,1 Hz), 2,70 (1H, s a).	IEN [M+H] ⁺ 500
92a	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,42-6,71 (6H, m), 6,32 (1H, s a), 5,68 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,30-5,23 (1H, m), 5,09 (1H, s a), 4,64-4,57 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,43 (1H, s a), 3,27 (1H, dd, J = 16,1, 7,6 Hz), 3,24-3,20 (4H, m), 2,88 (1H, dd, J = 16,1, 6,8 Hz), 2,49 (1H, s a), 1,99-1,95 (4H, m).	IEN [M+H] ⁺ 466

[Tabla 3-47]

Compuesto	RMN	EM
92b	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,43-6,70 (6H, m), 6,31 (1H, s a), 5,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,28-5,21 (1H, m), 5,11 (1H, d, J = 4,6 Hz), 4,65-4,58 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,39 (1H, s a), 3,27 (1H, dd, J = 16,1, 7,1 Hz), 3,24-3,21 (4H, m), 2,88 (1H, dd, J = 16,1, 6,6 Hz), 2,41 (1H, s a), 1,99-1,95 (4H, m).	IEN [M+H] ⁺ 466
93a	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,25-6,73 (5H, m), 6,34 (1H, s a), 5,67 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,30-5,24 (1H, m), 5,11 (1H, s a), 4,68-4,61 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,37 (1H, d, J = 6,1 Hz), 3,33 (1H, dd, J = 16,1, 7,1 Hz), 3,24-3,20 (4H, m), 2,86 (1H, dd, J = 16,1, 6,6 Hz), 2,64 (1H, s a), 1,99-1,96 (4H, m).	IEN [M+H] ⁺ 484
93b	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,25-6,73 (5H, m), 6,33 (1H, s a), 5,67 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,28-5,22 (1H, m), 5,13 (1H, s a), 4,68-4,61 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,36 (1H, s a), 3,33 (1H, dd, J = 16,3, 7,6 Hz), 3,24-3,21 (4H, m), 2,86 (1H, dd, J = 16,3, 6,6 Hz), 2,62 (1H, s a), 1,99-1,96 (4H, m).	IEN [M+H] ⁺ 484

ES 2 634 470 T3

(continuación)

Compuesto	RMN	EM
97a	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,51-6,73 (7H, m), 5,58 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,29-5,22 (1H, m), 5,11 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,62-4,55 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,48 (1H, s a), 3,28 (1H, dd, J = 16,1, 7,3 Hz), 3,10-3,07 (4H, m), 2,89 (1H, dd, J = 16,1, 6,3 Hz), 2,49 (1H, s a), 1,69-1,57 (6H, m).	IEN [M+H] ⁺ 480
97b	400 MHz, DMSO-d ₆ δ: 8,28-7,19 (7H, m), 6,66 (1H, d, J = 4,6 Hz), 6,57 (1H, s a), 5,46 (1H, s a), 5,22 (1H, s a), 4,87 (1H, s a), 4,29 (1H, s a), 3,58 (3H, s), 3,08-2,74 (6H, m), 1,61-1,50 (6H, m).	IEN [M+H] ⁺ 480

[Tabla 3-10]

102a	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,42-6,67 (6H, m), 6,45 (1H, s a), 5,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,28-5,22 (1H, m), 5,09 (1H, s a), 4,64-4,57 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,41-3,38 (4H, m), 3,35 (1H, s a), 3,27 (1H, dd, J = 16,2, 7,3 Hz), 2,88 (1H, dd, J = 16,2, 6,6 Hz), 2,43 (1H, s a), 1,76 (4H, s a), 1,52 (4H, s a).	IEN [M+H] ⁺ 494
102b	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,42-6,73 (6H, m), 6,44 (1H, s a), 5,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,25-5,19 (1H, m), 5,09 (1H, s a), 4,64-4,57 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,42 (1H, s a), 3,40-3,37 (4H, m), 3,26 (1H, dd, J = 16,1, 7,3 Hz), 2,87 (1H, dd, J = 16,1, 6,6 Hz), 2,44 (1H, s a), 1,75 (4H, s a), 1,54-1,50 (4H, m).	IEN [M+H] ⁺ 494
108a	400 MHz, CDCl ₃ δ: 8,00 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,45-7,22 (4H, m), 7,16 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,59 (1H, s), 5,56-5,45 (1H, m), 5,37-5,30 (1H, m), 5,15-5,10 (1H, m), 4,65-4,60 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,80-3,55 (4H, m), 3,37-3,30 (1H, m), 3,05-2,90 (1H, m), 1,80-1,65 (4H, m), 1,26 (3H, s).	IEN [M+H] ⁺ 495
108b	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,86 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,32-7,22 (3H, m), 7,16 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,87 (1H, s), 5,85-5,78 (1H, m), 5,37-5,28 (1H, m), 5,10 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,65-4,55 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,71-3,55 (4H, m), 3,27 (1H, dd, J = 16,0, 6,0 Hz), 2,89 (1H, dd, J = 16,0, 6,0 Hz), 2,01-1,55 (4H, m), 1,22 (3H, s).	IEN [M+H] ⁺ 495
123a	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,85 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,43-7,40 (1H, m), 7,29-7,25 (2H, m), 7,17 (1H, s a), 6,64 (1H, s a), 5,60 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,33-5,30 (1H, m), 5,12 (1H, t, J = 7,6 Hz), 4,65-4,61 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,34-3,24 (2H, m), 2,93 (1H, c, J = 3,9 Hz), 2,24 (1H, d, J = 7,8 Hz), 1,28-1,24 (8H, m), 1,28 (3H, t, J = 6,4 Hz).	IEN [M+H] ⁺ 467

[Tabla 3-11]

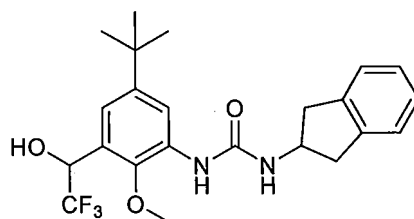
Compuesto	RMN	EM
123b	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,85 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,41-7,40 (1H, m), 7,28-7,24 (2H, m), 7,19 (1H, s a), 6,67 (1H, s a), 5,60-5,57 (1H, m), 5,33-5,30 (1H, m), 5,12 (1H, t, J = 7,6 Hz), 4,65-4,62 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,34-3,24 (2H, m), 2,93-2,85 (1H, m), 2,24 (1H, d, J = 7,4 Hz), 1,30-1,24 (8H, m), 1,26 (3H, t, J = 6,0 Hz).	IEN [M+H] ⁺ 467
135a	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,68-6,75 (7H, m), 5,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,34-5,26 (1H, m), 5,10 (1H, s a), 4,64-4,58 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,54 (1H, s a), 3,30 (1H, dd, J = 15,9, 7,3 Hz), 2,90 (1H, dd, J = 15,9, 6,6 Hz), 2,35-1,75 (7H, m), 1,42 (3H, s).	IEN [M+H] ⁺ 465

(continuación)

Compuesto	RMN	EM
135b	400 MHz, CDCl ₃ δ: 7,70-6,73 (7H, m), 5,61 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,32-5,25 (1H, m), 5,10 (1H, s a), 4,66-4,58 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,55 (1H, s a), 3,30 (1H, dd, J = 15,9, 6,8 Hz), 2,89 (1H, dd, J = 15,9, 6,8 Hz), 2,35-1,76 (7H, m), 1,42 (3H, s).	IEN [M+H] ⁺ 465

Ejemplo Comparativo 1

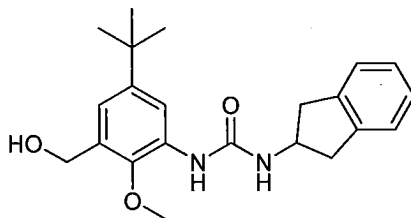
Síntesis de 1-(5-*tert*-butil-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-3-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (Compuesto Comparativo 1)



- 5 A una solución de 5-*tert*-butil-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,150 g, 0,331 mmol) y 2-aminoindano (0,053 g, 0,398 mmol) en acetonitrilo (1,0 ml), se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,173 ml, 0,994 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/*n*-hexano = 0/100 - 60/40) para obtener 0,133 g del compuesto del título (rendimiento del 92 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,85 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,23-7,15 (5H, m), 6,67 (1H, s), 5,29-5,23 (2H, m), 4,67-4,61 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,32 (2H, dd, J = 16,1, 6,9 Hz), 3,26 (1H, d, J = 6,3 Hz), 2,83 (2H, td, J = 16,1, 4,6 Hz), 1,26 (9H, s). EM (IEN): 437 ([M+H]⁺).

Ejemplo Comparativo 49

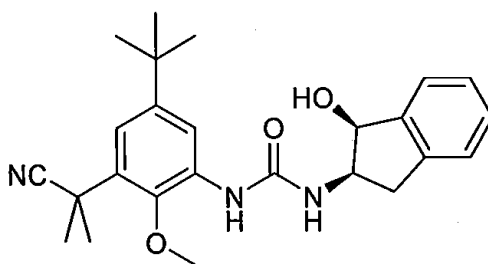
- 15 Síntesis de 1-(5-*tert*-butil-3-(hidroximetil)-2-metoxifenil)-3-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (Compuesto Comparativo 2)



- 20 A una solución de 5-*tert*-butil-3-(hidroximetil)-2-metoxifenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,096 g, 0,250 mmol) y 2-aminoindano (0,033 g, 0,248 mmol) en acetonitrilo (1,0 ml), se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,065 ml, 0,38 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/*n*-hexano = 0/100 - 60/40) para obtener 0,092 g (cuantitativo) del compuesto del título.
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,84-6,90 (7H, m), 5,34 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,65-4,64 (3H, m), 3,72 (3H, s), 3,35-3,29 (2H, m), 2,87-2,82 (2H, m), 2,09 (1H, s a), 1,26 (9H, s).
- EM (IEN): 369 ([M+H]⁺).

Ejemplo Comparativo 3

Síntesis de 1-(5-*tert*-butil-3-(2-cianopropan-2-il)-2-metoxifenil)-3-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (Compuesto Comparativo 3)



(1ª Etapa)

Síntesis de 5-*tert*-butil-1-(clorometil)-2-metoxi-3-nitrobenceno

5 A una solución de (5-*tert*-butil-2-metoxi-3-nitrofenil)metanol (4,59 g, 19,2 mmol) en cloroformo (20 ml), se le añadió cloruro de tionilo (2,80 ml, 38,4 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a reflujo. Después de enfriarse la mezcla a temperatura ambiente y evaporarse a presión reducida y se añadió agua al residuo. El resultante se extrajo con acetato de etilo y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 0/100-30/70) para obtener 1,95 g (rendimiento del 39 %) del compuesto del título.

10 (2ª Etapa)

Síntesis de 2-(5-*tert*-butil-2-metoxi-3-nitrofenil)acetonitrilo

A una solución mezclada de 5-*tert*-butil-1-(clorometil)-2-metoxi-3-nitrobenceno (1,93 g, 7,49 mmol) en dioxano (5,0 ml), etanol (5,0 ml) y agua (2,5 ml), se le añadió cianuro potásico (0,980 g, 15,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a reflujo. Después de enfriarse la mezcla a temperatura ambiente y evaporarse a presión reducida y se añadió agua al residuo. El resultante se extrajo con acetato de etilo y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 0/100 -30/70) para obtener 1,84 g del compuesto del título (rendimiento del 99 %).

(3ª Etapa)

20 Síntesis de 2-(5-*tert*-butil-2-metoxi-3-nitrofenil)-2-metilpropanonitrilo

A una suspensión de hidróxido sódico (60%) (0,097 g, 2,42 mmol) en THF (3,2 ml), se le añadió 2-(5-*tert*-butil-2-metoxi-3-nitrofenil)acetonitrilo (0,200 g, 0,806 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A esta mezcla, se le añadió yoduro de metilo (0,121 ml, 1,93 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El filtrado se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se evaporó a presión. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 0/100 -30/70) para obtener 0,088 g del compuesto del título (rendimiento del 39%).

(4ª Etapa)

Síntesis de 2-(3-amino-5-*tert*-butil-2-metoxifenil)-2-metilpropanonitrilo

30 A una solución de 2-(5-*tert*-butil-2-metoxi-3-nitrofenil)-2-metilpropanonitrilo (0,086 g, 0,311 mmol) en etanol (3,1 ml), se le añadieron hierro (0,087 g, 1,56 mmol), cloruro de amonio (0,083 g, 1,56 mmol) y agua (1,6 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas a reflujo. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con etanol. El filtrado obtenido se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano. Después de lavarse esta solución con agua y después con salmuera saturada, la solución se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 0/100 -30/70) para obtener 0,051 g del compuesto del título (rendimiento del 67 %).

(5ª Etapa)

Síntesis de 5-*tert*-butil-3-(2-cianopropan-2-il)-2-metoxifenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo

40 A una solución de 2-(3-amino-5-*tert*-butil-2-metoxifenil)-2-metilpropanonitrilo (0,050 g, 0,202 mmol) en THF (0,6 ml), se le añadieron clorofornato de 2,2,2-tricloroetilo (0,052 g, 0,245 mmol) y *N,N*-diisopropiletamina (0,053 ml, 0,304 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 0/100 -30/70) para obtener 0,086 g (cuantitativo) del compuesto del título.

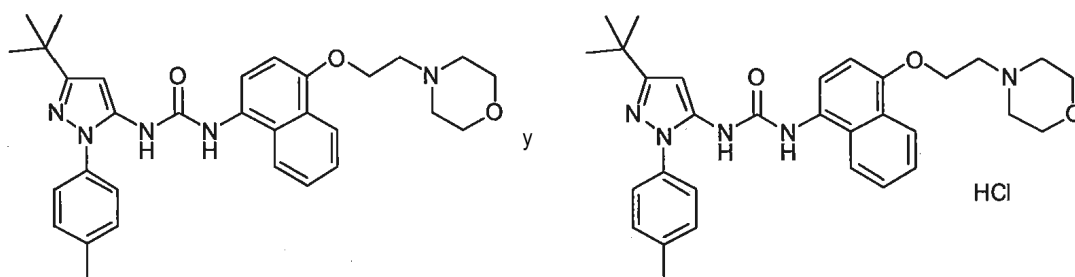
(6ª Etapa)

Síntesis de 1-(5-*terc*-butil-3-(2-cianopropan-2-il)-2-metoxifenil)-3-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (Compuesto Comparativo 3)

5 A una solución de 5-*terc*-butil-3-(2-cianopropan-2-il)-2-metoxifenilcarbamato de 2,2,2-tricloroetilo (0,086 g, 0,203 mmol) y sal del ácido (1*S*,2*R*)-2-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol•L-tartárico (0,067 g, 0,223 mmol) en acetonitrilo (0,8 ml), se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,058 ml, 0,333 mmol), la mezcla se agitó durante una noche a 110 °C. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/*n*-hexano = 10/90 - 60/40) para obtener 0,044 g del compuesto del título (rendimiento del 51 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,64-7,06 (6H, m), 6,40 (1H, s), 5,66 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,11 (1H, dd, J = 5,4, 5,1 Hz), 4,68-4,61 (1H, m), 3,93 (3H, s), 3,32 (1H, dd, J = 15,9, 7,3 Hz), 2,89 (1H, dd, J = 15,9, 6,6 Hz), 2,14 (1H, d, J = 5,1 Hz), 1,74 (3H, s), 1,73 (3H, s), 1,29 (9H, s). EM (IEN): 422 ([M+H]⁺).

Ejemplo Comparativo 51

15 Síntesis de 1-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)-3-(4-(2-morfolinetoxi)naftalen-1-il)urea (Compuesto Comparativo 4) y 1-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)-3-(4-(2-morfolinetoxi)naftalen-1-il)urea•clorhidrato (Compuesto Comparativo 4c)



(1ª Etapa)

Síntesis de 3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-amina•clorhidrato

20 Una solución de *p*-tolilhidrazina•clorhidrato (76,0 g, 479 mmol) y pivaloilacetonitrilo (85,0 g, 679 mmol) en metanol (350 ml) se calentó a reflujo. Después de 15 horas, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después, el metanol se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió éter dietílico, seguido de la recristalización del resultante para obtener 108,2 g del compuesto del título (rendimiento del 85 %).

(2ª Etapa)

25 Síntesis de 3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il carbamato de 2,2,2-tricloroetilo

30 Una suspensión de clorhidrato de 3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-amina (75,0 g, 282 mmol) en acetato de etilo (500 ml) se enfrió a 0 °C, y se añadió gota a gota una solución acuosa (250 ml) de hidróxido sódico (30,0 g, 750 mmol) a la misma durante 30 minutos. Después de agitar la mezcla resultante durante 30 minutos adicionales, se añadió gota a gota clorformiato de 2,2,2-tricloroetilo (55,2 ml, 401 mmol) a la misma durante 30 minutos. Después de completarse el goteo, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y el resultante se combinó con la capa orgánica, seguido del lavado de la capa orgánica secuencialmente con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió *n*-hexano y los precipitados generados se recogieron por filtración para obtener 97,81 g del compuesto del título (85 % de rendimiento).

(3ª Etapa)

Síntesis de 4-(2-(4-nitronaftalen-1-iloxi)etil)morfolina

40 Una suspensión de 4-nitronaftalen-1-ol (10,1 g, 53,4 mmol), 4-(2-cloroetil)morfolina•clorhidrato (14,0 g, 75,2 mmol), hidróxido sódico (3,11 g, 77,8 mmol) y carbonato potásico (17,5 g, 127 mmol) en 1-metilpirrolidin-2-ona (180 ml) se agitó a 100 °C. Después de 3 horas, la solución de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió agua (200 ml) a la misma, seguido de la agitación de la mezcla. Los cristales precipitados se recogieron por filtración para obtener 14,31 g del compuesto del título (rendimiento del 88 %).

(4ª Etapa)

Síntesis de 1-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)-3-(4-(2-morfolinetoxi)naftalen-1-il)urea (Compuesto Comparativo 4)

5 A una solución mezcla de 4-(2-(4-nitronaftalen-1-iloxi)etil)morfolina (11,18 g, 36,9 mmol) en metanol (90 ml) y THF (30 ml), se le añadió paladio al 5 %/carbón vegetal activado (0,500 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. Después de 23 horas, los materiales insolubles se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido, 3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (16,1 g, 39,7 mmol), se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (8,50 ml) y DMSO (30 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C. Después de 18 horas, la temperatura de la solución de reacción retornó a temperatura ambiente y se añadió salmuera saturada a la misma. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/*n*-hexano = 50/50 - acetato de etilo/metanol = 90/10) para obtener 13,58 g del compuesto del título (rendimiento del 69 %).

(5ª Etapa)

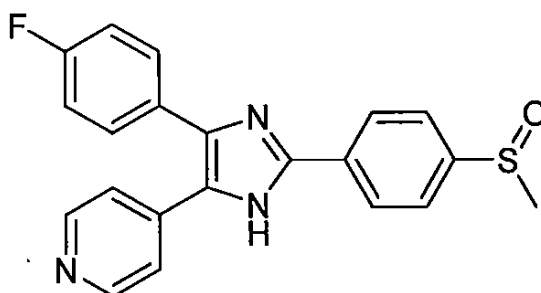
Síntesis de 1-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)-3-(4-(2-morfolinetoxi)naftalen-1-il)urea•clorhidrato (Compuesto Comparativo 4c)

15 A 1-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)-3-(4-(2-morfolinetoxi)naftalen-1-il)urea (6,38 g, 12,1 mmol), se le añadieron ácido clorhídrico 0,1 N (121 ml) y agua (150 ml) y se disolvieron en el mismo. El disolvente se retiró por un procedimiento de liofilización para obtener 6,91 g (cuantitativo) del compuesto del título.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,95 (1H, s), 8,96 (1H, s), 8,79 (1H, s), 8,30 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,99 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,61-7,54 (2H, m), 7,46 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,35 (1H, s), 4,58-4,55 (2H, m), 4,01-3,98 (2H, m), 3,83-3,77 (2H, m), 3,73-3,71 (2H, m), 3,57-3,54 (2H, m), 3,33-3,28 (2H, m), 2,39 (3H, s), 1,28 (9H, s).

(Ejemplo Comparativo 5)

4-(4-(4-fluorofenil)-2-(4-(metilsulfinil)fenil)-1*H*-imidazol-5-il)piridina (Compuesto Comparativo 5)



25 El compuesto del título se adquirió de un reactivo disponible en el mercado (Sigma-Aldrich).

1) Evaluación de la actividad inhibidora de MAPK p38 por compuesto

Usando MAPKα p38, se estudió la actividad inhibidora de MAPK p38 del compuesto (I) mediante un procedimiento modificado parcialmente del procedimiento descrito en Current Medicinal Chemistry (2004, n.º 11, págs. 721-730).

30 Se añadió una solución de cada compuesto de ensayo en DMSO al 100% y una solución de p38α/SAPK2a (concentración final: 1,5 nM) (Invitrogen) a una placa de 384 pocillos, y después se incubó la placa a temperatura ambiente en una sala oscura durante 1 hora. A continuación, se añadieron ATP (concentración final: 100 μM), que es un donador de fosfato y ATF2 biotinilado (concentración final: 30 nM) (upstate), que es un sustrato, y se dejó reaccionar la mezcla resultante a temperatura ambiente en una sala oscura durante 1 hora (la concentración final de DMSO fue del 0,25%). Después de la reacción, se añadieron un anticuerpo anti-ATF2 fosforilado (concentración final: 1 nM) (Cell Signaling), perlasceptoras de anti-IgG (Final concentración: 20 μg/ml) (PerkinElmer) y perlas donadoras de estreptavidina (concentración final: 20 μg/ml) (PerkinElmer) y la mezcla resultante se incubó a temperatura ambiente en una sala oscura durante 1 hora. Usando un analizador de microplacas (Fusion-α, Packard) en modo Alpha Screen (ensayo homogéneo de proximidad luminiscente ampliada), se detectó la emisión de luz. Se calculó el valor de CI₅₀ de cada compuesto mediante regresión de respuesta a la dosis sigmoidal usando Prism 4.02 (GraphPad Software, Inc.). Los resultados se muestran en la Tabla 4. Como compuesto de control comparativo, se usó el compuesto comparativo 1.

[Tabla 4]

Compuesto	CI ₅₀ (nM) de la actividad inhibidora de MAPK p38
3	3
46b	15
47b	18
50b	35
52b	24
84b	16
92b	51
108b	13
123b	29
Compuesto comparativo 1	117

Tal como se evidencia a partir de los resultados en la tabla 4, el compuesto (I) mostró una actividad inhibidora de MAPK p38 notablemente mayor que el compuesto de control comparativo.

5 2) Evaluación de la actividad supresora de la producción de citocinas por el compuesto usando sangre completa humana

Usando sangre completa humana, se estudió la actividad inhibidora del compuesto (I) de la presente invención en la producción de TNF α por estimulación con LPS mediante un procedimiento parcialmente modificado del procedimiento descrito en Journal of Medicinal Chemistry (2003, Vol. 46, págs. 4676-4686).

10 Se mezclaron una solución de cada compuesto de ensayo en DMSO al 100% y sangre humana en una placa de 96 pocillos de fondo plano. A continuación, se añadió LPS (concentración final: 200 ng/ml) y se dejó reaccionarla mezcla resultante a 37°C durante 5 horas (la concentración final de DMSO fue del 0,2%). Después de la reacción, la mezcla resultante se centrifugó durante 20 minutos a temperatura ambiente y se recogió el sobrenadante. Para la medición de la cantidad de TNF α en el sobrenadante, se usó un kit de citocinas humanas (CIS bio international). Los resultados se muestran en la Tabla 5. Como compuesto de control comparativo, se usó el compuesto comparativo 2.

15 [Tabla 5]

Compuesto	CI ₅₀ (nM) de la actividad supresora de la producción de TNF α
3	235
46b	508
50b	46
52b	109
60b	182
84b	115
Compuesto comparativo 2	5190

Tal como se evidencia a partir de los resultados en la tabla 5, el compuesto (I) suprimió notablemente la producción de TNF α en comparación con el compuesto de control comparativo.

3) Evaluación del compuesto en el modelo de producción de citocinas inducida por LPS en ratones

20 Se estudió la acción del compuesto (I) de la presente invención en la producción de TNF α inducida por administración de LPS en un ratón mediante un procedimiento parcialmente modificado respecto del procedimiento descrito en Journal of Immunology (1992, Vol. 148, págs. 1890-1897).

A cada ratón BALB/C (macho, 7 a 9 semanas de edad, Charles River Laboratories Japan, Inc.), se le inyectó LPS (0111:B4, SIGMA) por vía intraperitoneal a una dosis de 1 mg/kg. Sesenta minutos después de la administración del LPS, se recogió sangre de la vena cava abdominal bajo anestesia y se centrifugó durante 15 minutos a 4°C para

obtener un suero. Para la medición de TNF- α en el suero, se usó el sistema de desarrollo de ELISA (R&D Systems). Se disolvió cada compuesto de ensayo en DMSO (Concentración final: 2%) y después se disolvió la solución obtenida en una solución acuosa al 27% de 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina (en lo sucesivo citada como HP- β -CD; Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.). Treinta minutos antes de la administración del LPS, se administró la solución resultante a 50 mg/kg. Como resultado, se suprimió significativamente la producción de TNF α mediante la administración oral del compuesto 46b descrito en los ejemplos en comparación con el grupo al que se administró disolvente (relación de supresión: 100,0%, prueba de Welch (nivel de significación: menor del 5%)).

5

Como compuesto de control comparativo, se usó el compuesto comparativo 3. La relación de supresión de la producción de TNF α por el compuesto comparativo 3 fue del 17,0%.

10 Tal como se evidencia a partir de los resultados, el compuesto (I) mostró una actividad oral notablemente mayor que el compuesto de control comparativo.

4) Evaluación farmacocinética del compuesto en ratones

Se disolvió cada compuesto de ensayo en HP- β -CD al 10% (Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.) para preparar una solución a administrar (0,08 mg/ml, en forma de una solución para su administración por vía oral). A cada ratón BALB/C (macho, 7 semanas de edad, Charles River Laboratories Japan, Inc.), se le administró por vía oral cada compuesto a una dosis de 0,8 mg/kg. Se recogió sangre de la vena yugular o del corazón con un tiempo de hasta 24 horas después de la administración. La sangre obtenida se centrifugó para recoger plasma sanguíneo. El plasma sanguíneo se pretrató por el procedimiento de extracción con metanol y se analizó la concentración del compuesto mediante CL/EM/EM (modo de IEN positiva).

15

20 Los parámetros farmacocinéticos obtenidos se resumieron en la tabla 6. Como compuestos de control comparativos, se usaron el compuesto comparativo 2 y el compuesto comparativo 5.

[Tabla 6]

Compuesto	C _{máx} (ng/ml)	ABC _{0-∞} (n•h/ml)
46b	561	588
Compuesto comparativo 2	79,7	116
Compuesto comparativo 5	11,4	59,8

[en esta tabla, C_{máx} representa una concentración plasmática máxima; y ABC_{0-∞} representa el área bajo la curva de la concentración plasmática del compuesto desde después de la administración del compuesto hasta tiempo infinito].

25 Tal como se evidencia a partir de los resultados en la tabla 6, el compuesto (I) mostró una C_{máx} notablemente mayor y una ABC_{0-∞} notablemente mayor que estos compuestos de control comparativos y mostró una excelente farmacocinética *in vivo* cuando se administró por vía oral.

5) Evaluación de la estabilidad metabólica del compuesto en CYP humano (citocromo P450)

Se mezcló cada compuesto de ensayo a una concentración de 2 μ M con una solución de tampón fosfato que contenía microsomas hepáticos humanos (Xenotech) en una cantidad de 0,5 mg/ml. A continuación, se añadió a esto NADPH y se dejó reaccionar la mezcla obtenida a 37°C durante hasta 30 minutos. La reacción se terminó añadiendo acetonitrilo y después la resultante se centrifugó durante 10 minutos a 4°C para recoger un sobrenadante. El sobrenadante se pretrató por el procedimiento de extracción con metanol y se analizó la concentración del compuesto mediante CL/EM/EM (modo de IEN positiva). Se calculó la velocidad restante del compuesto a partir de la concentración del compuesto obtenida. Las eliminaciones intrínsecas (CL_{int}) obtenidas a partir de los cambios de las velocidades restantes del compuesto se muestran en la tabla 7. Como compuestos de control comparativos, se usaron el compuesto comparativo 3 y el compuesto comparativo 4c (5 μ M).

30

35

[Tabla 7]

Compuesto	CL _{int} (ml/min/mg)
46b	0,094
Compuesto comparativo 3	0,450
Compuesto comparativo 4c	0,321

Tal como se evidencia a partir de los resultados en la tabla 7, el compuesto (I) tuvo una menor eliminación intrínseca que los compuestos de control comparativos y por lo tanto, mostró una excelente estabilidad metabólica.

40

6) Evaluación de la capacidad para inducir fosfolipidosis inducida por fármacos por el compuesto

Se estudió si se observaba o no una capacidad para inducir fosfolipidosis por el compuesto (I) de la presente invención. La evaluación del compuesto 46b descrito en los ejemplos se llevó a cabo mediante un procedimiento parcialmente modificado a partir del procedimiento descrito en *Experimental and Toxicologic Pathology* (2007, Vol. 58, págs. 375-382).

Se mezclaron cada compuesto de ensayo y el reactivo de detección de fosfolipidosis HCS Lipid TOX Green (Invitrogen), que es una solución de tinción de fosfolípidos, con células HepG2, que es una línea celular derivada de hepatoma humano y se cultivaron las células en presencia de CO₂ al 5% a 37°C durante 48 horas. Se retiró el sobrenadante de cultivo después del cultivo y se añadió Hoechst 33258 (Invitrogen), que es una solución de tinción de ácidos nucleicos, seguido de dejar reaccionar la mezcla resultante en la oscuridad a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla resultante se lavó con solución de PBS. Después, se midió la intensidad de fluorescencia con un analizador de microplacas (Fusion- α , Packard) y se calculó la FLA (un valor relativo cuando se toma el clorhidrato de amiodarona (10 μ M) como 1, siendo dicho clorhidrato de amiodarona una sustancia de control positivo) de acuerdo con las siguientes ecuaciones. El caso donde la FLA fue menor de 1 se valoró como negativo y el caso donde la FLA no fue menor de 1 se valoró como positivo. Se disolvió cada compuesto de ensayo en DMSO antes de su uso y se añadió la solución resultante a las células de tal forma que la concentración final de DMSO era del 1%.

$$FLR = (FLL - FLLB)/(FLH - FLHB)$$

$$FLA = (FLR/FLR(\text{clorhidrato de amiodarona}))$$

FLL: intensidad de fluorescencia de fosfolípidos

FLLB: valor de blanco cuando se mide la fluorescencia de fosfolípidos

FLH: intensidad de fluorescencia de ácidos nucleicos

FLHB: valor de blanco cuando se mide la fluorescencia de ácidos nucleicos

Como resultado, El compuesto 46b descrito en los ejemplos tenía un valor de FLA de menos de 1, incluso a una concentración de hasta 10 μ M y por lo tanto, este se valoró como negativo.

La evaluación del compuesto comparativo 4c, que era un compuesto de control comparativo, se llevó a cabo mediante un procedimiento parcialmente modificado respecto del procedimiento descrito en *Cell Biology and Toxicology* (2003, Vol. 19, págs. 161-176).

Se mezcló cada compuesto de ensayo con células U937, que son una línea celular derivada de monocitos humanos y se cultivaron las células en presencia de CO₂ al 5% a 37°C durante 48 horas. Se reemplazó la suspensión celular después del cultivo con una solución de PBS que contenía rojo Nilo (Invitrogen), que es una solución de tinción de fosfolípidos y la mezcla resultante se dejó reaccionar en la oscuridad a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después del lavado por centrifugación con solución de PBS, se midió la intensidad de la fluorescencia con un citómetro de flujo (Becton Dickinson) (longitud de onda de excitación: 488 nm, región de detección: 515-545 nm). Como sustancia de control negativo, se usó ácido valproico (300 μ M). El caso donde la intensidad de fluorescencia estaba significativamente aumentada en comparación con el ácido valproico se valoró como positivo y el caso donde la intensidad de fluorescencia no estaba significativamente aumentada en comparación con el ácido valproico se valoró como negativo. Se disolvió cada compuesto de ensayo en DMSO antes de su uso y se añadió la solución resultante a las células de tal forma que la concentración final de DMSO era del 1%.

Como resultado, El compuesto comparativo 4c mostró una intensidad de fluorescencia significativamente aumentada (prueba de Dunnet (nivel de significación: menor del 5%)) a una concentración de 20 μ M y por lo tanto esto se valoró como positivo.

A partir de estos resultados, se demostró que el compuesto de control comparativo tenía la capacidad de inducir fosfolipidosis y que el compuesto (I) no tenía la capacidad de inducir fosfolipidosis.

7) Evaluación de la hepatotoxicidad del compuesto en ratones

El compuesto (I) de la presente invención se suspendió en metilcelulosa al 0,5% (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) para preparar una solución de 50 mg/ml para su administración. A cada ratón ICR (macho, 7 semanas de edad, Charles River Laboratories Japan, Inc.), se le administró por vía oral cada compuesto a una dosis de 500 mg/kg. En el día después de la administración, se recogió sangre de la vena cava posterior y la sangre obtenida se centrifugó para recoger plasma sanguíneo. El valor de AST (aspartato aminotransferasa), que se un marcador de trastornos hepáticos en el plasma sanguíneo, se midió con un analizador automático de bioquímica (Hitachi 7070, Hitachi, Ltd.). El compuesto comparativo 4 se suspendió en carboximetilcelulosa de sodio al 0,5% (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) antes de su uso.

Como resultado, el valor de AST del grupo al que se administró disolvente fue de 34 hasta 40 U/l; el valor de AST del compuesto 46b descrito en los ejemplos fue de 47 U/l y prácticamente no hubo cambios en comparación con el

grupo al que se administró disolvente; y el valor de AST del compuesto comparativo 4 fue de 145 U/l y se observó un aumento estadísticamente significativo.

Tal como se evidencia a partir de los resultados, el compuesto (I) tuvo una hepatotoxicidad notablemente menor que el compuesto comparativo de control.

5 8) Evaluación del compuesto en modelos de dermatitis alérgica

Se estudió la acción del compuesto (I) en la respuesta inflamatoria de la piel en modelos de dermatitis alérgica en ratones. Como modelos de dermatitis alérgica, se usaron modelos parcialmente modificados respecto de un modelo de dermatitis alérgica de tipo I y un modelo de dermatitis alérgica de tipo IV descritos en los documentos (Inflamm. Res., 1998, Vol. 47, págs. 506-511 e Int. Arch. Allergy. Appl. Immunol., 1990, Vol. 92, págs. 356-360).

10 (1) Acción en la respuesta de inflamación de la piel en el modelo de dermatitis alérgica de tipo I

15 A cada ratón BALB/C (hembra, 7 semanas de edad, Charles River Laboratories Japan, Inc.), se le administró por vía intravenosa anticuerpo IgE anti-DNP (0,05 mg/cuerpo, SEIKAGAKU CORPORATION) para sensibilizar pasivamente al ratón. Veinticuatro horas después de la sensibilización, se aplicaron 20 µl de DNFB al 0,38% (SIGMA) disuelto en acetona:aceite de oliva (4:1) a la aurícula del ratón para inducir inflamación. Desde después de la inducción hasta las 24 horas, se midió el grosor de la aurícula con el paso del tiempo usando un indicador Digimatic (Mitutoyo). Cada compuesto de ensayo se disolvió en etanol y se aplicaron 20 µl de una solución al 0,5% p/v a la aurícula 1 hora después de la inducción.

20 Se calculó la relación de inflamación de la aurícula de acuerdo con la siguiente ecuación. Además, para cada una de las relaciones de inflamación auricular entre las 0 y las 4 horas después de la inducción y las relaciones de inflamación auricular entre las 5 y las 10 horas después de la inducción, se calculó la ABC (que es un área bajo la curva cuando se toma el tiempo después de la inducción junto con la abscisa y tomando la relación de inflamación auricular junto con la ordenada, %·h). La ABC entre las 0 y las 4 horas después de la inducción se consideró como una respuesta inmediata y la ABC entre las 5 y las 10 horas después de la inducción se consideró como una respuesta tardía.

25
$$\text{Relación de inflamación auricular (\%)} = (A - B)/B \times 100$$

A: Espesor de la aurícula después de la inducción

B: Espesor de la aurícula antes de la inducción

30 Como resultado, los compuestos tanto 46b como 50b descritos en los ejemplos suprimieron las inflamaciones tanto inmediatas como tardías de las aurículas (las relaciones de supresión de los compuestos 46b y 50b en la respuesta inmediata fueron del 94,4% y del 33,4%, respectivamente; y las relaciones de supresión en la respuesta tardía fueron del 93,1% y del 50,2%, respectivamente).

(2) Acción en la respuesta de inflamación de la piel en el modelo de dermatitis alérgica de tipo IV

35 Al dorso de cada ratón BALB/C (hembra, 7 semanas de edad, Charles River Laboratories Japan, Inc.), se le aplicaron 25 µl de solución DNFB al 0,5% disuelto en acetona:aceite de oliva (4:1). Al día siguiente, se repitió la misma operación para sensibilizar activamente al ratón. Cuatro días después de la sensibilización, se aplicaron 20 µl de solución DNFB al 0,2% disuelto en acetona:aceite de oliva (4:1) a la aurícula del ratón sensibilizado para inducir inflamación. Veinticuatro horas después de la inducción, se midió el grosor de la aurícula usando un indicador Digimatic (Mitutoyo). Cada compuesto de ensayo se disolvió en etanol y se aplicaron 20 µl de una solución al 0,5% p/v a la aurícula 1 hora después de la inducción; o se suspendió cada compuesto de ensayo en metilcelulosa al 0,5% (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y se administró la solución resultante a 30 mg/kg 1 hora antes de la inducción. Se calculó la relación de inflamación de la aurícula de acuerdo con la siguiente ecuación.

$$\text{Relación de inflamación auricular (\%)} = (A - B)/B \times 100$$

A: Espesor de la aurícula después de la inducción

B: Espesor de la aurícula antes de la inducción

45 Como resultado, los compuestos tanto 46b como 50b descritos en los ejemplos suprimieron la inflamación auricular en ambas rutas de administración de administración oral y de aplicación auricular (las relaciones de supresión de los compuestos 46b y 50b en administración oral fueron del 37,7% y del 54,4%, respectivamente; y las relaciones de supresión en aplicación auricular fueron del 49,2% y del 48,0%, respectivamente).

50 Tal como se evidencia a partir de los resultados, el compuesto (I) de la presente invención mostró un excelente efecto terapéutico en la dermatitis alérgica mediante administración oral o por aplicación.

9) Evaluación del compuesto en modelos de enfermedad inflamatoria del intestino

Se estudió la acción del compuesto (I) de la presente invención en trastornos colónicos en modelos de enfermedad

inflamatoria del intestino. Como modelos de enfermedad inflamatoria del intestino, se usaron modelos parcialmente modificados respecto de un modelo de colitis inducida por TNBS y un modelo de colitis crónica inducida por DSS descritos en otros documentos (Gastroenterology, 1989, Vol. 96, págs. 29-36 y Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 2004, Vol. 287, págs. G115-124).

5 (1) Acción en trastornos colónicos en el modelo de colitis inducida por TNBS

A cada rata Slc:Wistar (macho, 12 semanas de edad, Japan SLC, Inc.), se le administró TNBS (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) disuelto en etanol por vía rectal bajo anestesia y se retuvo la solución de TNBS en el recto durante 1 hora para producir el modelo de colitis. Estas ratas habían sido sometidas a ayuno desde los 2 días antes de la administración de TNBS hasta el día de la administración de TNBS. Cinco días después de la administración de TNBS, se aisló el colon de cada rata y se registró la puntuación de daño macroscópico (que se un total de puntuación de adherencias, puntuación de diarrea y puntuación de úlceras) como un índice del daño en el colon. La puntuación de daño macroscópico se calculó basándose en las puntuaciones de Dubigeon y col. (Eur. J. Pharmacol., 2001, Vol. 431, págs. 103-110) y las puntuaciones de Venkova y col. (J. Pharmacol. Exp. Ther., 2004, Vol. 308, págs. 206-213).

15 Se suspendió cada uno de los compuestos 46b y 50b descritos en los ejemplos en metilcelulosa al 0,5% p/v (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y la solución obtenida se administró por vía oral a 3 mg/kg una vez al día de la administración de TNBS y a 3 mg/kg dos veces al día durante 4 días a partir del día posterior a la administración de TNBS. La administración de estos compuestos en el día de la administración de TNBS se llevó a cabo de 30 minutos a 1 hora antes de la administración de TNBS.

20 Como resultado, aunque la puntuación de daño macroscópico del grupo al que se le administró disolvente fue de $6,0 \pm 0,9$, la puntuación de daño macroscópico del compuesto 46b descrito en los ejemplos fue de $3,3 \pm 0,7$ y estaba reducida de manera estadísticamente significativa en comparación con el grupo al que se le administró disolvente (prueba de Wilcoxon (nivel de significación: menor del 5%)).

25 En otro experimento, aunque la puntuación de daño macroscópico del grupo al que se le administró disolvente fue de $6,9 \pm 1,1$, la puntuación de daño macroscópico del compuesto 50b descrito en los ejemplos fue un valor bajo de $5,2 \pm 1,1$.

(2) Acción en trastornos colónicos en el modelo de colitis cónica inducida por DSS

A cada ratón BALB/cCrSlc (hembra, 9 semanas de edad, Japan SLC, Inc.), se le administró DSS (peso molecular: 36-50 kDa; MP Biomedicals) disuelto en agua ultrapura estéril a través del agua de bebida durante 5 días desde el día del inicio de la administración en el agua de bebida (este día se consideró como día 0 del inicio de la administración a través del agua de bebida) y después se cambió a administración de agua estéril ultrapura por el agua de bebida durante 5 días. Este ciclo se repitió nuevamente y se administró además DSS a través del agua de bebida durante otros 7 días para producir el modelo de colitis. Como índice de los síntomas de colitis, se usaron puntuaciones de la consistencia de las deposiciones. Las puntuaciones de la consistencia de las deposiciones se basaron en los siguientes criterios: una deposición normal se definió como una puntuación de 0; una deposición suelta se definió como una puntuación de 2; y la diarrea se definió como una puntuación de 4. En el día 27 después del inicio de la administración a través del agua de bebida, se confirmó la aparición de la colitis mediante la puntuación de consistencia de las deposiciones y posteriormente se cambió la administración de DSS a administración de agua estéril ultrapura a través del agua de bebida. Se registraron a diario las puntuaciones de consistencia de las deposiciones durante 5 días entre el día 28 y el día 32 después del inicio de la administración a través del agua de bebida y el total de las puntuaciones de consistencia de las deposiciones para los 5 días se definió como una "puntuación (total) de consistencia de las deposiciones". Cada compuesto de ensayo se suspendió en metilcelulosa al 0,5 % p/v (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y la solución obtenida se administró por vía oral a 10 mg/kg una vez al día 27 después del inicio de la administración a través del agua de bebida y a 10 mg/kg dos veces al día entre el día 28 y el día 31 después del inicio de la administración a través del agua de bebida.

Como resultado, aunque la puntuación (total) de consistencia de las deposiciones del grupo al que se le administró disolvente fue de $9,5 \pm 0,8$, las puntuaciones (totales) de consistencia de las deposiciones de los compuestos 46b y 50b descritos en los ejemplos fueron cada una de $5,7 \pm 0,8$ y de $6,5 \pm 0,6$ y ambas estaban significativamente reducidas en comparación con el grupo al que se le administró disolvente (prueba de Wilcoxon (nivel de significación: menor del 1 %)).

Tal como se evidencia a partir de estos resultados, el compuesto (I) mostró un excelente efecto terapéutico en la enfermedad inflamatoria del intestino por administración oral.

10) Evaluación del compuesto en modelos de dolor

Se estudió la acción del compuesto (I) en la hiperalgesia en modelos de dolor. Como modelos de dolor, se usaron modelos parcialmente modificados respecto de un modelo de dolor inflamatorio (un modelo de dolor por edema en la pata por carragenina) y modelos de dolor neuropático (modelo de Bennett y modelo de Chung) descritos en otros documentos (Anesth. Analg., 2009, Vol. 108, págs. 1680-1687; Pain, 1988, Vol. 33, págs. 87-107; y Pain, 1992, Vol.

50, págs. 355-363).

(1) Acción sobre la hiperalgesia en el modelo de dolor inflamatorio (modelo de dolor por edema en la pata por carragenina)

5 A la almohadilla de la pata de la extremidad trasera izquierda de cada rata CrI:CD (SD) (macho, 6 semanas de edad, Charles River Laboratories Japan, Inc.), se le administró por vía subcutánea una suspensión de carragenina al 1 % p/v (Zushi Kagaku Laboratory, Inc.) en suero salino fisiológico a razón de 0,1 ml/cuerpo para producir el modelo de dolor por edema en la pata por carragenina. Noventa minutos después de la administración de la suspensión al 1 % p/v de carragenina en suero salino fisiológico, se midió el umbral del dolor (kPa (mmHg)) de la almohadilla de la pata de la extremidad trasera izquierda usando un medidor de analgesia (TK-201, Unicom) en el que se ajustó la presión de estimulación para que aumentase de 0 kPa a 13,3 kPa (0 mmHg a 100 mmHg) durante 10 segundos.

10 Cada compuesto de ensayo se suspendió en metilcelulosa al 0,5 % p/v (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y la solución obtenida se administró por vía oral 30 minutos antes de la administración de carragenina al 1 % p/v en suero salino fisiológico. El compuesto 46b descrito en los ejemplos se administró a una dosis de 100 mg/kg; el compuesto comparativo 4 se administró como compuesto de control comparativo a una dosis de 100 mg/kg; y se administró diclofenaco sódico (Sigma-Aldrich), que es un agente antiinflamatorio no esteroideo, como agente de control comparativo a una dosis de 3 mg/kg.

15

Los resultados se muestran en la fig. 1. Los símbolos "*", "#" y "†" en la figura indican significación estadística basándose en la comparación con el grupo al que se administró disolvente (prueba de la t de Student) (***: $p < 0,001$, diferencia significativa entre el grupo al que se administra disolvente y el grupo al que se administra el compuesto 46b; #: $p < 0,05$, diferencia significativa entre el grupo al que se administra disolvente y el grupo al que se administra el compuesto comparativo 4; y ††: $p < 0,01$, diferencia significativa entre el grupo al que se administra disolvente y el grupo al que se administra diclofenaco sódico).

20

Tal como se muestra en la fig. 1, el umbral de dolor (kPa (mmHg)) del grupo al que se administra el compuesto 46b estaba significativamente elevado en comparación con el umbral de dolor (kPa (mmHg)) del grupo al que se administró disolvente (prueba de la t de Student (nivel de significación: menor del 0,1%). Además, el umbral del dolor (kPa (mmHg)) del grupo al que se administró compuesto 46b fue mayor que el umbral del dolor (kPa (mmHg)) del grupo al que se administra el compuesto comparativo 4 y el grupo al que se administra diclofenaco sódico.

25

Tal como se evidencia a partir de los resultados, el compuesto (I) de la presente invención mostró un excelente efecto terapéutico en el dolor inflamatorio en comparación con el compuesto de control comparativo y el agente de control comparativo mediante administración por vía oral.

30

(2) Acción sobre la hiperalgesia en modelos de dolor neuropático (modelo de Bennett y modelo de Chung)

El modelo de Bennett se produjo ligando ligeramente el nervio ciático en el muslo izquierdo de cada rata CrI:CD (SD) (macho, 6 semanas de edad, Charles River Laboratories Japan, Inc.) en 4 puntos con sutura crómica (4-0). Catorce días después de producirse el modelo de Bennett, se administró por vía oral cada compuesto y se llevó a cabo una prueba plantar 90 minutos después de la administración. La prueba plantar se llevó a cabo midiendo el umbral de dolor (s) de la almohadilla de la pata izquierda (pata modelo) usando un dispositivo de estimulación térmica plantar (Plantar test 7370, Ugo Basile) en la que se ajustó la intensidad del estímulo térmico a 60. Cada compuesto de ensayo se suspendió en metilcelulosa al 0,5 % p/v (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y se administró por vía oral la solución obtenida. El compuesto 46b descrito en los ejemplos se administró a una dosis de 100 mg/kg y la gabapentina (Toronto Research Chemicals), que es un agente anticonvulsionante, se administró como agente de control comparativo a una dosis de 100 mg/kg.

35

40

El modelo de Chung se produjo ligando completamente los nervios medulares de la L5 y la L6 de cada rata Cr1:CD (SD) (macho, 6 semanas de edad, Charles River Laboratories Japan, Inc.) con una sutura de seda (5-0). Siete días después de producirse el modelo de Chung, se administró por vía oral cada compuesto y se llevó a cabo una prueba de von Frey 90 minutos después de la administración. Además, quince días después de producirse el modelo de Chung, se administró por vía oral cada compuesto y se llevó a cabo una prueba plantar 90 minutos después de la administración. La prueba de von Frey se llevó a cabo midiendo el umbral de dolor (g) en la almohadilla de la pata izquierda (pie de modelo) usando un anestesiómetro plantar dinámico (37400, Ugo Basile) en el que se ajustó la presión máxima a 30,0 g y el tiempo necesario para alcanzar la presión máxima se ajustó a 40 segundos. La prueba plantar se llevó a cabo mediante el procedimiento descrito anteriormente. Cada compuesto de ensayo se suspendió en metilcelulosa al 0,5 % p/v (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y se administró por vía oral la solución obtenida. El compuesto 46b descrito en los ejemplos se administró a una dosis de 100 mg/kg y la gabapentina (Toronto Research Chemicals), que es un agente anticonvulsionante, se administró como agente de control comparativo a una dosis de 100 mg/kg.

45

50

Los resultados de la prueba plantar en el modelo de Bennett se muestran en la fig. 2. Los símbolos "*" y "†" en la figura indican significación estadística basándose en la comparación con el grupo al que se administró disolvente (prueba de la t de Student) (**: $p < 0,01$, diferencia significativa entre el grupo al que se administra disolvente y el grupo al que se administra el compuesto 46b; y ††: $p < 0,01$, diferencia significativa entre el grupo al que se

55

administra disolvente y el grupo al que se administra gabapentina).

5 Tal como se muestra en la fig. 2, el umbral de dolor (s) del grupo al que se administra el compuesto 46b estaba significativamente elevado en comparación con el umbral de dolor (s) del grupo al que se administró disolvente (prueba de la t de Student (nivel de significación: menor del 1%)). Además, el umbral del dolor (s) del grupo al que se administró el compuesto 46b fue mayor que el umbral del dolor (s) del grupo al que se administró gabapentina.

Como resultado de la prueba de von Frey en el modelo de Chung, aunque el umbral del dolor del grupo al que se le administró disolvente fue de $5,8 \pm 0,1$ g, el umbral del dolor en el caso del compuesto 46b descrito en los ejemplos fue de $7,0 \pm 0,3$ g y estaba elevado de manera estadísticamente significativa respecto al grupo al que se administró disolvente (prueba de la t de Student (nivel de significación: menor del 1%)).

10 Los resultados de la prueba plantar en el modelo de Chung se muestran en la fig. 3. Los símbolos "***" en la figura indican significación estadística basándose en la comparación con el grupo al que se administró disolvente (prueba de la t de Student) (**: $p < 0,01$, diferencia significativa entre el grupo al que se administra disolvente y el grupo al que se administra el compuesto 46b).

15 Tal como se muestra en la fig. 3, el umbral de dolor (s) del grupo al que se administra el compuesto 46b estaba significativamente elevado en comparación con el umbral de dolor (s) del grupo al que se administró disolvente (prueba de la t de Student (nivel de significación: menor del 1%)). Además, el umbral del dolor (s) del grupo al que se administró el compuesto 46b fue mayor que el umbral del dolor (s) del grupo al que se administró gabapentina.

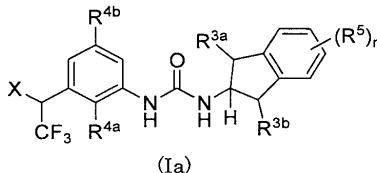
Tal como se evidencia a partir de estos resultados, el compuesto (I) mostró un efecto terapéutico excelente en el dolor neuropático en comparación con el agente de control comparativo mediante administración por vía oral.

20 **Aplicabilidad industrial**

Puede usarse un nuevo derivado de 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilurea de acuerdo con la presente invención y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma de una composición farmacéutica que lo comprende en forma de principio activo.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il urea representado por la Fórmula General (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 en la que, n representa un número entero de 0 a 4; R^{3a} representa R⁶O- o (R⁶)₂N-; R^{3b} representa hidrógeno, R⁶O- o (R⁶)₂N-; R^{4a} representa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, R⁶O-, (R⁶)₂N- o halógeno, en el que el alquilo de R^{4a} puede sustituirse con 1 o más halógenos, R⁶O- y/o (R⁶)₂N-; R^{4b} representa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, R⁶O-, (R⁶)₂N- o halógeno, en el que el alquilo de R^{4b} puede sustituirse con 1 o más halógenos, R⁶O- y/o (R⁶)₂N-, y en el que el cicloalquilo de R^{4b} puede sustituirse con 1 a 3 R⁶ que son cada uno independientes y/o 1 a 3 metilenos que constituyen un anillo que puede reemplazarse cada uno independiente
10 con -O-, -S-, -C(O)- o -N(R⁶)- y/o un átomo de carbono directamente unido a un anillo de benceno puede reemplazarse con un átomo de nitrógeno; cada R⁵ representa independientemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, R⁶O-, (R⁶)₂N-, R⁶C(O)NH-, R⁶S(O)₂NH-, R⁶C(O)-, R⁶OC(O)-, (R⁶)₂NC(O) ciano o halógeno, en el que el alquilo de R⁵ puede sustituirse con 1 o más halógenos, R⁶O- y/o (R⁶)₂N-; cada R⁶ representa independientemente
15 hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en el que el alquilo de R⁶ puede sustituirse con 1 o más halógenos, y X representa R⁶O- o (R⁶)₂N-.

2. El derivado de 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il urea o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

20 R^{3b} es hidrógeno;
R^{3a} y R^{4a} son R⁶O-;
R^{4b} es alquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o halógeno, en el que el cicloalquilo de R^{4b} puede sustituirse con 1 a 3 R⁶ que son cada uno independientes y/o 1 a 3 metilenos que constituyen un anillo que puede reemplazarse cada uno independientemente con -O-, -S-, -C(O)- o
25 -N(R⁶)- y/o un átomo de carbono directamente unido a un anillo de benceno puede reemplazarse con un átomo de nitrógeno; y
cada R⁵ es independientemente R⁶O- o halógeno.

3. El derivado de 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il urea o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que

30 R^{3a} es hidroxilo;
R^{4a} es metoxi o etoxi;
R^{4b} es 2-propilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-2-butilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, morfolinilo o bromo;
R⁵ es hidroxilo, metoxi, etoxi, flúor, cloro o bromo; y
X es hidroxilo, amino, metilamino o dimetilamino.

35 4. El derivado de 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il urea o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

R^{4a} es metoxi;
R^{4b} es 2-metil-2-propilo; y
X es hidroxilo.

40 5. Un producto farmacéutico que comprende el derivado de 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il urea o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 como un ingrediente eficaz.

6. El derivado de 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il urea o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 como un ingrediente eficaz para su uso en la terapia o profilaxis de dermatitis alérgica.

45 7. El derivado de 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il urea o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 como un ingrediente eficaz para su uso en la terapia o profilaxis de enfermedad inflamatoria intestinal.

8. El derivado de 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il urea o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 como un ingrediente eficaz para su uso en la terapia o profilaxis del dolor.

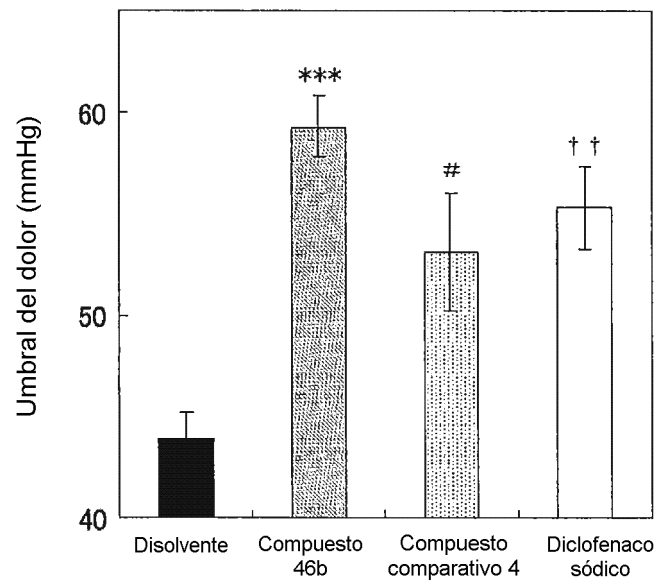


Fig.1

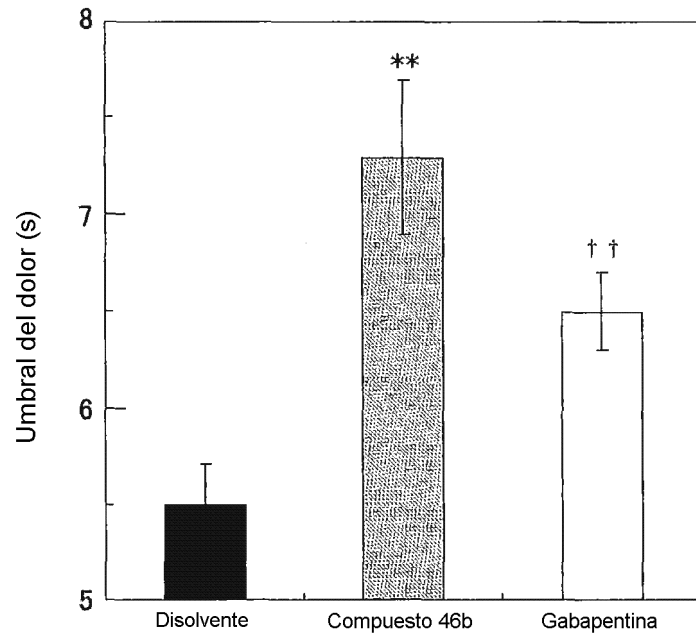


Fig.2

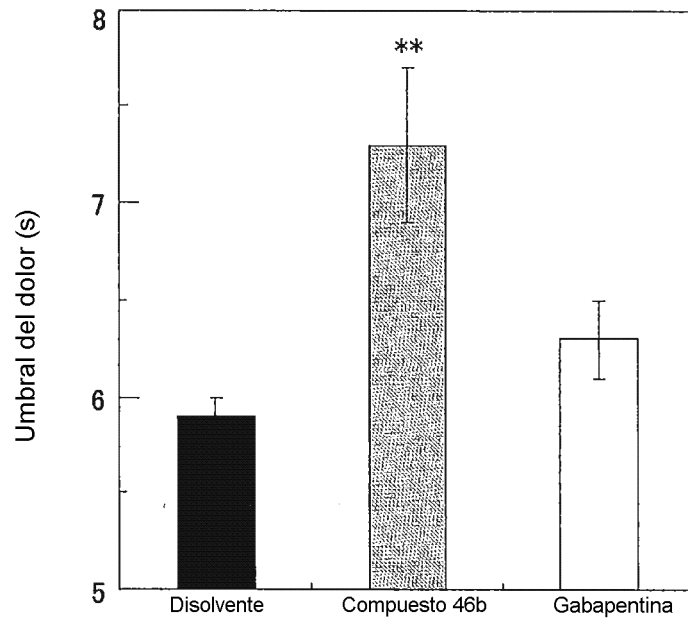


Fig.3