

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 730 086**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)
C07D 405/00 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.09.2010 PCT/US2010/047800**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.03.2011 WO11028995**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2010 E 10760159 (3)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019 EP 2473501**

54 Título: **Compuestos como moduladores de tirosina cinasa**

30 Prioridad:

03.09.2009 US 239603 P
22.02.2010 US 306616 P
21.06.2010 US 356699 P
01.07.2010 US 360531 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.11.2019

73 Titular/es:

ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612, US

72 Inventor/es:

GUO, XIALING y
ZHU, ZHEN

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 730 086 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

Compuestos como moduladores de tirosina cinasa

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos con múltiples componentes aromáticos capaces de modular, regular y/o inhibir la transducción de señales de tirosina cinasa tal como se definen en las reivindicaciones. La presente invención también se refiere a compuestos para su uso en métodos de prevención y/o tratamiento de trastornos relacionados con la transducción de señales de tirosina cinasa no regulada, incluyendo, entre otros, trastornos del crecimiento celular, trastornos metabólicos, trastornos proliferativos de vasos sanguíneos, trastornos inflamatorios, enfermedades neurodegenerativas y trastornos inmunitarios tal como se definen en las reivindicaciones.

15 **Antecedentes de la invención**

Las proteína tirosina cinasas ("PTK") desempeñan un papel importante en el control del crecimiento y la diferenciación celular. Las PTK comprenden una clase grande y diversa de proteínas que tienen actividad enzimática. Las PTK pueden ser del tipo receptor (que tienen dominios extracelulares, transmembrana e intracelulares) o del tipo no receptor (que son totalmente intracelulares). Por ejemplo, la transducción de señales mediada por tirosina cinasas receptoras ("RTK") se inicia mediante la interacción extracelular con un factor de crecimiento específico (es decir, un ligando), seguida por la dimerización del receptor, la estimulación transitoria de la actividad y la fosforilación de proteínas tirosina cinasa intrínsecas. De ese modo, se crean sitios de unión para las moléculas de transducción de señales intracelulares y conducen a la formación de complejos con un espectro de moléculas de señalización citoplasmática que facilitan la respuesta celular apropiada (por ejemplo, división celular, homeostasis metabólica y respuestas al microentorno extracelular).

Con respecto a las RTK, también se ha demostrado que los sitios de fosforilación de tirosina funcionan como sitios de unión de alta afinidad para los dominios SH2 (de homología con src) de las moléculas de señalización. Se han identificado varias proteínas sustrato intracelulares que se asocian con RTK y se dividen en dos grupos principales: (1) sustratos que tienen un dominio catalítico; y (2) sustratos que carecen de un dominio catalítico pero que sirven como adaptadores y se asocian con moléculas catalíticamente activas. La especificidad de las interacciones entre receptores o proteínas y los dominios SH2 de sus sustratos está determinada por los residuos de aminoácido que rodean inmediatamente al residuo de tirosina fosforilado. Las diferencias en las afinidades de unión entre los dominios SH2 y las secuencias de aminoácidos que rodean a los residuos de fosfotirosina en receptores particulares concuerdan con las diferencias observadas en sus perfiles de fosforilación de sustrato. Estas observaciones sugieren que la función de cada RTK está determinada no solo por su patrón de expresión y disponibilidad de ligandos, sino también por la serie de rutas de transducción de señales posteriores que se activan por un receptor en particular. Por tanto, la fosforilación proporciona una importante etapa reguladora que determina la selectividad de las rutas de señalización reclutadas por receptores de factores de crecimiento específicos, así como receptores de factores de diferenciación.

Las RTK comprenden una gran familia de receptores transmembrana con diversas actividades biológicas. La función intrínseca de las RTK se activa tras la unión a ligando, lo que da como resultado la fosforilación del receptor y múltiples sustratos celulares, y posteriormente una variedad de respuestas celulares. En la actualidad, se han identificado al menos diecinueve subfamilias de RTK distintas. Se cree que una subfamilia de RTK, designada como la subfamilia HER, está compuesta por EGFR, HER2, HER3 y HER4. Los ligandos de la subfamilia de receptores HER incluyen el factor de crecimiento epitelial (EGF), TGF- α , anfiregulina, HB-EGF, betacelulina y heregulina. La segunda subfamilia de RTK, designada como la subfamilia de la insulina, está compuesta por el INS-R, el IGF-1R y el IR-R. La tercera subfamilia de RTK, la familia "PDGF", incluye los receptores α y β de PDGF, CSFIR, c-kit y FLK-II. Se cree que otra subfamilia de RTK, identificada como la familia FLK, está compuesta por el dominio inserto/cinasa-cinasa de hígado fetal receptora 1 (KDR/FLK-1), la cinasa de hígado fetal receptora 4 (FLK-4) y la tirosina cinasa 1 similar a fms (flt-1). Inicialmente, se creía que cada uno de estos receptores era un receptor para los factores de crecimiento hematopoyéticos. Otras dos subfamilias de RTK se han designado como la familia de receptores de FGF (FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4) y la subfamilia Met (c-met y Ron). Debido a las similitudes entre las subfamilias PDGF y FLK, las dos subfamilias a menudo se consideran conjuntamente. Las subfamilias de RTK conocidas se identifican en Plowman *et al*, 1994, DN&P 7(6): 334-339.

Las tirosina cinasas no receptoras representan una colección de enzimas celulares que carecen de secuencias extracelulares y transmembrana. En la actualidad, se han identificado más de veinticuatro tirosina cinasas no receptoras individuales, que comprenden once subfamilias (Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack y LIMK). En la actualidad, la subfamilia Src de tirosina cinasas no receptoras comprende el mayor número de PTK e incluye Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr y Yrk. La subfamilia Src de enzimas se ha relacionado con la oncogénesis. Una discusión más detallada de las tirosina cinasas no receptoras se proporciona en Bolen, 1993, Oncogen 8: 2025-2031.

Se ha encontrado que muchas de las proteína tirosina cinasas (PTK), ya sea una RTK o tirosina cinasa no receptora, están involucradas en las rutas de señalización celular que conducen a las cascadas de señales celulares y a condiciones patógenas tales como cáncer, psoriasis e hiperrespuestas inmunitarias. En vista de la importancia de las PTK para el control, la regulación y la modulación de la proliferación celular y las enfermedades y los trastornos asociados con la proliferación celular anómala, se han realizado muchos intentos para identificar "inhibidores" de tirosina cinasas receptoras y no receptoras usando una variedad de enfoques, incluido el uso de ligandos mutantes (patente estadounidense n.º 4.966.849), anticuerpos y receptores solubles (Kendall y Thomas, 1994, Proc. Nat'l Acad. Sci 90: 10705-09; Kim, *et al*, 1993, Nature 362: 841-844), ligandos de ARN (Jellinek, *et al*, Biochemistry 33: 10450-56); Takano, *et al*, 1993, Mol. Bio. Cell 4: 358A; Kinsella, *et al*, 1992, Exp. Cell Res. 199: 56-62; Wright, *et al*, 1992, J. Cellular Phys. 152: 448-57) e inhibidores de tirosina cinasa (patente estadounidense n.º 5.330.992; Mariani, *et al*, 1994, Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 35: 2268).

Más recientemente, se han realizado intentos para identificar moléculas pequeñas que actúan como inhibidores de tirosina cinasa. Por ejemplo, se han descrito compuestos arílicos monocíclicos, bicíclicos o heterocíclicos (solicitud PCT n.º WO 92/20642), derivados de vinileno-azaindol (solicitud PCT n.º WO 94/14808) y 1-ciclopropil-4-piridil-quinolonas (patente estadounidense n.º 5.330.992) en general como inhibidores de tirosina cinasa. Se han descrito compuestos de estirilo (patente estadounidense n.º 5.217.999), compuestos de piridilo sustituidos con estirilo (patente estadounidense n.º 5.302.606), determinados derivados de quinazolina (solicitud EP n.º 0 566 266 A1), seleoindoles y seleniuros (solicitud PCT n.º WO 94/03427), compuestos polihidroxílicos tricíclicos (solicitud PCT n.º WO 92/21660) compuestos de ácido bencilfosfónico (solicitud PCT n.º WO 91/15495), 1-metil-1H-pirazol-4-carboxiamidas (solicitud PCT n.º WO 2006/133006 A2) y varios derivados de piridina (solicitud PCT n.º WO 2008/046003 A2 y solicitud PCT n.º WO 2006/116713 A1) como compuestos para su uso como inhibidores de tirosina cinasa para su uso en el tratamiento del cáncer.

Además, se estudiaron otras moléculas pequeñas como inhibidores de tirosina cinasa, como los compuestos divulgados en las patentes estadounidenses n.ºs 6.765.012; 6.541.504; 6.747.025; 5.792.783; 5.834.504; 5.883.113; 5.883.116 y 5.886.020.

La identificación y el uso de compuestos que inhiben específicamente la transducción de señales mediante la modulación de la actividad de tirosinas receptoras y no receptoras es un aspecto de la presente invención.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos representados por la fórmula I tal como se define en la reivindicación 1, que son capaces de modular, regular y/o inhibir la transducción de señales de tirosina cinasa, y a usos de los compuestos y de composiciones que incorporan los compuestos para el tratamiento y prevención de enfermedades tal como se define en las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra una difracción de rayos X de polvo (XRPD) del ejemplo 78;

la figura 2 muestra una difracción de rayos X de polvo (XRPD) del ejemplo 69;

la figura 3 muestra una angiografía con fluoresceína (ruptura de la barrera hematorretiniana) del ejemplo 121, el ejemplo 84 de sodio, el ejemplo 83, el ejemplo 78, el ejemplo 75 de sodio, el ejemplo 69 y el ejemplo 66; y

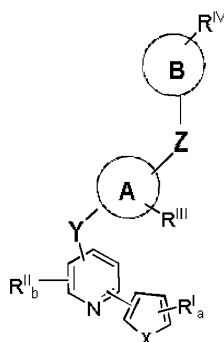
la figura 4 muestra una fotografía de fondo (vasodilatación retiniana y tortuosidad del vaso) del ejemplo 121, el ejemplo 84 de sodio, el ejemplo 83, el ejemplo 78, el ejemplo 75 de sodio, el ejemplo 69 y el ejemplo 66.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una serie de compuestos con múltiples componentes aromáticos útiles como inhibidores de proteína tirosina cinasa tal como se definen en las reivindicaciones. Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar enfermedades relacionadas con la transducción de señales de tirosina cinasa no regulada, por ejemplo, cáncer, trastornos proliferativos de vasos sanguíneos, trastornos fibróticos y enfermedades neurodegenerativas. En particular, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento del cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer hematológico, cáncer renal, cáncer de hígado, cáncer de mama, retinopatía diabética, degeneración macular, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía del prematuro, angiogénesis ocular, edema retiniano, isquemia retiniana, edema macular diabético, edema macular cistoide, oclusión venosa retiniana, oclusión de rama venosa, neovascularización prerretiniana, neovascularización coroidea inducida por láser, neovascularización asociada con queratoplastia, glaucoma y tumores oculares, artritis, reestenosis, cirrosis hepática, aterosclerosis, psoriasis, diabetes mellitus, cicatrización de heridas, rechazo de trasplantes, inflamación, enfermedades neurodegenerativas y trastornos inmunitarios.

1. Compuestos de la invención.

En un aspecto de la invención, los compuestos de la presente invención pueden representarse mediante la fórmula general I:



5

Fórmula I

en la que X, R^I, a, d, b, Y, el anillo A, R^{III}, Z, el anillo B y R^{IV} son tal como se definen en la reivindicación 1.

10

A menos que se indique lo contrario, la referencia a un compuesto debe interpretarse ampliamente que incluye compuestos, sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, estereoisómeros, diastereoisómeros, formas sólidas alternativas, formas cristalinas, formas polimórficas, hidratos, solvatos, mezclas de estereoisómeros, mezclas de formas cristalinas, complejos no covalentes, y combinaciones de los mismos, de una entidad química de una estructura representada o un nombre químico. Siempre que haya un conflicto entre el nombre químico y su dibujo estructural, debe usarse el dibujo estructural para interpretar el compuesto de la presente invención.

15

Una sal farmacéuticamente aceptable es cualquier sal del compuesto original que sea adecuada para la administración a un animal o humano. Una sal farmacéuticamente aceptable también se refiere a cualquier sal que pueda formarse *in vivo* como resultado de la administración de un ácido u otra sal. Una sal comprende una o más formas iónicas del compuesto, tales como una base o un ácido conjugado, asociadas con uno o más contraiones correspondientes. Las sales pueden formarse a partir de o incorporar uno o más grupos ácidos desprotonados (por ejemplo, ácidos carboxílicos), uno o más grupos básicos protonados (por ejemplo, aminas) o ambos (por ejemplo, zwitteriones).

20

25

Los tautómeros son isómeros que están en rápido equilibrio entre sí. Por ejemplo, los tautómeros pueden relacionarse mediante la transferencia de un protón, un átomo de hidrógeno o un ion hidruro. A menos que la estereoquímica se represente de manera explícita y sin ambigüedades, se pretende que una estructura incluya todos los estereoisómeros posibles, tanto puros como en cualquier mezcla posible.

30

Las formas sólidas alternativas son formas sólidas diferentes a las que pueden resultar de la puesta en práctica de los procedimientos descritos en este documento. Por ejemplo, formas sólidas alternativas pueden ser formas amorfas, formas cristalinas, polimorfos, y mezclas de los mismos.

35

Los complejos no covalentes son complejos que pueden formarse entre el compuesto y una o más especies químicas adicionales que no implican una interacción de enlace covalente entre el compuesto y la especie química adicional. Pueden o no tener una proporción específica entre el compuesto y las especies químicas adicionales. Los ejemplos pueden incluir solvatos, hidratos, complejos de transferencia de carga, y similares.

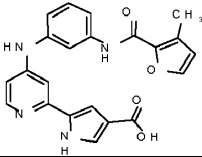
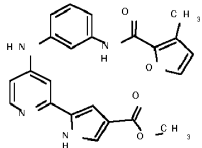
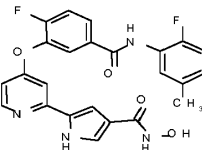
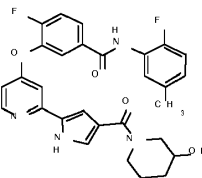
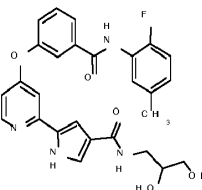
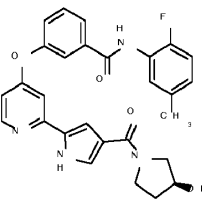
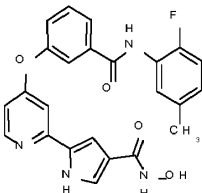
40

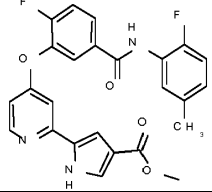
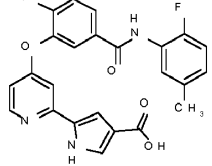
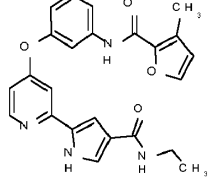
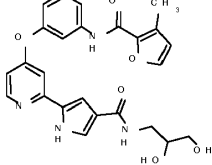
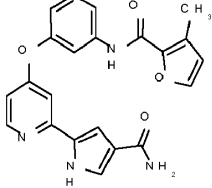
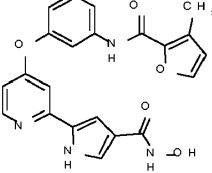
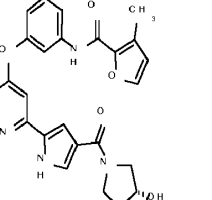
2. Usos, formulación y administración.

La presente invención también se refiere a los compuestos para su uso como moduladores e inhibidores de proteína tirosina cinasa. Estos compuestos son para su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la transducción de señales de tirosina cinasa no regulada, por ejemplo, diversos cánceres, trastornos proliferativos de vasos sanguíneos, trastornos fibróticos y enfermedades neurodegenerativas. En particular, los compuestos de la presente invención son para su uso en el tratamiento y/o la prevención del cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer hematológico, cáncer renal, cáncer de hígado, cáncer de mama, retinopatía diabética, degeneración macular, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía del prematuro, angiogénesis ocular, edema retiniano, isquemia retiniana, edema macular diabético, edema macular cistoide, oclusión venosa retiniana, oclusión de rama venosa, neovascularización prerretiniana, neovascularización coroidea inducida por láser, neovascularización asociada con queratoplastia, glaucoma y tumores oculares, artritis, reestenosis, cirrosis hepática, aterosclerosis, psoriasis, diabetes mellitus, cicatrización de heridas, rechazo de trasplantes, inflamación, enfermedades neurodegenerativas y trastornos inmunitarios en el humano.

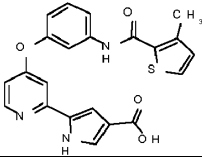
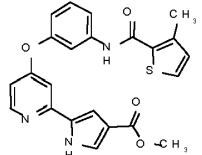
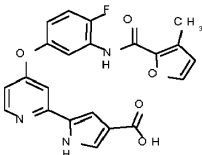
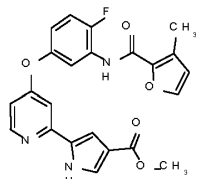
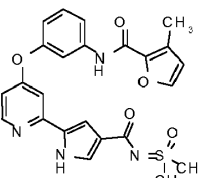
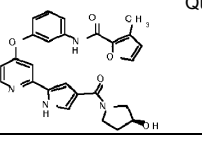
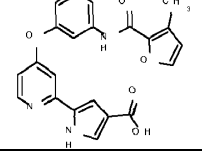
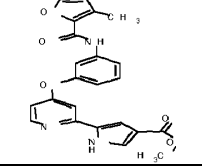
45

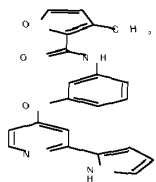
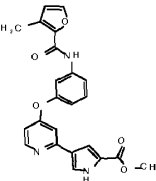
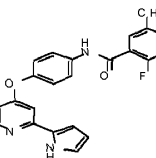
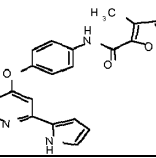
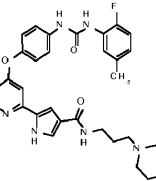
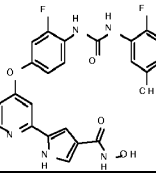
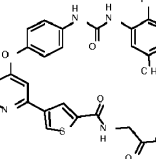
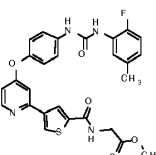
50

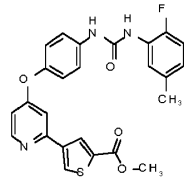
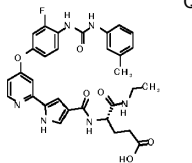
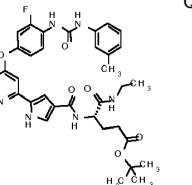
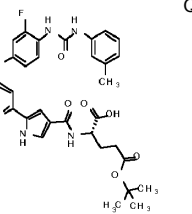
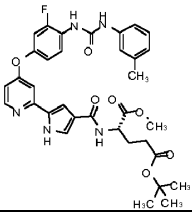
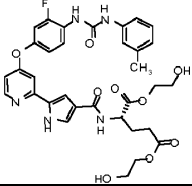
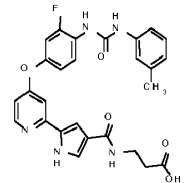
5		402	<p>ácido 5-[4-({3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenil}amino)piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxílico</p>
6		416	<p>5-[4-({3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenil}amino)piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo</p>
7		464	<p>5-[4-(2-fluoro-5-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil}fenoxi)piridin-2-il]-N-hidroxi-1H-pirrol-3-carboxamida</p>
8		533	<p>4-fluoro-N-(2-fluoro-5-metilfenil)-3-[(2-{4-[(3-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-1H-pirrol-2-il}piridin-4-il)oxi]benzamida</p>
9		505	<p>N-(2,3-dihidroxipropil)-5-[4-(3-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil}fenoxi)piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxamida</p>
10		501	<p>N-(2-fluoro-5-metilfenil)-3-[(2-{4-[(3-hidroxipirrolidin-1-il)carbonil]-1H-pirrol-2-il}piridin-4-il)oxi]benzamida</p>
11		446	<p>5-[4-(3-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil}fenoxi)piridin-2-il]-N-hidroxi-1H-pirrol-3-carboxamida</p>

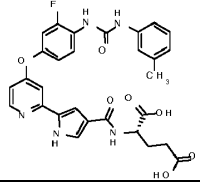
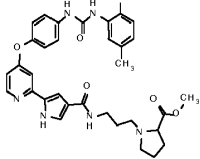
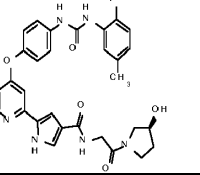
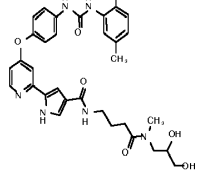
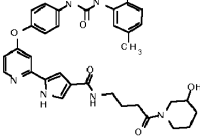
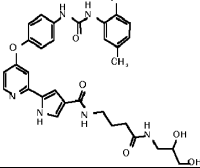
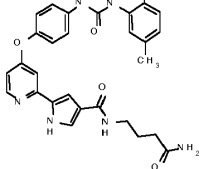
12		463	5-[4-(2-fluoro-5-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)fenoxi)piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo
13		449	ácido 5-[4-(2-fluoro-5-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)fenoxi)piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxílico
14		430	N-etil-5-(4-{3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
15		476	N-(2,3-dihidroxi-propil)-5-(4-{3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
16		402	5-(4-{3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
17		418	N-hidroxi-5-(4-{3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
18		472	Quiral N-(3-[[2-(4-[[[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]carbonil]-1H-pirrol-2-il]piridin-4-il]oxi]fenil]-3-metil-2-furamida

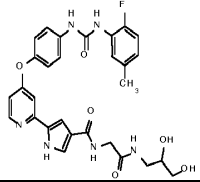
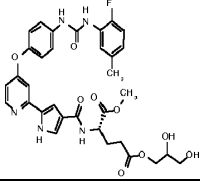
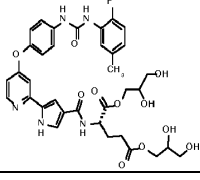
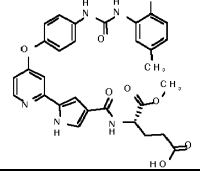
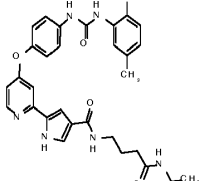
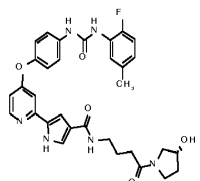
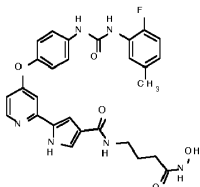
19		431	ácido 5-[4-(3-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)fenoxi)piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxílico
20		445	5-[4-(3-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)fenoxi)piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo
21		477	5-(4-(3-((3-metil-2-furoil)amino)fenoxi)piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de 2,3-dihidroxipropilo
22		413	ácido 5-[4-(3-((3-metilfenil)amino)carbonil)fenoxi)piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxílico
23		427	5-[4-(3-((3-metilfenil)amino)carbonil)fenoxi)piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo
24		464	5-[4-(3-((3-metil-2-tienil)carbonil)amino)fenoxi)piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxilato de 2-hidroxietilo
25		447	5-(4-(3-((3-metil-2-furoil)amino)fenoxi)piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de 2-hidroxietilo

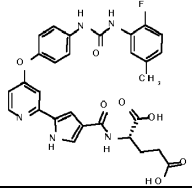
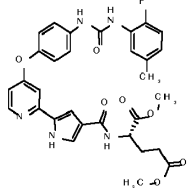
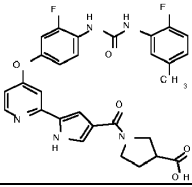
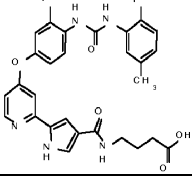
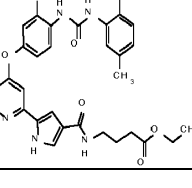
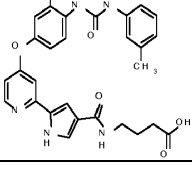
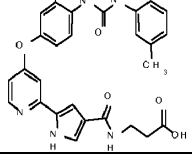
26		419	<p>ácido 5-[4-(3-((3-metil-2-tienil)carbonil)amino)fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxílico</p>
27		433	<p>5-[4-(3-((3-metil-2-tienil)carbonil)amino)fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo</p>
28		421	<p>ácido 5-(4-{4-fluoro-3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico</p>
29		435	<p>5-(4-{4-fluoro-3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo</p>
30		479	<p>N-[dimetil(oxido)-lambda-4-sulfaniliden]-5-(4-{3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida</p>
31	<p>Quiral</p> 	472	<p>N-(3-{[2-(4-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]carbonil)-1H-pirrol-2-il]piridin-4-il]oxi}fenil)-3-metil-2-furamida</p>
32		403	<p>ácido 5-(4-{3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico</p>
33		417	<p>5-(4-{3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo</p>

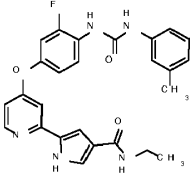
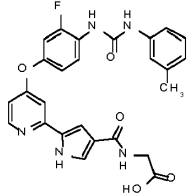
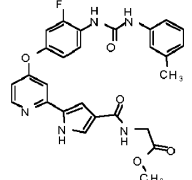
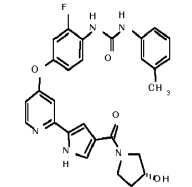
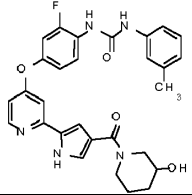
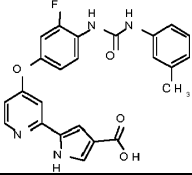
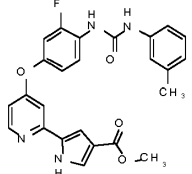
34		359	3-metil-N-(3-[[2-(1H-pirrol-2-il)piridin-4-il]oxi]fenil)-2-furamida
35		417	4-(4-{3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo
36		387	2-fluoro-5-metil-N-(4-[[2-(1H-pirrol-2-il)piridin-4-il]oxi]fenil)benzamida
37		359	3-metil-N-(4-[[2-(1H-pirrol-2-il)piridin-4-il]oxi]fenil)-2-furamida
38		573	5-{4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenoxi]piridin-2-il}-N-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirrol-3-carboxamida
39		479	5-{4-[3-fluoro-4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenoxi]piridin-2-il}-N-hidroxi-1H-pirrol-3-carboxamida
40		521	ácido {{{4-[4-4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenoxi]piridin-2-il}-2-tienil)carbonil]amino}acético
41		535	{{{4-[4-4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenoxi]piridin-2-il}-2-tienil)carbonil]amino}acetato de metilo

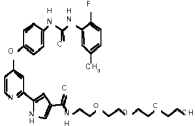
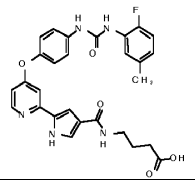
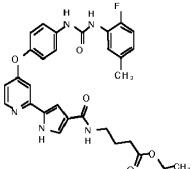
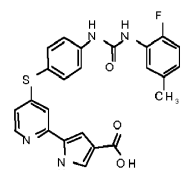
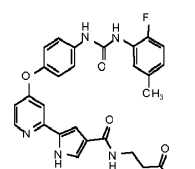
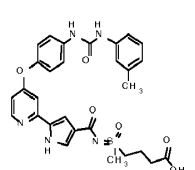
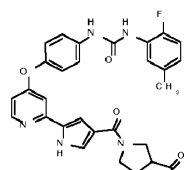
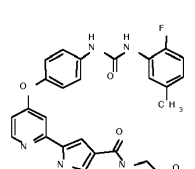
42		478	<p>4-{4-[4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi}piridin-2-il}tiofeno-2-carboxilato de metilo</p>
43	<p>Quiral</p> 	603	<p>ácido (4S)-5-(etilamino)-4-((5-{4-[3-fluoro-4-((3-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino}-5-oxopentanoico</p>
44	<p>Quiral</p> 	659	<p>(4S)-5-(etilamino)-4-((5-{4-[3-fluoro-4-((3-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino}-5-oxopentanoato de <i>terc</i>-butilo</p>
45	<p>Quiral</p> 	632	<p>ácido (2S)-5-<i>terc</i>-butoxi-2-((5-{4-[3-fluoro-4-((3-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino}-5-oxopentanoico</p>
46		646	<p>2-((5-{4-[3-fluoro-4-((3-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino}pentanodioato de 5-<i>terc</i>-butilo y 1-metilo</p>
47		664	<p>2-((5-{4-[3-fluoro-4-((3-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino}pentanodioato de bis(2-hidroxi-etilo)</p>
48		518	<p>ácido 3-((5-{4-[3-fluoro-4-((3-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino}propanoico</p>

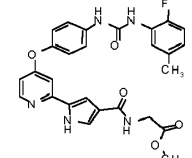
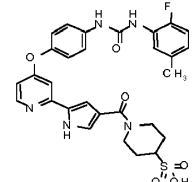
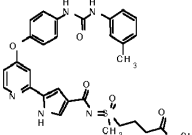
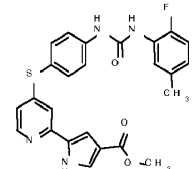
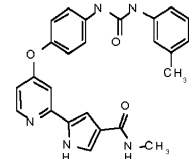
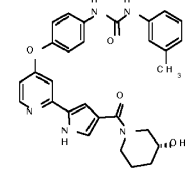
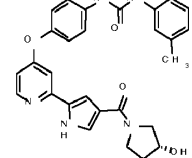
<p>49</p>		<p>576</p>	<p>ácido 2-[[[5-[4-[3-fluoro-4-[[[(3-metilfenil)amino]carbonil]amino]fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino}pentanodioico</p>
<p>50</p>		<p>615</p>	<p>1-(3-[[[5-[4-[4-[[[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil]amino]fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino}propil]pirrolidin-2-carboxilato de metilo</p>
<p>51</p>	<p>Quiral</p> 	<p>573</p>	<p>5-[4-[4-[[[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil]amino]fenoxi]piridin-2-il]-N-[2-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-2-oxoetil]-1H-pirrol-3-carboxamida</p>
<p>52</p>		<p>619</p>	<p>N-[4-[(2,3-dihidroxi)propil](metil)amino]-4-oxobutil]-5-[4-[4-[[[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil]amino]fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxamida</p>
<p>53</p>		<p>615</p>	<p>5-[4-[4-[[[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil]amino]fenoxi]piridin-2-il]-N-[4-(3-hidroxipiperidin-1-il)-4-oxobutil]-1H-pirrol-3-carboxamida</p>
<p>54</p>		<p>605</p>	<p>N-[4-[(2,3-dihidroxi)propil]amino]-4-oxobutil]-5-[4-[4-[[[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil]amino]fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxamida</p>
<p>55</p>		<p>531</p>	<p>N-(4-amino-4-oxobutil)-5-[4-[4-[[[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil]amino]fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxamida</p>

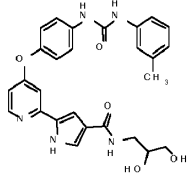
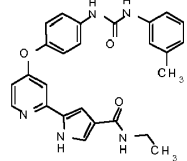
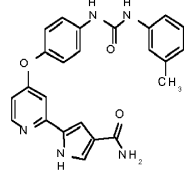
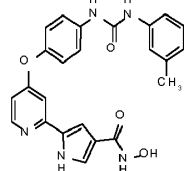
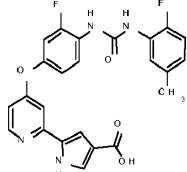
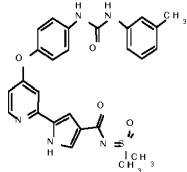
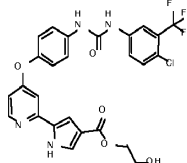
56		577	N-{2-[(2,3-dihidroxi-propil)amino]-2-oxoetil}-5-{4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxamida
57		664	1-metil-2-[[5-[4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-il]carbonil]amino]pentanodioato de 5-(2,3-dihidroxi-propilo)
58		724	2-[[5-[4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-il]carbonil]amino]pentanodioato de bis(2,3-dihidroxi-propilo)
59		590	ácido 4-[[5-[4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-il]carbonil]amino]-5-metoxi-5-oxopentanoico
60		559	N-[4-(etilamino)-4-oxobutil]-5-{4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxamida
61		601	5-{4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenoxi]piridin-2-il}-N-[4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-4-oxobutil]-1H-pirrol-3-carboxamida
62		547	5-{4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenoxi]piridin-2-il}-N-[4-(hidroxiamino)-4-oxobutil]-1H-pirrol-3-carboxamida

63		576	<p>ácido 2-((5-(4-(4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenoxi)piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino}pentanoico</p>
64		604	<p>2-((5-(4-(4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenoxi)piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino}pentanoato de dimetilo</p>
65		562	<p>ácido 1-((5-(4-(3-fluoro-4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenoxi)piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il)carbonil]pirrolidin-3-carboxílico</p>
66		550	<p>ácido 4-((5-(4-(3-fluoro-4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenoxi)piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino}butanoico</p>
67		578	<p>4-((5-(4-(3-fluoro-4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenoxi)piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino}butanoato de etilo</p>
68		532	<p>ácido 4-((5-(4-(3-fluoro-4-((3-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenoxi)piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino}butanoico</p>
69		536	<p>ácido 3-((5-(4-(3-fluoro-4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenoxi)piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino}propanoico</p>

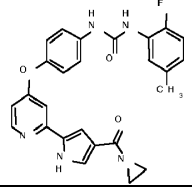
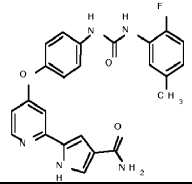
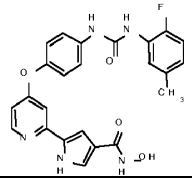
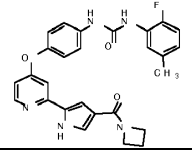
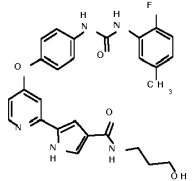
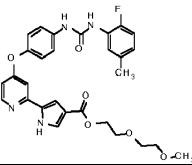
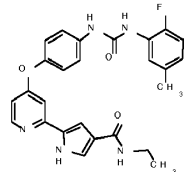
70		474	<p>N-etil-5-{4-[3-fluoro-4-((3-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxamida</p>
71		503	<p>ácido {[5-{4-[3-fluoro-4-((3-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino}acético</p>
72		518	<p>{[5-{4-[3-fluoro-4-((3-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino}acetato de metilo</p>
73	<p>Quiral</p> 	516	<p>1-(2-fluoro-4-[[2-(4-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]carbonil]-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il]oxi]fenil)-3-(3-metilfenil)urea</p>
74		530	<p>1-(2-fluoro-4-[[2-(4-[(3-hidroxi-piperidin-1-il)carbonil]-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il]oxi]fenil)-3-(3-metilfenil)urea</p>
75		446	<p>ácido 5-{4-[3-fluoro-4-((3-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxílico</p>
76		460	<p>5-{4-[3-fluoro-4-((3-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo</p>

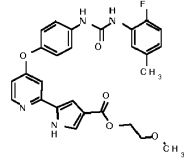
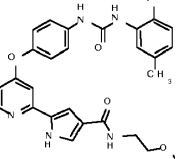
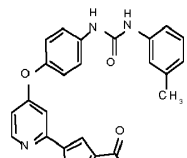
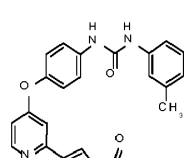
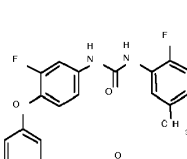
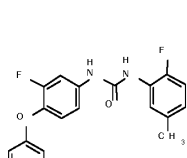
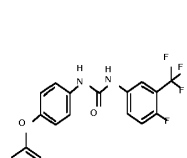
77		622	5-{4-[4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il}-N-(2-{2-[2-(2-hidroxi)etoxi]etoxi}etil)-1H-pirrol-3-carboxamida
78		532	ácido 4-(((5-{4-[4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino}butanoico
79		560	4-(((5-{4-[4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino}butanoato de etilo
80		463	ácido 5-(4-{4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenil]tio]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico
81		518	ácido 3-(((5-{4-[4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino}propanoico
82		576	ácido 4-{S-metil-N-[(5-{4-[4-((3-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il)carbonil]sulfonimidoil}butanoico
83		544	ácido 1-[(5-{4-[4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il)carbonil]pirrolidin-3-carboxílico
84		503	ácido (((5-{4-[4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino}acético

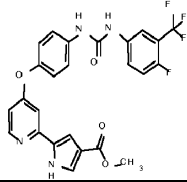
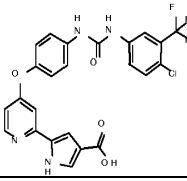
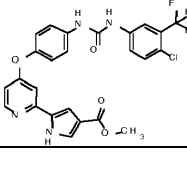
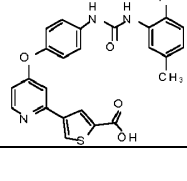
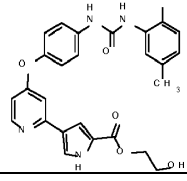
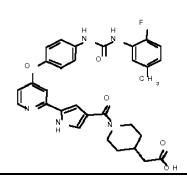
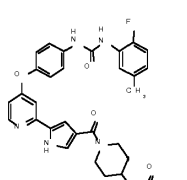
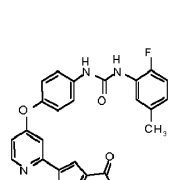
85		518	<p>[[[5-(4-[[[4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonyl)amino]fenoxi]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il]carbonyl]amino]acetato de metilo</p>
86		594	<p>ácido 1-[[[5-(4-[[[4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonyl)amino]fenoxi]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il]carbonyl]piperidin-4-sulfónico</p>
87		590	<p>4-{S-metil-N-[[[5-(4-[[[4-((3-metilfenil)amino]carbonyl)amino]fenoxi]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il]carbonyl]sulfonimidoyl]butanoato de metilo</p>
88		477	<p>5-(4-[[[4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonyl)amino]fenil]tio]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo</p>
89		441	<p>N-metil-5-(4-[[[4-((3-metilfenil)amino]carbonyl)amino]fenoxi]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida</p>
90		512	<p>1-[[[4-[[[2-[[[4-[(3-hidroxipiperidin-1-il)carbonyl]-1H-pirrol-2-il]piridin-4-il]oxi]fenil]-3-(3-metilfenil)urea</p>
91		498	<p>1-[[[4-[[[2-[[[4-[(3-hidroxipirrolidin-1-il)carbonyl]-1H-pirrol-2-il]piridin-4-il]oxi]fenil]-3-(3-metilfenil)urea</p>

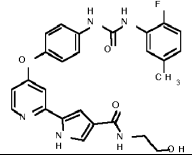
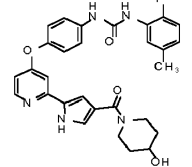
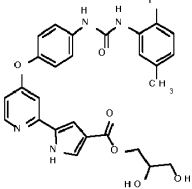
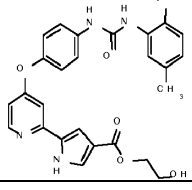
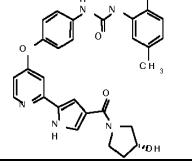
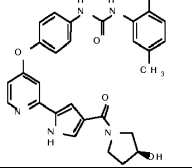
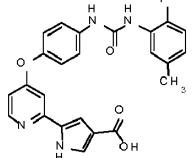
<p>92</p>		<p>502</p>	<p>N-(2,3-dihidroxiopropil)-5-{4-[4-({[(3-metilfenil)amino]carbonil)amino]fenoxi]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida</p>
<p>93</p>		<p>456</p>	<p>N-etil-5-{4-[4-({[(3-metilfenil)amino]carbonil)amino]fenoxi]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida</p>
<p>94</p>		<p>427</p>	<p>5-{4-[4-({[(3-metilfenil)amino]carbonil)amino]fenoxi]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida</p>
<p>95</p>		<p>443</p>	<p>N-hidroxi-5-{4-[4-({[(3-metilfenil)amino]carbonil)amino]fenoxi]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida</p>
<p>96</p>		<p>464</p>	<p>ácido 5-{4-[3-fluoro-4-({[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil)amino]fenoxi]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico</p>
<p>97</p>		<p>504</p>	<p>N-[dimetil(oxido)-lambda-4-sulfaniliden]-5-{4-[4-({[(3-metilfenil)amino]carbonil)amino]fenoxi]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida</p>
<p>98</p>		<p>561</p>	<p>5-(4-{4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino)carbonil)amino]fenoxi]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de 2-hidroxi-etilo</p>

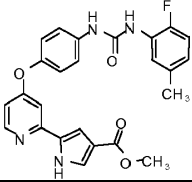
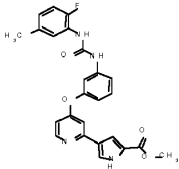
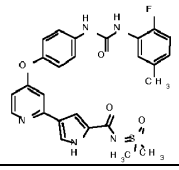
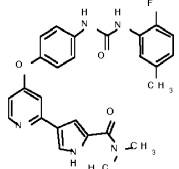
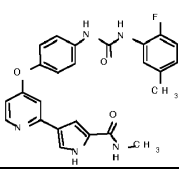
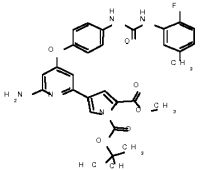
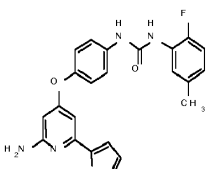
<p>99</p>		<p>592</p>	<p>5-(4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il)-N-[dimetil(oxido)-lambda-4-sulfaniliden]-1H-pirrol-3-carboxamida</p>
<p>100</p>		<p>608</p>	<p>4-{N-[(5-{4-[4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil)amino}fenoxi]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il]carbonil]-S-metil sulfonimidoil}butanoato de metilo</p>
<p>101</p>		<p>522</p>	<p>N-[dimetil(oxido)-lambda-4-sulfaniliden]-5-{4-[4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil)amino}fenoxi]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida</p>
<p>102</p>	<p>Quiral</p>	<p>601</p>	<p>(2S)-1-(2-[[[5-{4-[4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil)amino}fenoxi]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il]carbonil]amino}etil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo</p>
<p>103</p>		<p>502</p>	<p>N,N-diethyl-5-{4-[4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil)amino}fenoxi]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida</p>
<p>104</p>		<p>529</p>	<p>1-(2-fluoro-5-metilfenil)-3-{4-[(2-{4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1H-pirrol-2-il}piridin-4-il)oxi]fenil}urea</p>
<p>105</p>		<p>543</p>	<p>5-{4-[4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil)amino}fenoxi]piridin-2-il)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-1H-pirrol-3-carboxamida</p>

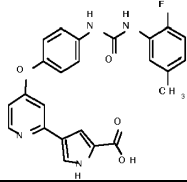
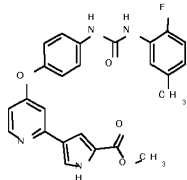
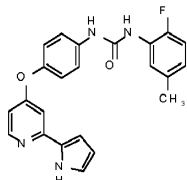
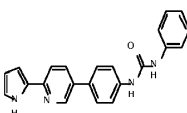
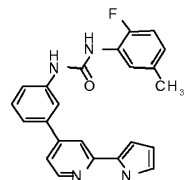
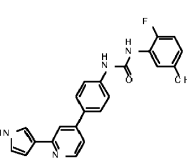
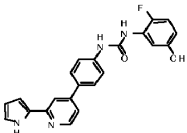
<p>106</p>		<p>471</p>	<p>1-[4-({2-[4-(aziridin-1-ilcarbonil)-1H-pirrol-2-il]piridin-4-il}oxi)fenil]-3-(2-fluoro-5-metilfenil)urea</p>
<p>107</p>		<p>445</p>	<p>5-{4-[4-({(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil}amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxamida</p>
<p>108</p>		<p>461</p>	<p>5-{4-[4-({(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil}amino)fenoxi]piridin-2-il}-N-hidroxi-1H-pirrol-3-carboxamida</p>
<p>109</p>		<p>486</p>	<p>1-[4-({2-[4-(azetidín-1-ilcarbonil)-1H-pirrol-2-il]piridin-4-il}oxi)fenil]-3-(2-fluoro-5-metilfenil)urea</p>
<p>110</p>		<p>504</p>	<p>5-{4-[4-({(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil}amino)fenoxi]piridin-2-il}-N-(3-hidroxiopropil)-1H-pirrol-3-carboxamida</p>
<p>111</p>		<p>549</p>	<p>5-{4-[4-({(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil}amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxilato de 2-(2-metoxietoxi)etilo</p>
<p>112</p>		<p>474</p>	<p>N-etil-5-{4-[4-({(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil}amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxamida</p>

113		505	5-{4-[4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxilato de 2-metoxietilo
114		504	5-{4-[4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il}-N-(2-metoxietil)-1H-pirrol-3-carboxamida
115		428	ácido 5-{4-[4-((3-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxílico
116		442	5-{4-[4-((3-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo
117		464	ácido 5-{4-[2-fluoro-4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxílico
118		478	5-{4-[2-fluoro-4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo
119		500	ácido 5-(4-{4-((4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil}amino}fenoxi]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico

120		514	5-(4-{4-[(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo
121		517	ácido 5-(4-{4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico
122		531	5-(4-{4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo
123		463	ácido 4-{4-[4-[(2-fluoro-5-metilfenil]amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il}tiofeno-2-carboxílico
124		490	4-{4-[4-[(2-fluoro-5-metilfenil]amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-hidroxietilo
125		572	ácido {1-[(5-{4-[4-[(2-fluoro-5-metilfenil]amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il]carbonil]piperidin-4-il}acético
126		586	{1-[(5-{4-[4-[(2-fluoro-5-metilfenil]amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il]carbonil]piperidin-4-il}acetato de metilo
127		520	N-(2,3-dihidroxiopropil)-5-{4-[4-[(2-fluoro-5-metilfenil]amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxamida

128		490	5-{4-[4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino)fenoxi]piridin-2-il}-N-(2-hidroxi-etil)-1H-pirrol-3-carboxamida
129		530	1-(2-fluoro-5-metilfenil)-3-{4-[(2-{4-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)carbonil]-1H-pirrol-2-il}]piridin-4-il)oxi]fenil}urea
130		521	5-{4-[4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxilato de 2,3-dihidroxi-propilo
131		490	5-{4-[4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxilato de 2-hidroxi-etilo
132	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	516	1-(2-fluoro-5-metilfenil)-3-(4-{[2-(4-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]carbonil]-1H-pirrol-2-il}]piridin-4-il)oxi]fenil}urea
133	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	516	1-(2-fluoro-5-metilfenil)-3-(4-{[2-(4-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]carbonil]-1H-pirrol-2-il}]piridin-4-il)oxi]fenil}urea
134		446	ácido 5-{4-[4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxílico

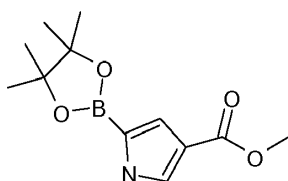
135		460	5-{4-[4-({[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil)amino]fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo
136		460	4-{4-[3-({[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil)amino]fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo
137		522	N-[dimetil(oxido)-lambda-4-sulfaniliden]-4-{4-[4-({[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil)amino]fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-2-carboxamida
138		474	4-{4-[4-({[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil)amino]fenoxi]piridin-2-il}-N,N-dimetil-1H-pirrol-2-carboxamida
139		459	4-{4-[4-({[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil)amino]fenoxi]piridin-2-il}-N-metil-1H-pirrol-2-carboxamida
140		576	4-{6-amino-4-[4-({[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil)amino]fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-metilo
141		417	1-(4-{[2-amino-6-(1H-pirrol-2-il)piridin-4-il]oxi}fenil)-3-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

142		446	ácido 4-{4-[4-{{(2-fluoro-5-metilfenil)amino}carbonil}amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-2-carboxílico
143		460	4-{4-[4-{{(2-fluoro-5-metilfenil)amino}carbonil}amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo
144		402	1-(2-fluoro-5-metilfenil)-3-(4-[[2-(1H-pirrol-2-il)piridin-4-il]oxi]fenil)urea
145		354	1-fenil-3-{4-[6-(1H-pirrol-2-il)piridin-3-il]fenil}urea
146		386	1-(2-fluoro-5-metilfenil)-3-{3-[2-(1H-pirrol-2-il)piridin-4-il]fenil}urea
147		386	1-(2-fluoro-5-metilfenil)-3-{4-[2-(1H-pirrol-3-il)piridin-4-il]fenil}urea
148		386	1-(2-fluoro-5-metilfenil)-3-{4-[2-(1H-pirrol-2-il)piridin-4-il]fenil}urea

3.1 Síntesis y caracterización de compuestos

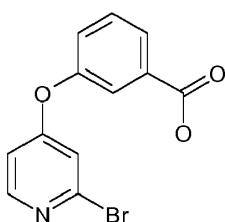
Preparación de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

5



5 A una mezcla de 1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (5,0 g, 39,9 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,37 g, 21,1 mmol), 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-bipiridina (0,054 g, 0,20 mmol) y [Ir(OMe)(COD)]₂ (0,067 g, 0,099 mmol) se le añadió ciclohexano (60 ml). Se agitó la mezcla a 90°C durante 5 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró, lavando con cantidades abundantes de agua y dos veces con hexanos. Se recogió el sólido de color naranja claro y se secó en un horno de vacío a 55°C para proporcionar 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (6,99 g, 70% de rendimiento).

10 Preparación del ácido 3-(2-bromo-piridin-4-iloxi)-benzoico

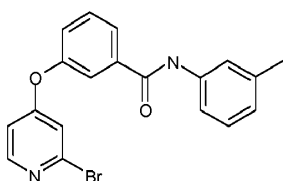


15 Se calentó una mezcla de 2-bromo-4-cloro-piridina (200 mg, 1,04 mmol), metil-3-hidroxi-benzoato (158 mg, 1,04 mmol), carbonato de cesio (507 mg, 1,56 mmol) en 10 ml de DMSO anhidro se calentó a 66°C durante 5 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evapora para dar un aceite incoloro. Se disolvió el aceite en MeOH (8 ml) y se añadió disolución de NaOH 2 M (4 ml, 8 mmol). Se calentó la mezcla a 60°C durante 20 minutos, se vertió en 50 ml de agua y se acidificó a pH = 4. Se filtraron los precipitados, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar ácido 3-(2-bromo-piridin-4-iloxi)-benzoico como un sólido blanco. Rendimiento: 170 mg, 56%.

20 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 13,24 (s. a., 1H), 8,27 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58-7,68 (m, 2H), 7,45-7,52 (m, 1H), 7,19 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 5,7, 2,2 Hz, 1H)

25 EMBR (ES-): 292 (MH), 294

Preparación de 3-(2-bromo-piridin-4-iloxi)-N-m-tolil-benzamida



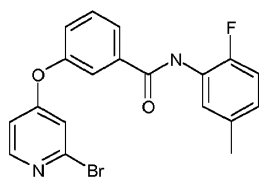
30 Se agitó una mezcla de ácido 3-(2-bromo-piridin-4-iloxi)-benzoico (170 mg, 0,58 mmol), HATU (265 mg, 0,69 mmol), m-toluidina (93 mg, 0,87 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (164 mg, 1,28 mmol) en DMF anhidro (10 ml) a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se vertió la mezcla en 100 ml de agua. Se filtraron los precipitados, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar 3-(2-bromo-piridin-4-iloxi)-N-m-tolil-benzamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 150 mg, 68%.

35 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 10,18 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50-7,60 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,16-7,25 (m, 2H), 7,02 (dd, J = 5,7, 2,2 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H)

40 EMBR (ES+): 405 (M+Na⁺), 407

EMBR (ES-): 381 (M-H), 383

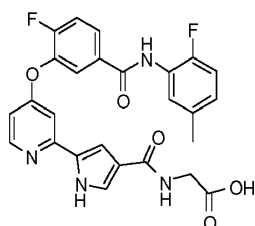
45 Preparación de 3-(2-bromo-piridin-4-iloxi)-N-(2-fluoro-5-metil-fenil)-benzamida



Se agitó una mezcla de ácido 3-(2-bromo-piridin-4-iloxi)-benzoico (200 mg, 0,68 mmol), HATU (312 mg, 0,82 mmol), 2-fluoro-5-metilnilina (125 mg, 1,0 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (193 mg, 1,5 mmol) en DMF anhidro (10 ml) a 60°C durante 90 minutos. Se vertió la mezcla en 100 ml de agua. Se filtraron los precipitados, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar 3-(2-bromo-piridin-4-iloxi)-*N*-(2-fluoro-5-metil-fenil)-benzamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 200 mg, 74%.

Ejemplo 1

Ácido [({5-[4-(2-fluoro-5-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil}fenoxi)piridin-2-il]-1H-pirrol-3-il}carbonil)amino]acético



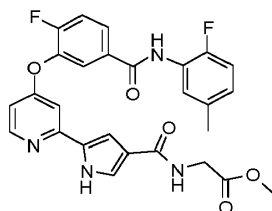
A una disolución con agitación de [({5-[4-(2-fluoro-5-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil}fenoxi)piridin-2-il]-1H-pirrol-3-il}carbonil)amino]acetato de metilo (110 mg, 0,21 mmol) en una mezcla de disolventes THF/MeOH (5 ml/5 ml) se le añadió disolución de NaOH 1 M (1 ml, 1 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se vertió en 100 ml de agua. Se añadió HCl 2 M hasta pH = 4. Se filtraron los precipitados, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar ácido [({5-[4-(2-fluoro-5-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil}fenoxi)piridin-2-il]-1H-pirrol-3-il}carbonil)amino]acético como un sólido blanco. Rendimiento: 100 mg, 93%.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 12,41 (s. a., 1H), 11,87 (s. a., 1H), 10,12 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,19 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,95-8,04 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 10,1, 8,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 3,1, 1,6 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,09-7,18 (m, 2H), 7,04 (td, J = 5,3, 2,3 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 5,9, 2,3 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H)

EMBR (ES-): 505 (M-H)

Ejemplo 2

[({5-[4-(2-Fluoro-5-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil}fenoxi)piridin-2-il]-1H-pirrol-3-il}carbonil)amino]acetato de metilo



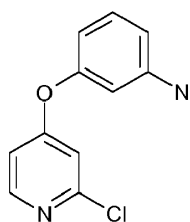
Procedimiento similar al del ejemplo 1.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,95 (s. a., 1H), 10,12 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,33 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,97-8,03 (m, 2H), 7,61-7,67 (m, 1H), 7,45 (s. a., 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,18 (s. a., 1H), 7,14 (dd, J = 10,3, 8,5 Hz, 1H), 7,02-7,08 (m, 1H), 6,86 (s. a., 1H), 3,91 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,27 (s, 3H)

EMBR (ES+): 521 (MH), 543 (M+Na⁺)

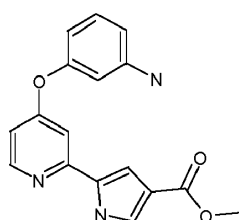
EMBR (ES-): 519 (M-H)

Preparación de 4-(3-aminofenoxi)-2-cloropiridina



- 5 A una mezcla de 3-aminofenol (3,7 g, 34,09 mmol) en DMSO (50 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (30,7 g, 94,46 mmol). Se agitó la mezcla durante 10 minutos y luego se añadió 2,4-dicloropiridina (5,0 g, 33,79 mmol). Se agitó la mezcla a 120°C durante 1,5 h. Se enfrió la mezcla y se diluyó con agua. Se extrajo la disolución acuosa con EtOAc (3 x 100 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron para proporcionar un aceite de color oscuro. Se purificó el aceite mediante cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc al 30-40%/hexanos, para proporcionar 4-(3-aminofenoxy)-2-cloropiridina (6,63 g, 89%) como un sólido marrón.

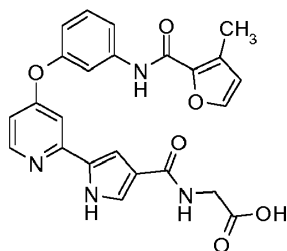
- 10 Preparación de 5-[4-(3-aminofenoxy)piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo



- 15 Se añadió una mezcla de 4-(3-aminofenoxy)-2-cloropiridina (4,0 g, 18,13 mmol), (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (6,82 g, 27,16 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4,20 g, 3,63 mmol) a un recipiente de reacción de pared gruesa y se purgó con N_2 . Se añadió una disolución de K_2CO_3 2 M (13,59 ml), seguido de DME (70 ml). Se cerró herméticamente el recipiente de reacción y se agitó la mezcla a 92°C durante 18 h. Se enfrió el recipiente de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró la mezcla sobre Celite, lavando con EtOAc. Se concentró el filtrado y se purificó el aceite de color oscuro resultante mediante cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc al 40-80%/hexanos para proporcionar 5-[4-(3-aminofenoxy)piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (2,85 g, 51% de rendimiento).

Ejemplo 3

- 25 Ácido (([5-(4-{3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxy}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il]carbonil]amino)acético

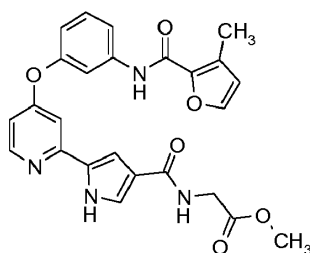


30 Procedimiento similar al del ejemplo 1.

- 35 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 12,42 (s. a., 1H), 11,91 (s. a., 1H), 10,20 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,21 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65-7,73 (m, 2H), 7,36-7,47 (m, 2H), 7,26 (s. a., 1H), 7,12 (s. a., 1H), 6,86-6,98 (m, 1H), 6,77 (s. a., 1H), 6,56 (s, 1H), 3,81 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,29 (s, 3H)

Ejemplo 4

- 40 (([5-(4-{3-[(3-Metil-2-furoil)amino]fenoxy}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il]carbonil]amino)acetato de metilo



Procedimiento similar al del ejemplo 3.

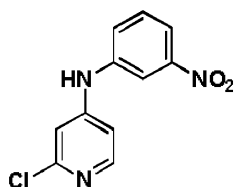
5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 11,88 (s. a., 1H), 10,19 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,32 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65-7,72 (m, 2H), 7,36-7,44 (m, 2H), 7,23 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,08 (s. a., 1H), 6,90 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 5,6, 1,8 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,89 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,29 (s, 3H)

EMBR (ES+): 475 (MH), 497 (M+Na $^+$)

10

EMBR (ES-): 473 (M-H)

Preparación de 2-cloro-*N*-(3-nitrofenil)piridin-4-amina

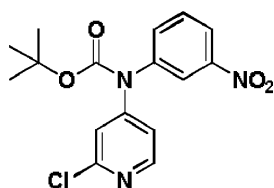


15

A una suspensión desgasificada (15 min, N $_2$) de 2-cloro-4-yodopiridina (3,0 g, 12,53 mmol), 3-nitroanilina (1,82 g, 13,18 mmol), BINAP (0,39 g, 0,626 mmol) y Cs $_2$ CO $_3$ (8,16 g, 25,04 mmol) en tolueno (72 ml) se le añadió Pd(OAc) $_2$ (0,084 g, 0,374 mmol). Se cerró herméticamente el tubo de reacción y se agitó la mezcla a 90°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla hasta t.a. y se filtró, lavando con EtOAc. Se lavó el sólido de color amarillo anaranjado recogido, con CH $_2$ Cl $_2$ hasta que todo el producto se hubo lavado a través del filtrado. Se concentró el filtrado para proporcionar 2-cloro-*N*-(3-nitrofenil)piridin-4-amina como un sólido de color amarillo brillante. Se recogió producto adicional del sólido recogido tras la concentración del filtrado anterior, después de lavar con CH $_2$ Cl $_2$. Sin purificación adicional. La cantidad total de producto recogido fue de 2,85 g (91% de rendimiento).

20

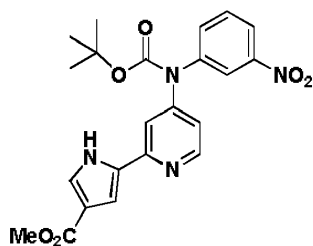
Preparación de 2-cloropiridin-4-il(3-nitrofenil)carbamato de *terc*-butilo



30 A una disolución con agitación de 2-cloro-*N*-(3-nitrofenil)piridin-4-amina (2,70 g, 10,82 mmol) en THF (45 ml) se le añadió Et $_3$ N (6,32 ml, 45,3 mmol). Se enfrió la mezcla hasta 0°C, y se añadieron DMAP (0,0135 g, 0,110 mmol) y BOC $_2$ O (2,84 g, 12,99 mmol). Se calentó la mezcla hasta t.a. y se agitó durante 18 h. Se extinguió la mezcla con hielo y se diluyó con agua. Se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml), se lavó con salmuera y agua, se secó (MgSO $_4$), y se concentró. Se proporcionó un aceite de color oscuro, que se hizo pasar a través de una almohadilla de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos 1:1. Se concentró y secó a alto vacío para proporcionar 2-cloropiridin-4-il(3-nitrofenil)carbamato de *terc*-butilo (3,65 g, 96,5% de rendimiento).

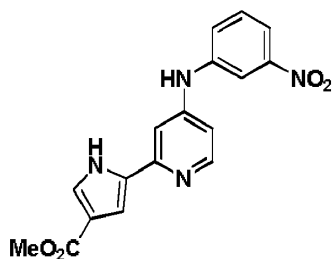
35

Preparación de 5-(4-(*terc*-butoxicarbonil (3-nitrofenil)amino)piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo



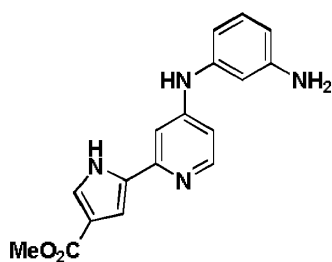
5 Se añadió una mezcla de 2-cloropiridin-4-il(3-nitrofenil)carbamato de *terc*-butilo (3,65 g, 10,43 mmol), (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (5,48 g, 21,82 mmol), Xantphos (0,72 g, 1,25 mmol) y Pd₂dba₃ (0,72 g, 0,79 mmol) a un recipiente de reacción de pared gruesa y se purgó con N₂. Se añadió una disolución de K₂CO₃ 2 M (8,76 ml), seguido de dioxano (67 ml). Se cerró herméticamente el recipiente de reacción y se agitó la mezcla a 105°C durante 18 h. Se enfrió el recipiente de reacción hasta t.a. y se filtró la mezcla sobre Celite, lavando con EtOAc. Se concentró el filtrado para proporcionar un aceite de color oscuro, que se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 30-50%/hexanos para proporcionar 5-(4-(*terc*-butoxicarbonil(3-nitrofenil)amino)piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (2,98 g, 65% de rendimiento) como un aceite naranja.

Preparación de 5-(4-((3-nitrofenil)amino)piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo



15 Se llevó 5-(4-(*terc*-butoxicarbonil(3-nitrofenil)amino)piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (0,40 g, 0,91 mmol) a tolueno (38 ml) y se añadió SiO₂ (9,0 g). Se agitó la mezcla a reflujo durante 20 h. Se enfrió la mezcla hasta t.a. y se filtró sobre Celite, lavando con EtOAc. Se concentró el filtrado para dar un color naranja brillante. Se llevó el sólido a hexanos y se filtró. Luego se lavó el sólido con CH₂Cl₂/hexanos para proporcionar 5-(4-((3-nitrofenil)amino)piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (0,15 g, 49% de rendimiento) como un sólido de color amarillo brillante.

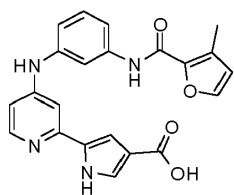
Preparación de 5-(4-((3-aminofenil)amino)piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo



25 Se llevó 5-(4-((3-nitrofenil)amino)piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (1,32 g, 3,9 mmol) a EtOAc/EtOH (1:1; 90 ml) y se purgó con N₂. Se añadió Pd/C (al 10%, 0,145 g) y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de H₂ a t.a. por 18 h. Se filtró la mezcla sobre Celite, lavando con EtOAc/EtOH. Se concentró el filtrado, se llevó a EtOAc y se filtró de nuevo sobre Celite para retirar cualquier cantidad de catalizador residual. Se concentró el filtrado de nuevo y se llevó de vuelta a EtOAc. Se filtró la disolución y se concentró el filtrado para proporcionar un sólido de color tostado. Se lavó el sólido con CH₂Cl₂/hexanos (1:2) y se secó a alto vacío para proporcionar 5-(4-((3-aminofenil)amino)piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (1,15 g, 96% de rendimiento) como un sólido de color tostado.

35 Ejemplo 5

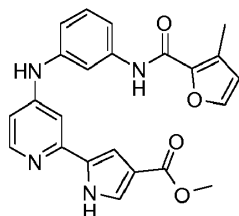
Ácido 5-[4-((3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenil)amino)piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxílico



A una disolución con agitación de 5-[4-({3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenil}amino)piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (10 mg, 0,024 mmol) en una mezcla de disolventes THF/MeOH (5 ml/5 ml) se le añadieron 2 ml de disolución de NaOH 1 M (2 mmol). Se calentó la mezcla en un baño a 60°C durante 16 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 100 ml de agua. Se añadió HCl 2 M hasta pH = 5. Se filtraron los precipitados resultantes, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar ácido 5-[4-({3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenil}amino)piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxílico como un sólido de color marrón claro. Rendimiento: 2 mg.

10 Ejemplo 6

5-[4-({3-[(3-Metil-2-furoil)amino]fenil}amino)piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo



Se agitó una mezcla de ácido 3-metil-2-furoico (22 mg, 0,18 mmol), HATU (73 mg, 0,19 mmol) y *N,N*-diisopropiletamina (45 mg, 0,35 mmol) en DMF anhidra (10 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos, seguido de la adición de 5-[4-((3-aminofenil)amino)piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (50 mg, 0,16 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas y se vertió en 100 ml de agua. Se filtraron los precipitados, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar 5-[4-({3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenil}amino)piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo como un sólido blanquecino. Rendimiento: 10 mg, 15%.

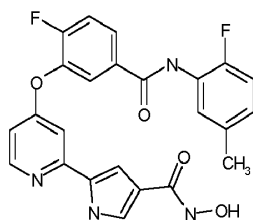
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 13,60 (s. a., 1H), 12,37 (s. a., 1H), 10,14 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,86 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,58 (s. a., 1H), 7,52 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,22 (s. a., 1H), 6,97 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J = 6,2, 2,1$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,32 (s, 3H)

EMBR (ES+): 417 (MH)

EMBR (ES-): 415 (M-H)

30 Ejemplo 7

5-[4-(2-Fluoro-5-[[2-fluoro-5-metilfenil]amino]carbonil]fenoxi)piridin-2-il]-*N*-hidroxi-1H-pirrol-3-carboxamida



Procedimiento similar al del ejemplo 1.

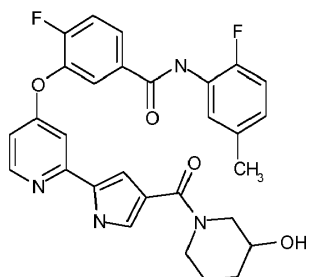
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 11,85 (s. a., 1H), 10,56 (s. a., 1H), 10,12 (s, 1H), 8,66 (s. a., 1H), 8,41 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,63 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,27 (s. a., 1H), 7,10-7,18 (m, 1H), 7,01-7,10 (m, 2H), 6,75-6,85 (m, 1H), 2,26 (s, 3H)

EMBR (ES+): 487 (M+Na $^+$)

EMBR (ES-): 463 (M-H)

Ejemplo 8

4-fluoro-N-(2-fluoro-5-metilfenil)-3-[(2-{4-[(3-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-1H-pirrol-2-il}piridin-4-il)oxi]benzamida



5

Procedimiento similar al del ejemplo 1.

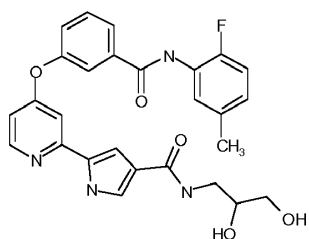
EMBR (ES+): 533 (MH), 555 (M+Na⁺)

10

EMBR (ES-): 531 (M-H)

Ejemplo 9

15 N-(2,3-Dihidroxiopropil)-5-[4-(3-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil)fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxamida



20

Procedimiento similar al del ejemplo 1.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,83 (s. a., 1H), 10,11 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,63 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,39 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,09 a 7,16 (m, 2H), 7,02 a 7,06 (m, 1H), 6,76 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,50-3,56 (m, 1H), 3,25-3,30 (m, 3H), 3,08-3,14 (m, 1H), 2,27 (s, 3H)

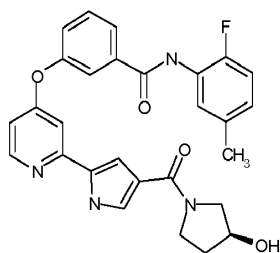
25

EMBR (ES+): 505 (MH), 527 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 503 (M-H)

30 Ejemplo 10

N-(2-Fluoro-5-metilfenil)-3-[(2-{4-[(3-hidroxipirrolidin-1-il)carbonil]-1H-pirrol-2-il}piridin-4-il)oxi]benzamida



35

Se agitó una mezcla de ácido 5-[4-[3-(2-fluoro-5-metil-fenilcarbamoil)-fenoxi]-piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxílico (50 mg, 0,12 mmol), HATU (55 mg, 0,14 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (34 mg, 0,26 mmol) en DMF anhidra (8 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos, seguido de la adición de (S)-3-pirrolidinol (16 mg, 0,18 mmol). Se agitó la mezcla durante otros 10 minutos y se vertió en 100 ml de agua. Se filtraron los precipitados, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar N-(2-fluoro-5-metilfenil)-3-[(2-{4-[(3-hidroxipirrolidin-1-il)carbonil]-1H-pirrol-2-il}piridin-4-il)oxi]benzamida como un sólido blanco. Rendimiento: 40 mg, 69%.

40

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 11,91 (s. a., 1H), 10,12 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32-7,51 (m, 3H), 7,26 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,99-7,20 (m, 3H), 6,73 (dd, 1H), 4,91 (s. a., 1H), 4,30 (s. a., 1H), 3,76 (s. a., 2H), 3,50 (s. a., 2H), 2,28 (s, 3H), 1,86 (s. a., 2H)

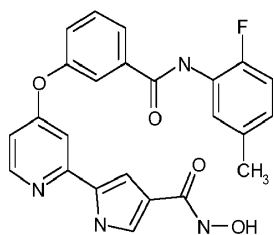
5

EMBR (ES+): 501 (MH), 523 (M+Na $^+$)

EMBR (ES-): 499 (M-H)

10 Ejemplo 11

5-[4-(3-[[[(2-Fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil]feno]xipiridin-2-il]-N-hidroxi-1H-pirrol-3-carboxamida



15

Procedimiento similar al del ejemplo 10.

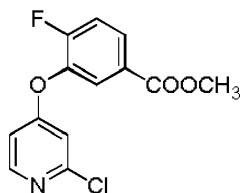
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 11,84 (s. a., 1H), 10,56 (s. a., 1H), 10,10 (s, 1H), 8,65 (s. a., 1H), 8,40 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,76 (s. a., 1H), 7,63 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,31 (s. a., 1H), 7,25 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 10,3, 8,5 Hz, 1H), 7,01-7,07 (m, 2H), 6,75 (dd, J = 5,7, 2,2 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H)

20

EMBR (ES+): 469 (M+Na $^+$)

25 EMBR (ES-): 445 (M-H)

Preparación del éster metílico del ácido 3-(2-cloropiridin-4-iloxi)-4-fluorobenzoico

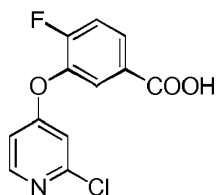


30

Se disolvió éster metílico del ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzoico (1,70 g, 10,0 mmol) en dimetilformamida (9 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60%, 0,48 g, 12 mmol) en porciones a lo largo de 30 min. Se agitó la reacción durante 90 minutos y luego se enfrió en un baño de hielo. Se añadió 2-cloro-4-nitropiridina (1,58 g, 10,0 mmol) en pequeñas porciones a lo largo de 50 min. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 17,5 h. Se añadió agua (200 ml) y se agitó la mezcla hasta que se formó un producto aglutinado de color marrón. Se decantó el agua y se disolvió el residuo en EtOAc (150 ml). Se lavó la disolución con salmuera, se secó (MgSO $_4$), se filtró y se evaporó para dar el éster metílico del ácido 3-(2-cloropiridin-4-iloxi)-4-fluorobenzoico. Rendimiento: 3,10 g.

35

40 Preparación del ácido 3-(2-cloropiridin-4-iloxi)-4-fluorobenzoico

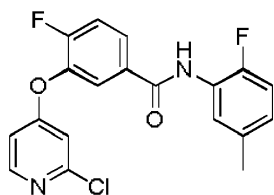


45

Se disolvió éster metílico del ácido 3-(2-cloropiridin-4-iloxi)-4-fluorobenzoico (2,81 g, 10,0 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) y se mezcló con hidróxido de litio 2 M (15 ml, 30 mmol). Se agitó la suspensión durante 5 h. A la reacción se le añadió agua, luego se extrajo con EtOAc. Se trató la fase acuosa con HCl 6 M (5 ml, 30 mmol) y luego se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Se secó (MgSO $_4$) el extracto, se filtró y se evaporó para dar ácido 3-(2-cloropiridin-4-iloxi)-4-

fluorobenzoico. Rendimiento: 2,22 g, 83%.

Preparación de 3-(2-cloropiridin-4-iloxi)-4-fluoro-N-(2-fluoro-5-metilfenil)benzamida



5

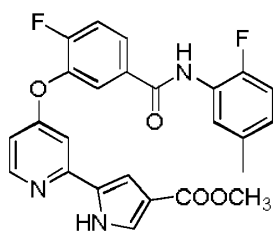
Se calentó una disolución de ácido 3-(2-cloropiridin-4-iloxi)-4-fluorobenzoico (2,22 g, 8,29 mmol), 2-fluoro-5-metilfenilamina (1,56 g, 12,4 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 3,78 g, 9,95 mmol) y N-metilmorfolina (2,00 ml, 18,2 mmol) en dimetilformamida (22 ml) a 90°C durante 2 h. Se evaporó el disolvente a vacío a 50°C. Al residuo se le añadió agua dando como resultado un aceite espeso. Se decantó el agua y se disolvió el aceite en EtOAc y luego se extrajo dos veces con agua, ácido clorhídrico 1 M y salmuera. Se secó (MgSO₄) la fase orgánica, se filtró y se evaporó para dar el producto 6 en bruto (3,37 g). La trituración con diclorometano (25 ml) dio 3-(2-cloropiridin-4-iloxi)-4-fluoro-N-(2-fluoro-5-metilfenil)benzamida como un sólido blanco. Rendimiento: 1,788 g, 58%.

10

15

Ejemplo 12

5-[4-(2-Fluoro-5-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil)fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo



20

Se purgó mezcla de 3-(2-cloropiridin-4-iloxi)-4-fluoro-N-(2-fluoro-5-metilfenil)benzamida (1,217 g, 3,25 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (1,63 g, 6,50 mmol) y carbonato de potasio (0,67 g, 4,87 mmol) en agua (2,5 ml) y dioxano (15 ml) con nitrógeno durante varios minutos. A la mezcla se le añadió tetrakis-trifenilfosfina-paladio (0) (0,18 g, 0,16 mmol). Se cerró herméticamente la reacción bajo nitrógeno y se calentó a 100°C durante 15 h. Se mezcló con diclorometano la reacción enfriada y se filtró a través de Celite. Se evaporó la disolución de color rojo. Se disolvió en diclorometano el aceite resultante, se puso en una columna de gel de sílice (80 g) y se eluyó con hexano/EtOAc (1:1) para proporcionar 5-[4-(2-fluoro-5-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil)fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo como un sólido blanco. Rendimiento: 1,162 g, 77%.

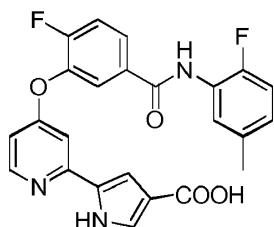
25

30

Ejemplo 13

5-[4-(2-Fluoro-5-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil)fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxílico

35



Procedimiento similar al del ejemplo 12.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 12,03 (s. a., 1H), 11,85 (s. a., 1H), 10,11 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,62 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 7,43 (s. a., 1H), 7,30-7,39 (m, 2H), 7,08-7,19 (m, 2H), 7,04 (s. a., 1H), 6,79 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H)

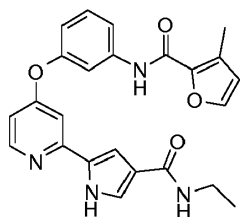
40

45

EMBR (ES-): 448 (M-H)

Ejemplo 14

N-Etil-5-(4-{3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida



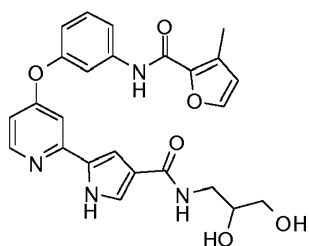
5

Procedimiento similar al del ejemplo 31.

EMBR (ES+): 453 (M+Na⁺)

10 Ejemplo 15

N-(2,3-Dihidroxiopropil)-5-(4-{3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida



15

Procedimiento similar al del ejemplo 31.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,83 (s. a., 1H), 10,21 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,63-7,74 (m, 2H), 7,35-7,48 (m, 2H), 7,23 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,85-6,96 (m, 1H), 6,75 (dd, J = 5,7, 2,2 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,78 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,48-3,61 (m, 1H), 3,24-3,33 (m, 3H), 3,04-3,19 (m, 1H), 2,30 (s, 3H)

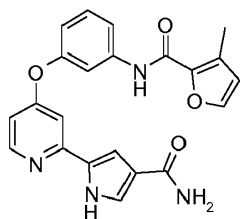
20

EMBR (ES+): 499 (M+Na⁺)

25 EMBR (ES-): 475 (M-H)

Ejemplo 16

30 5-(4-{3-[(3-Metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida



Procedimiento similar al del ejemplo 31.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,83 (s. a., 1H), 10,21 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,65-7,74 (m, 2H), 7,31-7,48 (m, 3H), 7,23 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,07 (s. a., 1H), 6,86-6,95 (m, 1H), 6,75 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 6,57 (s, 1H), 2,30 (s, 3H)

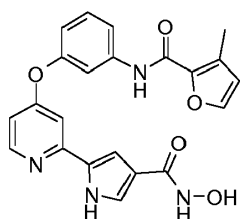
35

EMBR (ES-): 401 (M-H)

40

Ejemplo 17

N-Hidroxi-5-(4-{3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida



Procedimiento similar al del ejemplo 31.

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 11,84 (s. a., 1H), 10,49-10,64 (m, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,60-8,74 (m, 1H), 8,39 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,65-7,81 (m, 3H), 7,41 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,32 (s. a., 1H), 7,23 (s, 1H), 7,02 (s. a., 1H), 6,85-6,94 (m, 1H), 6,69-6,78 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 2,30 (s, 3H)

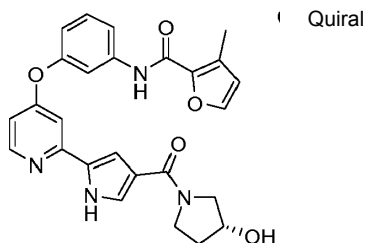
EMBR (ES-): 417 (M-H)

10

Ejemplo 18

N-(3-([2-(4-((3R)-3-Hidroxipirrolidin-1-il)carbonil)-1H-pirrol-2-il]piridin-4-il]oxi)fenil)-3-metil-2-furamida

15



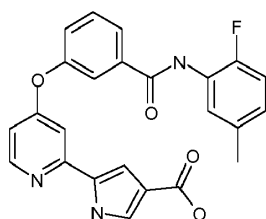
Procedimiento similar al del ejemplo 31.

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 11,90 (s. a., 1H), 10,20 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,64-7,73 (m, 2H), 7,36-7,46 (m, 2H), 7,21-7,30 (m, 1H), 7,03-7,13 (m, 1H), 6,85-6,93 (m, 1H), 6,70 (dd, $J = 5,7, 2,2$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 4,90 (s. a., 1H), 4,30 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,86 (m, 2H)

EMBR (ES-): 471 (M-H)

25 Ejemplo 19

Ácido 5-{4-[3-(2-fluoro-5-metil-fenilcarbamoil)-fenoil]-piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxílico



30

A una disolución con agitación de éster metílico del ácido 5-{4-[3-(2-fluoro-5-metil-fenilcarbamoil)-fenoil]-piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxílico (140 mg, 0,31 mmol) en THF (8 ml) se le añadió disolución de NaOH 5 M (1 ml, 5 mmol). Se calentó la mezcla hasta 70°C durante 3 horas, se enfrió hasta temp. ambiente y se vertió en 100 ml de agua. Se añadió HCl 2 M hasta pH = 4. Se filtraron los precipitados, se lavaron con agua y se secaron para dar ácido 5-{4-[3-(2-fluoro-5-metil-fenilcarbamoil)-fenoil]-piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxílico como un sólido blanco. Rendimiento: 120 mg, 92%.

35

$^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO): 12,03 (s. a., 1H), 11,89 (s. a., 1H), 10,11 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,56-7,71 (m, 1H), 7,30-7,54 (m, 4H), 6,97-7,23 (m, 3H), 6,75 (dd, $J = 5,6, 2,1$ Hz, 1H), 2,28 (s, 3H)

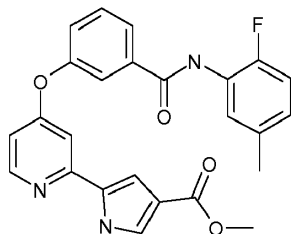
40

EMBR (ES+): 454 (M+Na $^+$)

EMBR (ES-): 430 (M-H)

Ejemplo 20

Éster metílico del ácido 5-{4-[3-(2-fluoro-5-metil-fenilcarbamoil)-fenoxi]-piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxílico



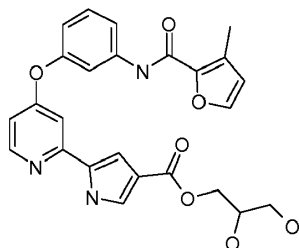
Se añadió una mezcla de 3-(2-bromo-piridin-4-iloxi)-N-(2-fluoro-5-metil-fenil)-benzamida (200 mg, 0,50 mmol), (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (251 mg, 1,0 mmol) y PdCl₂(dppf) · CH₂Cl₂ (10 mg, 0,012 mmol) a un recipiente de reacción de pared gruesa y se purgó con N₂. Se añadió una disolución de Na₂CO₃ 2 M (0,5 ml), seguido de DMSO (8 ml). Se cerró herméticamente el recipiente de reacción y se agitó la mezcla a 95°C durante 16 h. Se enfrió el recipiente de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió la mezcla en 100 ml de agua. Se filtraron los precipitados, se lavaron con agua y se secaron para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 30-40%/hexanos para proporcionar éster metílico del ácido 5-{4-[3-(2-fluoro-5-metil-fenilcarbamoil)-fenoxi]-piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxílico (150 mg, 58% de rendimiento).

¹H-RMN (d₆-DMSO): 12,14 (s. a., 1H), 10,11 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,64 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,41-7,50 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,09-7,21 (m, 2H), 7,06 (dd, J = 5,1, 1,9 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,28 (s, 3H)

EMBR (ES+): 468 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 444 (M-H)

Ejemplo 21

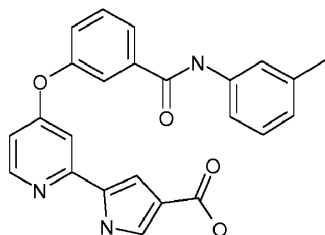


Procedimiento similar al del ejemplo 25.

5-(4-{3-[(3-Metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de 2,3-dihidroxi-propilo

Ejemplo 22

Ácido 5-[4-(3-m-tolilcarbamoil)-fenoxi]-piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxílico



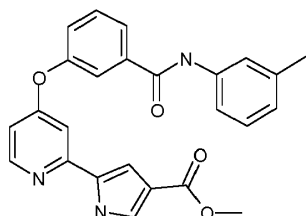
Procedimiento similar al del ejemplo 19.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 12,03 (s. a., 1H), 11,86 (s. a., 1H), 10,19 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50-7,69 (m, 3H), 7,32-7,46 (m, 3H), 7,21 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,91 (d, J = 7,3 Hz, 1H),

6,74 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H)

Ejemplo 23

5 Éster metílico del ácido 5-[4-(3-m-tolilcarbamoil-fenoxi)-piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxílico



Procedimiento similar al del ejemplo 20.

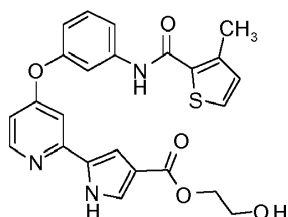
10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 12,14 (s. a., 1H), 10,18 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50-7,68 (m, 3H), 7,38-7,48 (m, 3H), 7,21 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 5,7, 2,2 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,28 (s, 3H)

15 EMBR (ES+): 450 (M+Na $^+$)

EMBR (ES-): 426 (M-H)

Ejemplo 24

20 5-[4-(3-[(3-Metil-2-tienil)carbonil]amino}fenoxi)piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxilato de 2-hidroxietilo



25 Procedimiento similar al del ejemplo 25.

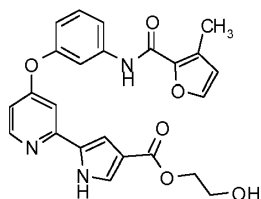
30 $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO): 12,13 (s. a., 1H), 10,13 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,56-7,64 (m, 2H), 7,40-7,52 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,89-6,98 (m, 1H), 6,76 (dd, J = 5,7, 2,2) Hz, 1H), 4,83 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,15 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,64 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H)

EMBR (ES+): 486 (M+Na $^+$)

EMBR (ES-): 462 (M-H)

35 Ejemplo 25

5-(4-{3-[(3-Metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de 2-hidroxietilo



40 Se agitó una mezcla de ácido 5-(4-{3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico (70 mg, 0,17 mmol), etilenglicol (1 ml), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC • HCl, 40 mg, 0,21 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 10 mg, 0,08 mmol) en DMF anhidro (10 ml) a 70°C durante 3 horas y luego a temperatura ambiente durante 16 horas. Se vertió la mezcla en 100 ml de agua. Se añadió disolución saturada de NaHCO $_3$ hasta pH = 9. Se filtraron los precipitados, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar

45 el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH al

3~4%/CHCl₃ para dar 5-(4-{3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de 2-hidroxietilo como un sólido blanco. Rendimiento: 40 mg, 51%.

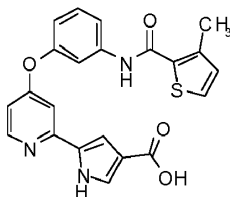
5 ¹H-RMN (d₆-DMSO): 12,13 (s. a., 1H), 10,22 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,36-7,54 (m, 3H), 7,13 (s. a., 1H), 6,86-6,97 (m, 1H), 6,72-6,80 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,83 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,58-3,69 (m, 2H), 2,32 (s, 3H)

EMBR (ES+): 470 (M+Na⁺)

10 EMBR (ES-): 446 (M-H)

Ejemplo 26

15 Ácido 5-[4-(3-[(3-metil-2-tienil)carbonil]amino)fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxílico



Procedimiento similar al del ejemplo 32.

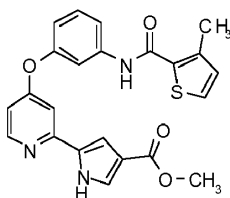
20 ¹H-RMN (d₆-DMSO): 12,04 (s. a., 1H), 11,87 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,42 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,57-7,64 (m, 2H), 7,40-7,49 (m, 2H), 7,38 (dd, J = 3,2, 1,5 Hz, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,03 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,90-6,97 (m, 1H), 6,75 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H)

25 EMBR (ES+): 442 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 418 (M-H)

Ejemplo 27

30 5-[4-(3-[(3-Metil-2-tienil)carbonil]amino)fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo



Procedimiento similar al del ejemplo 33.

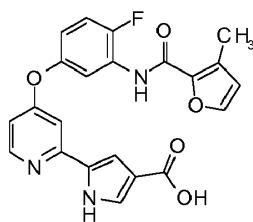
35 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 12,12 (s. a., 1H), 10,10 (s, 1H), 8,35-8,45 (m, 1H), 7,65 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,55-7,60 (m, 2H), 7,37-7,45 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 7,00 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,87-6,93 (m, 1H), 6,73 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,41 (s, 3H)

40 EMBR (ES+): 456 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 432 (M-H)

Ejemplo 28

45 Ácido 5-(4-{4-fluoro-3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico

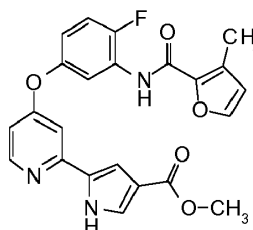


- 5 A una disolución con agitación de 5-(4-(4-fluoro-3-((3-metil-2-furoil)amino)fenoxi)piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (20 mg, 0,046 mmol) en una mezcla de disolventes THF/MeOH (5 ml/5 ml) se le añadieron 3 ml de disolución de NaOH 1 M (3 mmol). Se calentó la mezcla en un baño a 72°C durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 50 ml de agua. Se añadió HCl 2 M hasta pH = 4. Se filtraron los precipitados resultantes, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar ácido 5-(4-(4-fluoro-3-((3-metil-2-furoil)amino)fenoxi)piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico como un sólido de color gris claro. Rendimiento: 19 mg, 100%.

10 EMBR (ES-): 420 (M-H)

Ejemplo 29

- 15 5-(4-(4-Fluoro-3-((3-metil-2-furoil)amino)fenoxi)piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo



Procedimiento similar al del ejemplo 33.

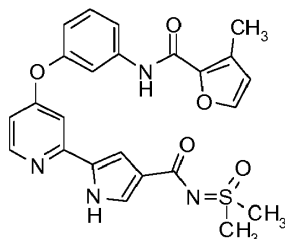
- 20 ¹H-RMN (d₆-DMSO): 12,15 (s. a., 1H), 9,74 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 6,4, 2,9 Hz, 1H), 7,34-7,50 (m, 3H), 7,02-7,18 (m, 2H), 6,75 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,31 (s, 3H)

25 EMBR (ES+): 458 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 434 (M-H)

Ejemplo 30

- 30 N-[Dimetil(oxido)-lambda-4-sulfaniliden]-5-(4-(3-((3-metil-2-furoil)amino)fenoxi)piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida



- 35 Procedimiento similar al del ejemplo 101.

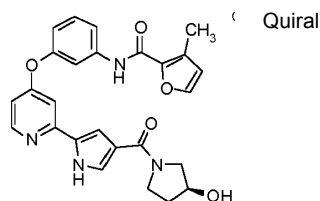
¹H-RMN (d₆-DMSO): 11,83 (s. a., 1H), 10,20 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,65-7,72 (m, 2H), 7,37-7,45 (m, 1H), 7,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 2,9, 1,5 Hz, 1H), 6,96-6,99 (m, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 6,71 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,35 (s, 6H), 2,30 (s, 3H)

40 EMBR (ES+): 501 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 477 (M-H)

Ejemplo 31

N-(3-[[2-(4-[[[(3S)-3-Hidroxipirrolidin-1-il]carbonil]-1H-pirrol-2-il]piridin-4-il]oxi]fenil]-3-metil-2-furamida



- 5 Se agitó una mezcla de ácido 5-(4-{3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico (60 mg, 0,15 mmol), HATU (68 mg), 0,18 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (43 mg, 0,33 mmol) en DMF anhidro (10 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos, seguido de la adición de (S)-3-pirrolidino (16 mg, 0,18 mmol). Se agitó la mezcla durante otros 10 minutos y se vertió en 100 ml de agua. Se añadió gota a gota HCl 2 M hasta pH = 4~5. Se filtraron los precipitados, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar N-(3-[[2-(4-[[[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]carbonil]-1H-pirrol-2-il]piridin-4-il]oxi]fenil]-3-metil-2-furamida como un sólido blanco. Rendimiento: 40 mg, 56%.

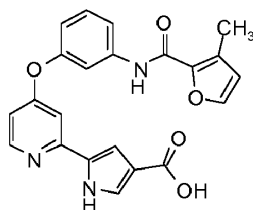
¹H-RMN (d₆-DMSO): 11,95 (s. a., 1H), 10,21 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,64-7,74 (m, 2H), 7,35-7,51 (m, 2H), 7,29 (s. a., 1H), 7,12 (s. a., 1H), 6,90 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 5,7, 2,2 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,20-4,36 (m, 1H), 3,66-3,88 (m, 2H), 3,42-3,60 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,66-2,03 (m, 2H)

15 EMBR (ES+): 495 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 471 (M-H)

20 Ejemplo 32

Ácido 5-(4-{3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico



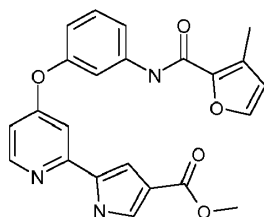
- 25 A una disolución con agitación de 5-(4-{3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (1,30 g, 3,12 mmol) en una mezcla de disolventes THF/MeOH (10 ml/10 ml) se le añadieron 2 ml de disolución de NaOH 5 M (10 mmol). Se calentó la mezcla en un baño a 68°C durante 8 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 200 ml de agua. Se añadió HCl 2 M hasta pH = 3. Se filtraron los precipitados resultantes, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar ácido 5-(4-{3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico como un sólido blanco. Rendimiento: 1,20 g, 95%.

¹H-RMN (d₆-DMSO): 11,98 (s. a., 1H), 10,22 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,61-7,76 (m, 2H), 7,27-7,51 (m, 3H), 7,04 (s. a., 1H), 6,85-6,98 (m, 1H), 6,73 (dd, J = 5,7, 2,2 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H)

35 EMBR (ES-): 402 (M-H)

40 Ejemplo 33

5-(4-{3-[(3-Metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo



- 45 Se agitó una mezcla de ácido 3-metil-2-furoico (490 mg, 3,88 mmol), HATU (1,71 g, 4,5 mmol) y *N,N*-

diisopropiletilamina (1,0 g, 7,8 mmol) en DMF anhidra (10 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos, seguido de la adición de 5-[4-(3-aminofenoxi)piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (1,0 g, 3,24 mmol). Se agitó la mezcla a 50°C durante 2 horas y se vertió en 100 ml de agua. Se añadió gota a gota HCl 2 M hasta pH = 4~5. Se filtraron los precipitados, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar 5-[4-(3-{[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo como un sólido blanco. Rendimiento: 1,30 g, 96%.

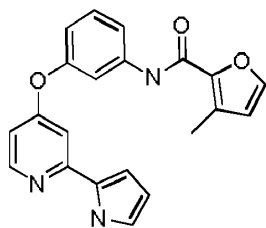
¹H-RMN (d₆-DMSO): 12,15 (s. a., 1H), 10,22 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,68-7,74 (m, 2H), 7,38-7,47 (m, 3H), 7,09-7,14 (m, 1H), 6,88-6,94 (m, 1H), 6,75 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 6,59 (d, J) = 1,5 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,32 (s, 3H)

EMBR (ES+): 440 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 416 (M-H)

Ejemplo 34

3-Metil-N-(3-{[2-(1H-pirrol-2-il)piridin-4-il]oxi}fenil)-2-furamida



Se agitó una mezcla de ácido 3-metil-2-furoico (60 mg, 0,48 mmol), HBTU (198 mg, 0,52 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (129 mg, 1,0 mmol) en DMF anhidra (10 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos, seguido de la adición de 3-{[2-(1H-pirrol-2-il)piridin-4-il]oxi}anilina (100 mg, 0,40 mmol). Se agitó la mezcla a 70°C durante 3 horas y se vertió en 100 ml de agua. Se filtraron los precipitados, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 3-5%/CHCl₃ para dar 3-metil-N-(3-{[2-(1H-pirrol-2-il)piridin-4-il]oxi}fenil)-2-furamida como un sólido blanco. Rendimiento: 52 mg, 36%.

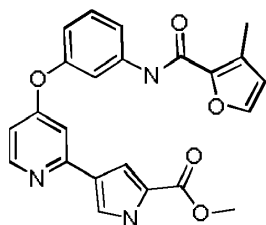
¹H-RMN (d₆-DMSO): 11,46 (s. a., 1H), 10,19 (s, 1H), 8,36 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,64-7,72 (m, 2H), 7,35-7,44 (m, 1H), 7,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,86-6,91 (m, 1H), 6,81-6,86 (m, 1H), 6,68-6,74 (m, 1H), 6,65 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,06-6,13 (m, 1H), 2,30 (s, 3H)

EMBR (ES+): 360 (M+H)

EMBR (ES-): 358 (M-H)

Ejemplo 35

4-(4-{3-{[(3-Metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo



Procedimiento similar al del ejemplo 33.

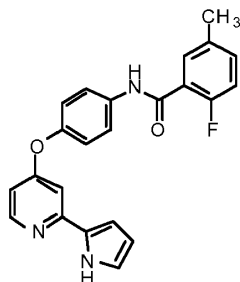
¹H-RMN (d₆-DMSO): 12,18 (s. a., 1H), 10,19 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,59-7,72 (m, 3H), 7,33-7,44 (m, 2H), 7,25-7,32 (m, 1H), 6,83-6,93 (m, 1H), 6,66 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 6,57 (d, J) = 1,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)

EMBR (ES+): 440 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 416 (M-H)

Ejemplo 36

2-Fluoro-5-metil-N-(4-{[2-(1H-pirrol-2-il)piridin-4-il]oxi}fenil)benzamida



5

Procedimiento similar al del ejemplo 37.

¹H-RMN (d₆-DMSO): 11,44 (s. a., 1H), 10,47 (s, 1H), 8,33 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76-7,86 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 6,4, 2,1 Hz, 1H), 7,36 (ddd, J = 7,9, 5,3, 2,1 Hz, 1H), 7,13-7,27 (m, 4H), 6,80-6,87 (m, 1H), 6,66-6,73 (m, 1H), 6,60 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 6,06-6,15 (m, 1H), 2,34 (s, 3H)

10

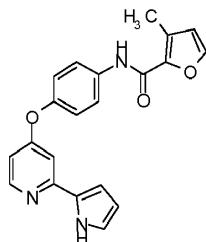
EMBR (ES+): 388 (M+H)

15 EMBR (ES-): 386 (M-H)

Ejemplo 37

3-Metil-N-(4-{[2-(1H-pirrol-2-il)piridin-4-il]oxi}fenil)-2-furamida

20



25

30

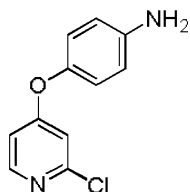
Se agitó una mezcla de ácido 3-metil-2-furoico (70 mg, 0,55 mmol), HATU (243 mg, 0,64 mmol), 2-[4-(4-aminofenoxi)piridin-2-il]-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (160 mg, 0,46 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (148 mg, 1,15 mmol) en DMF anhidro (10 ml) a 45°C durante 2 horas. Se vertió la mezcla en 100 ml de agua. Se filtraron los precipitados, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar el producto en bruto, que se disolvió en 5 ml de cloruro de metileno, seguido de la adición de ácido trifluoroacético (3 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se evaporaron los disolventes a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de fase inversa con un gradiente de acetonitrilo al 10~50%/agua para dar 3-metil-N-(4-{[2-(1H-pirrol-2-il)piridin-4-il]oxi}fenil)-2-furamida como un sólido blanco. Rendimiento: 56 mg, 34%.

EMBR (ES+): 360 (M+H)

EMBR (ES-): 358 (M-H)

35

Preparación de 4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)anilina



40

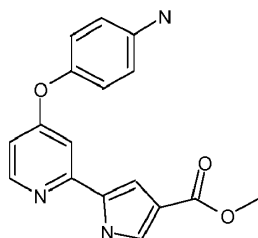
Se purgó con nitrógeno una disolución con agitación de 4-aminofenol (740 mg, 6,8 mmol) en DMSO anhidro (8 ml) y se trató con disolución de KOBu^t 1 M/THF (10 ml, 10 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió 2,4-dicloropiridina (1,0 g, 6,8 mmol) y se calentó la mezcla a 60°C durante 30 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 100 ml de agua. Se filtraron los precipitados

resultantes, se lavaron con agua y se secaron para dar 4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)anilina como un sólido de color marrón claro. Se usó el material para las siguientes reacciones sin purificación adicional. Rendimiento: 1,15 g, 77%.

$^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO): 8,21 (d, 1H), 6,77-6,91 (m, 4H), 6,54-6,68 (m, 2H), 5,16 (s, 2H)

5

Preparación de 5-[4-(4-aminofenoxi)piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo



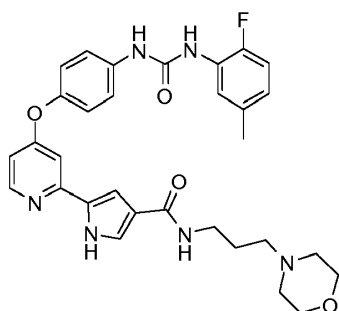
- 10 Se añadió una mezcla de 4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)anilina (2,6 g, 11,78 mmol), (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (6,0 g, 23,90 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2,72 g, 2,35 mmol) a un recipiente de reacción de pared gruesa y se purgó con N_2 . Se añadió una disolución de K_2CO_3 2 M (17,68 ml), seguido de DME (90 ml). Se cerró herméticamente el recipiente de reacción y se agitó la mezcla a 92°C durante 18 h. Se enfrió el recipiente de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró la mezcla sobre Celite, lavando con EtOAc. Se concentró el filtrado para proporcionar un aceite de color oscuro, que se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 40-80%/hexanos para proporcionar 5-[4-(4-aminofenoxi)piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (2,4 g, 65% de rendimiento).

15

Ejemplo 38

20

5-{4-[4-((2-Fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il}-N-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirrol-3-carboxamida



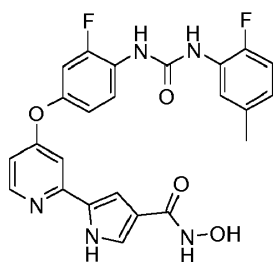
25

Procedimiento similar al del ejemplo 132.

EMBR (ES+): 573 (MH)

30

5-{4-[3-Fluoro-4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il}-N-hidroxi-1H-pirrol-3-carboxamida



35

Procedimiento similar al del ejemplo 132.

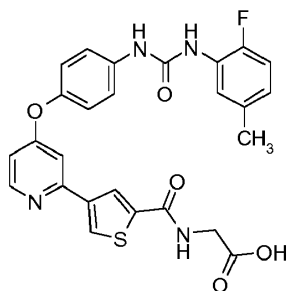
- 40 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 11,82 (s. a., 1H), 10,55 (s. a., 1H), 9,05 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,64 (s. a., 1H), 8,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,23 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,31 (s. a.) ., 1H), 7,26 (dd, J = 11,7, 2,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 11,3, 8,4 Hz, 1H), 6,98-7,05 (m, 2H), 6,76-6,83 (m, 1H),

6,73 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H)

EMBR (ES-): 478 (M-H)

5 Ejemplo 40

Ácido {{{4-{4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenoxi]piridin-2-il}-2-tienil)carbonil]amino}acético



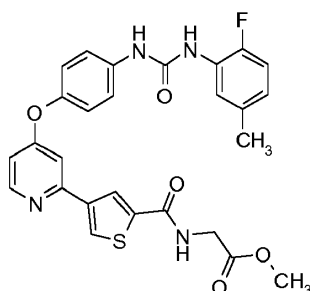
10 A una disolución con agitación de {{{4-{4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenoxi]piridin-2-il}-2-tienil)carbonil]amino}acetato de metilo (60 mg, 0,11 mmol) en una mezcla de disolventes THF/MeOH (5 ml/5 ml) se le añadió 1 ml de disolución de NaOH 1 M (1,0 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se vertió en 100 ml de agua. Se añadió HCl 2 M hasta pH = 3. Se filtraron los precipitados resultantes, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar ácido {{{4-{4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenoxi]piridin-2-il}-2-tienil)carbonil]amino}acético como un sólido blanco. Rendimiento: 50 mg, 86%.

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 12,61 (s. a., 1H), 9,15 (s, 1H), 8,98 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,43-8,48 (m, 2H), 8,40 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,40 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,12-7,19 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 11,3, 8,4 Hz, 1H), 6,73-6,81 (m, 2H), 3,88 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H)

EMBR (ES-): 519 (M-H)

25 Ejemplo 41

{{{4-{4-[4-(((2-Fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenoxi]piridin-2-il}-2-tienil)carbonil]amino}acetato de metilo



30 Se agitó una mezcla de ácido 4-{4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenoxi]piridin-2-il}tiofeno-2-carboxílico (100 mg, 0,22 mmol), HATU (100 mg, 0,26 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (85 mg, 0,66 mmol) en DMF anhidra (10 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos, seguido de la adición de clorhidrato de éster metílico de glicina (41 mg, 0,33 mmol). Se agitó la mezcla durante otros 10 minutos y se vertió en 100 ml de agua. Se añadió gota a gota HCl 2 M hasta pH = 4~5. Se filtraron los precipitados, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar {{{4-{4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenoxi]piridin-2-il}-2-tienil)carbonil]amino}acetato de metilo como un sólido blanco. Rendimiento: 90 mg, 78%.

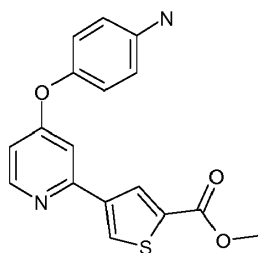
35 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,17 (s, 1H), 9,10 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,44-8,49 (m, 2H), 8,37-8,42 (m, 2H), 7,92-7,98 (m, 1H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (dd, J = 11,3, 8,4 Hz, 1H), 6,75-6,84 (m, 2H), 3,98 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,25 (s, 3H)

EMBR (ES+): 557 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 533 (M-H)

45

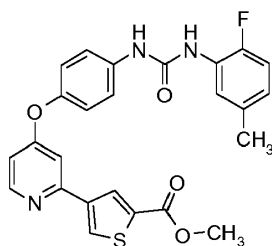
Preparación de 4-(4-(4-aminofenoxi)piridin-2-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo



Se añadió una mezcla de 4-(4-aminofenoxy)-2-cloropiridina (5,0 g, 22,66 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (9,73 g, 36,25 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (5,24 g, 4,53 mmol) a un recipiente de reacción de pared gruesa y se purgó con N₂. Se añadió una disolución de K₂CO₃ 2 M (17,0 ml), seguido de dioxano (120 ml). Se cerró herméticamente el recipiente de reacción y se agitó la mezcla a 92°C durante 18 h. Se enfrió el recipiente de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró la mezcla sobre Celite, lavando con EtOAc. Se concentró el filtrado y se purificó el aceite de color oscuro resultante mediante cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc al 40-60%/hexanos para proporcionar 4-(4-(4-aminofenoxy)piridin-2-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (6,1 g, 82% de rendimiento).

Ejemplo 42

4-{4-[4-(((2-Fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenoxy]piridin-2-il}tiofeno-2-carboxilato de metilo



A una disolución con agitación de 4-[4-(4-aminofenoxy)piridin-2-il]tiofeno-2-carboxilato de metilo (500 mg, 1,53 mmol) en THF anhidro (10 ml) se le añadió isocianato de 2-fluoro-5-metil-fenilo (255 mg, 1,68 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora y se vertió en 200 ml de agua. Se filtraron los precipitados resultantes, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 3-5%/CHCl₃ para dar 4-{4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenoxy]piridin-2-il}tiofeno-2-carboxilato de metilo como un sólido blanquecino. Rendimiento: 560 mg, 76%.

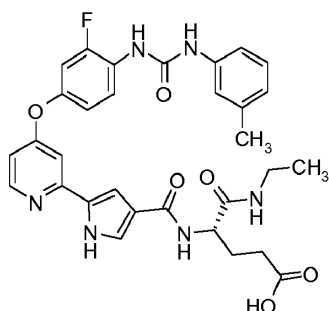
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,14 (s, 1H), 8,51 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,41-8,47 (m, 2H), 8,33 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,48-7,57 (m, 3H), 7,13 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,08 (dd, J = 11,4, 8,5 Hz, 1H), 6,76-6,81 (m, 1H), 6,74 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,25 (s, 3H)

EMBR (ES+): 500 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 476 (M-H)

Ejemplo 43

Ácido (4S)-5-(etilamino)-4-[[5-[4-[3-fluoro-4-(((3-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenoxy]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-il]carbonil]amino]-5-oxopentanoico



Quiral

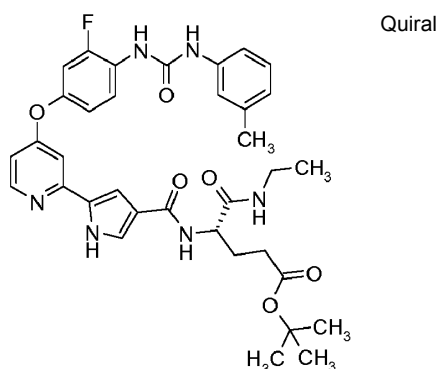
A una disolución con agitación de (4S)-5-(etilamino)-4-[[5-{4-[3-fluoro-4-[[[(3-metilfenil)amino]carbonil]amino]fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino]-5-oxopentanoato de *terc*-butilo (30 mg, 0,046 mmol) en 5 ml de cloruro de metileno, se le añadieron 2 ml de TFA. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el residuo en MeOH (3 ml), que se añadió gota a gota en 100 ml de agua con agitación vigorosa. Se filtraron los precipitados, se lavaron con agua y se secaron para dar ácido (4S)-5-(etilamino)-4-[[5-{4-[3-fluoro-4-[[[(3-metilfenil)amino]carbonil]amino]fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino]-5-oxopentanoico como un sólido blanco. Rendimiento: 20 mg, 74%.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 12,04 (s. a., 1H), 11,86 (s. a., 1H), 8,97 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,20 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (s. a., 1H), 7,12-7,29 (m, 5H), 6,99-7,04 (m, 1H), 6,79 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,31 (td, J = 8,6, 5,4 Hz, 1H), 2,97-3,11 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,17-2,25 (m, 2H), 1,87-1,98 (m, 1H), 1,74-1,84 (m, 1H), 0,97 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

EMBR (ES-): 601 (M-H)

Ejemplo 44

(4S)-5-(Etilamino)-4-[[5-{4-[3-fluoro-4-[[[(3-metilfenil)amino]carbonil]amino]fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino]-5-oxopentanoato de *terc*-butilo



Se agitó una mezcla de ácido (2S)-5-*terc*-butoxi-2-[[5-{4-[3-fluoro-4-[[[(3-metilfenil)amino]carbonil]amino]fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino]-5-oxopentanoico (80 mg, 0,13 mmol), HATU (57 mg, 0,15 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (49 mg, 0,38 mmol) en DMF anhidra (8 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos, seguido de la adición de etilamina 2 M en disolución de THF (0,1 ml, 0,2 mmol). Se agitó la mezcla durante otros 10 minutos y se vertió en 100 ml de agua. Se añadió gota a gota HCl 2 M hasta pH = 5. Se filtraron los precipitados, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 4~5%/CHCl₃ para dar (4S)-5-(etilamino)-4-[[5-{4-[3-fluoro-4-[[[(3-metilfenil)amino]carbonil]amino]fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino]-5-oxopentanoato de *terc*-butilo como un sólido blanco. Rendimiento: 40 mg, 48%.

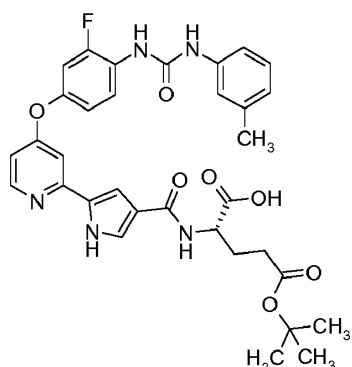
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,83 (s. a., 1H), 8,95 (s, 1H), 8,56 (s. a., 1H), 8,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,20 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,23-7,30 (m, 2H), 7,18-7,23 (m, 2H), 7,12-7,18 (m, 2H), 6,98-7,04 (m, 1H), 6,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 4,27-4,35 (m, 1H), 3,01-3,08 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,17-2,23 (m, 2H), 1,87-1,95 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

EMBR (ES+): 681 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 657 (M-H)

Ejemplo 45

Ácido (2S)-5-*terc*-butoxi-2-[[5-{4-[3-fluoro-4-[[[(3-metilfenil)amino]carbonil]amino]fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino]-5-oxopentanoico



Quiral

A una disolución con agitación de (S)-2-((5-(4-(3-fluoro-4-(((3-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenoxi)piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino}pentanodioato de 1-metilo y 5-*terc*-butilo (120 mg, 0,19 mmol) en una mezcla de disolventes THF/MeOH (5 ml/5 ml) se le añadió 1 ml de disolución de NaOH 1 M (1 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y se vertió en 100 ml de agua. Se añadió gota a gota HCl 2 M hasta pH = 4. Se filtraron los precipitados resultantes, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar ácido (2S)-5-*terc*-butoxi-2-((5-(4-(3-fluoro-4-(((3-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenoxi)piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino}-5-oxopentanoico como un sólido blanco. Rendimiento: 100 mg, 85%.

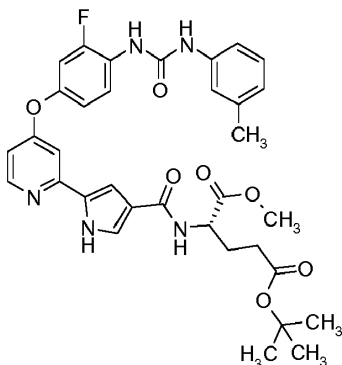
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 12,49 (s. a., 1H), 11,84 (s. a., 1H), 8,98 (s, 1H), 8,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,20 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,89 (s. a., 1H), 7,42 (s. a., 1H), 7,28 (s, 1H), 7,25 (dd, J = 11,7, 2,6 Hz, 1H), 7,20-7,23 (m, 2H), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 9,0, 1,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 4,23-4,34 (m, 1H), 2,23-2,28 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,95-2,03 (m, 1H), 1,80-1,88 (m, 1H), 1,35 (s, 9H)

EMBR (ES+): 654 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 630 (M-H)

Ejemplo 46

2-((5-(4-(3-Fluoro-4-(((3-metilfenil)amino)carbonil]amino)fenoxi)piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino}pentanodioato de (S)-5-*terc*-butilo y 1-metilo



Se agitó una mezcla de ácido 5-(4-(3-fluoro-4-(((3-metilfenil)amino)carbonil]amino)fenoxi)piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico (500 mg, 1,1 mmol), HATU (500 mg, 1,32 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (426 mg, 3,3 mmol) en DMF anhidra (8 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos, seguido de la adición de clorhidrato de éster 5-*terc*-butílico y 1-metílico del ácido L-glutámico (334 mg, 1,32 mmol). Se agitó la mezcla durante otros 10 minutos y se vertió en 200 ml de agua. Se añadió gota a gota HCl 2 M hasta pH = 5. Se filtraron los precipitados, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 3~5%/CHCl₃ para dar 2-((5-(4-(3-fluoro-4-(((3-metilfenil)amino)carbonil]amino)fenoxi)piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino}pentanodioato de (S)-5-*terc*-butilo y 1-metilo como un sólido blanquecino. Rendimiento: 380 mg, 52%.

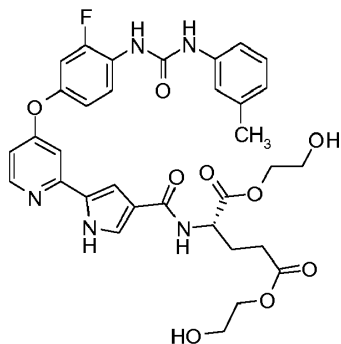
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 11,87 (s. a., 1H), 8,96 (s, 1H), 8,56 (s. a., 1H), 8,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,20 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,44 (s. a., 1H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,18-7,23 (m, 2H), 7,11-7,17 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,70-6,76 (m, 1H), 4,32-4,41 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,23-2,31 (m, 5H), 1,93-2,03 (m, 1H), 1,81-1,91 (m, 1H), 1,35 (s, 9H)

EMBR (ES+): 646 (MH), 668 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 644 (M-H)

5 Ejemplo 47

2-[[[5-{4-[3-Fluoro-4-((3-metilfenil)amino)carbonil]amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-il]carbonil]amino}pentanodioato de bis(2-hidroxi)etilo



10

EMBR (ES+): 686 (M+Na⁺)

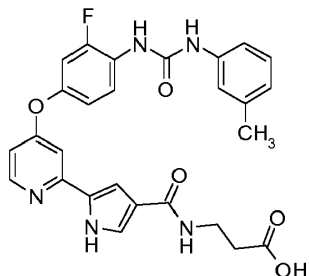
EMBR (ES-): 662 (M-H), 561

15

Ejemplo 48

Ácido 3-[[[5-{4-[3-fluoro-4-((3-metilfenil)amino)carbonil]amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-il]carbonil]amino}propanoico

20



Procedimiento similar al del ejemplo 132.

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,90 (s. a., 1H), 8,99 (s, 1H), 8,59 (s. a., 1H), 8,40 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,22 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,90-7,96 (m, 1H), 7,40 (s. a., 1H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,21 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,32-3,37 (m, 2H), 2,43 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H)

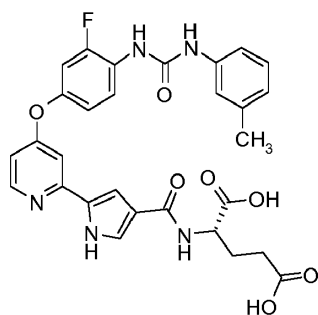
EMBR (ES-): 516 (M-H)

30

Ejemplo 49

Ácido 2-[[[5-{4-[3-fluoro-4-((3-metilfenil)amino)carbonil]amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-il]carbonil]amino}pentanodioico

35



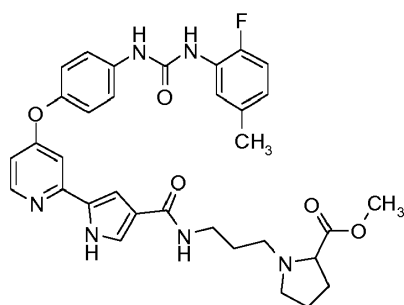
5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 12,43 (s. a., 2H), 11,89 (s. a., 1H), 8,97 (s. a., 1H), 8,57 (s. a., 1H), 8,39 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,20 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (s. a., 1H), 7,11-7,31 (m, 4H), 7,02 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,75 (s. a., 1H), 4,32 (s. a., 1H), 2,30 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,86 (m, 2H)

EMBR (ES-): 574 (M-H)

Ejemplo 50

10

1-(3-[[5-[4-[4-((2-Fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino)fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-il]carbonil]amino)propil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo



15

Procedimiento similar al del ejemplo 132.

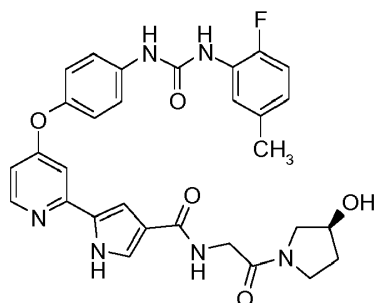
EMBR (ES+): 615 (MH), 637 (M+Na $^+$)

20

EMBR (ES-): 613 (M-H)

Ejemplo 51

25 5-[4-[4-((2-Fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino)fenoxi]piridin-2-il]-N-{2-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-1H-pirrol-3-carboxamida



Quiral

Procedimiento similar al del ejemplo 132.

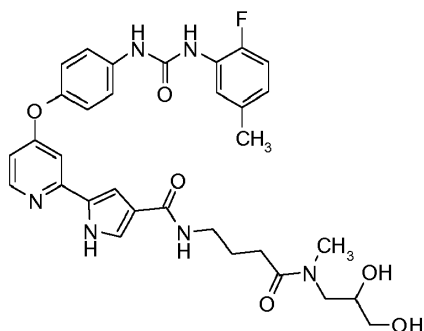
30 EMBR (ES+): 573 (MH), 595 (M+Na $^+$)

EMBR (ES-): 571 (M-H)

Ejemplo 52

35

N-{4-[(2,3-Dihidroxiopropil)(metil)amino]-4-oxobutil}-5-{4-[4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxamida



5 Procedimiento similar al del ejemplo 61.

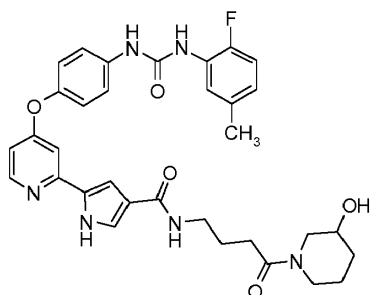
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,70-11,82 (m, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,93-7,98 (m, 1H), 7,85 (dt, J = 14,5, 5,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,34 (s. a., 1H), 7,10-7,15 (m, 3H), 7,08 (dd, J = 11,2, 8,5 Hz, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 6,73-6,82 (m, 1H), 6,67 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,60-4,69 (m, 1H), 4,46 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,55-3,65 (m, 2H), 3,20-3,27 (m, 2H), 3,10-3,19 (m, 2H), 2,96 (s, 1H), 2,79 (s, 2H), 2,27-2,35 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,62-1,72 (m, 2H)

15 EMBR (ES+): 619 (MH), 641 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 617 (M-H)

Ejemplo 53

20 5-{4-[4-((2-Fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il}-N-[4-(3-hidroxipiperidin-1-il)-4-oxobutil]-1H-pirrol-3-carboxamida



25 Procedimiento similar al del ejemplo 61.

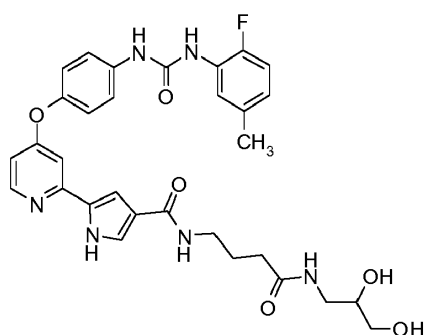
EMBR (ES+): 637 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 613 (M-H)

30 Ejemplo 54

N-{4-[(2,3-Dihidroxiopropil)amino]-4-oxobutil}-5-{4-[4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxamida

35



Procedimiento similar al del ejemplo 61.

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 11,77 (s. a., 1H), 9,14 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 7,9, 2,1$ Hz, 1H), 7,84 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,77 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,51-7,57 (m, 2H), 7,33 (dd, $J = 3,1, 1,6$ Hz, 1H), 7,11-7,16 (m, 3H), 7,08 (dd, $J = 11,3, 8,4$ Hz, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 6,75-6,82 (m, 1H), 6,68 (dd, $J = 5,7, 2,5$ Hz, 1H), 4,68 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,46 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 3,41-3,47 (m, 1H), 3,20-3,26 (m, 2H), 3,09-3,19 (m, 3H), 2,90-2,97 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,10 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,66 (quin, $J = 7,3$ Hz, 2H)

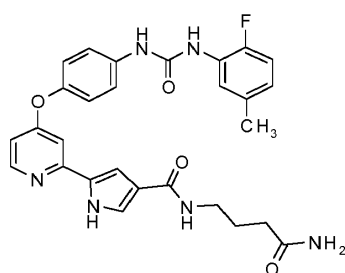
10

EMBR (ES+): 605 (MH), 627 (M+Na $^+$)

EMBR (ES-): 603 (M-H)

15 Ejemplo 55

N-(4-Amino-4-oxobutil)-5-{4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxamida



20

Procedimiento similar al del ejemplo 61.

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 11,92 (s. a., 1H), 9,20 (s. a., 1H), 8,48 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J = 7,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,89 (s. a., 1H), 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,42 (s. a., 1H), 7,18-7,28 (m, 2H), 7,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,08 (dd, $J = 11,4, 8,5$ Hz, 1H), 6,78 (ddd, $J = 7,5, 5,0, 2,2$ Hz, 2H), 6,68 (s. a., 1H), 3,14 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,66 (quin, $J = 7,3$ Hz, 2H)

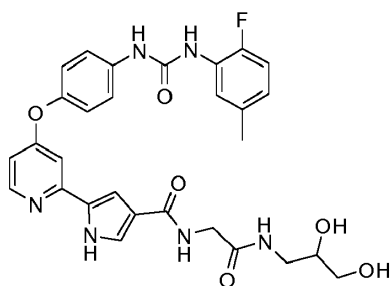
30

EMBR (ES+): 553 (M+Na $^+$)

EMBR (ES-): 529 (M-H)

Ejemplo 56

35 N-{2-[(2,3-Dihidroxi)propil]amino}-2-oxoetil)-5-{4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxamida



Procedimiento similar al del ejemplo 132.

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 11,83 (s. a., 1H), 9,15 (s, 1H), 8,46 (s. a., 1H), 8,36 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,14 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,67 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,38 (s. a., 1H), 7,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 3H), 7,03-7,11 (m, 2H), 6,75-6,82 (m, 1H), 6,69 (dd, $J = 5,6, 2,3$ Hz, 1H), 4,70 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,47 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,76 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,45 (dq, $J = 11,2, 5,5$ Hz, 1H), 3,16-3,27 (m, 3H), 2,93-3,00 (m, 1H), 2,25 (s, 3H)

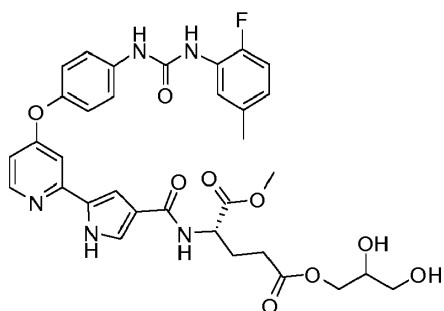
10 EMBR (ES+): 577 (MH), 599 (M+Na $^+$)

EMBR (ES-): 575 (M-H)

Ejemplo 57

15

1-Metil-2-[[5-[4-[4-[[2-fluoro-5-metilfenil]amino]carbonil]amino]fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-il]carbonil]amino]pentanodioato de 5-(2,3-dihidroxi)propilo



20

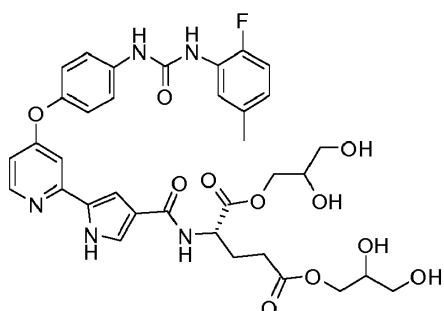
Procedimiento similar al del ejemplo 58.

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 11,86 (s. a., 1H), 9,14 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,08-8,17 (m, 1H), 7,96 (dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,43 (s. a., 1H), 7,04-7,21 (m, 4H), 6,78 (dt, $J = 5,7, 2,7$ Hz, 1H), 6,68 (dd, $J = 5,6, 2,3$ Hz, 1H), 4,83 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,58 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,36-4,45 (m, 1H), 3,95-4,06 (m, 2H), 3,88 (dd, $J = 11,0, 6,6$ Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,28-3,35 (m, 2H), 2,40 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,99-2,10 (m, 1H), 1,88-1,95 (m, 1H), 1,15 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H)

30 EMBR (ES+): 664 (MH), 686 (M+Na $^+$)

Ejemplo 58

35 2-[[5-[4-[4-[[2-Fluoro-5-metilfenil]amino]carbonil]amino]fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-il]carbonil]amino]pentanodioato de bis(2,3-dihidroxi)propilo



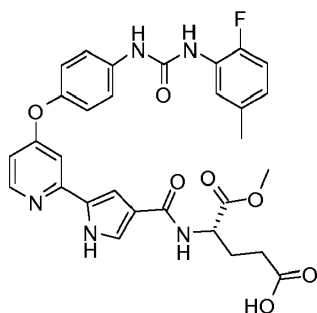
5 Se agitó una mezcla de ácido 2-[[[5-[4-[4-[[[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil]amino]fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-il]carbonil]amino]pentanodioico (60 mg, 0,10 mmol), glicerol (0,5 ml), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC • HCl, 37 mg, 0,19 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 5 mg, 0,04 mmol) en THF anhidro (10 ml) a 60°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH al 10~15%/CHCl₃ para dar 2-[[[5-[4-[4-[[[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil]amino]fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-il]carbonil]amino]pentanodioato de bis(2,3-dihidroxipropilo) como un aceite incoloro. Rendimiento: 40 mg, 53%.

10 EMBR (ES+): 746 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 722 (M-H)

Ejemplo 59

15 Ácido 4-[[[5-[4-[4-[[[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil]amino]fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-il]carbonil]amino]-5-metoxi-5-oxopentanoico



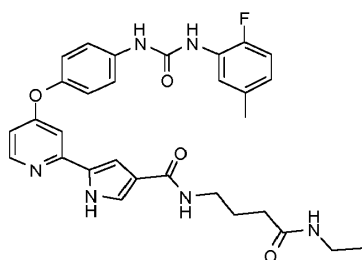
20 Procedimiento similar al del ejemplo 132.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,98 (s. a., 1H), 9,19 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,53-7,57 (m, 2H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,24 (s. a., 1H), 7,19 (S. a., 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (dd, J = 11,3, 8,4 Hz, 1H), 6,72-6,81 (m, 2H), 4,38 (ddd, J = 9,5), 7,5, 5,3 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,31 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,95-2,05 (m, 1H), 1,82-1,93 (m, J = 14,0, 9,6, 7,0, 7,0 Hz, 1H)

EMBR (ES-): 588 (M-H)

30 Ejemplo 60

N-[4-(Etilamino)-4-oxobutil]-5-[4-[4-[[[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil]amino]fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxamida



35 Procedimiento similar al del ejemplo 61.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,96 (s. a., 1H), 9,20 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,89 (s. a., 1H), 7,76 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,53-7,58 (m, 2H), 7,44 (s. a., 1H), 7,23 (s. a., 1H), 7,13-7,19 (m, 3H), 7,08 (dd, J = 11,3, 8,4 Hz, 1H), 6,75-6,84 (m, 2H), 3,11-3,17 (m, 2H), 3,01 (qd, J = 7,2, 5,6 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,05 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,66 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 0,96 (t, J) = 7,2 Hz, 3H)

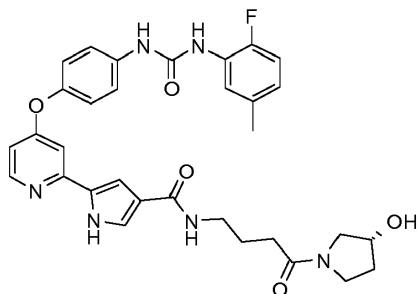
EMBR (ES+): 559 (MH), 581 (M+Na⁺)

45 EMBR (ES-): 557 (M-H)

Ejemplo 61

5- $\{4-[4-((2\text{-Fluoro-5-metilfenil)amino}]\text{carbonil}]\text{amino}]\text{fenoxi}]\text{piridin-2-il}\}$ -N-[4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-4-oxobutil]-1H-pirrol-3-carboxamida

5



Se agitó una mezcla de ácido 4- $\{[(5-[4-[4-((2\text{-fluoro-5-metilfenil)amino}]\text{carbonil}]\text{amino}]\text{fenoxi}]\text{piridin-2-il})-1\text{H-pirrol-3-il}]\text{carbonil}]\text{amino}\}$ butanoico (60 mg, 0,11 mmol), HATU (50 mg, 0,13 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (43 mg, 0,33 mmol) en DMF anhidro (8 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos, seguido de la adición de (*R*)-3-pirrolidino (14 mg, 0,16 mmol). Se agitó la mezcla durante otros 10 minutos y se vertió en 100 ml de agua. Se añadió gota a gota HCl 2 M hasta pH = 4~5. Se filtraron los precipitados, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar 5- $\{4-[4-((2\text{-fluoro-5-metilfenil)amino}]\text{carbonil}]\text{amino}]\text{fenoxi}]\text{piridin-2-il}\}$ -N-[4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-4-oxobutil]-1H-pirrol-3-carboxamida como un sólido blanco. Rendimiento: 40 mg, 59%.

10

15

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 11,97 (s. a., 1H), 9,31 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,54-7,59 (m, 2H), 7,42-7,48 (m, 1H), 7,24 (s. a., 1H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,05-7,10 (m, 1H), 6,78 (ddd, J = 7,5, 5,0, 2,2 Hz, 2H), 4,24-4,28 (m, 0H), 4,16-4,21 (m, 1H), 3,40-3,48 (m, 2H), 3,35 (ddd, J = 11,6, 8,4, 3,5 Hz, 1H), 3,25-3,30 (m, 1H), 3,14-3,25 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,23-2,27 (m, 1H), 2,20 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 1,84-1,92 (m, 1H), 1,75-1,82 (m, 1H), 1,65-1,73 (m, 2H)

20

EMBR (ES+): 601 (MH), 623 (M+Na $^+$)

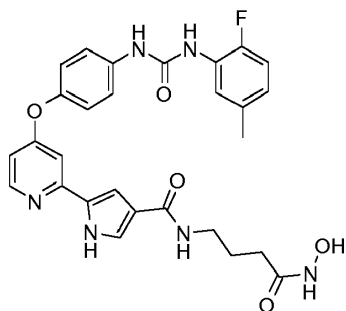
EMBR (ES-): 599 (M-H)

25

Ejemplo 62

5- $\{4-[4-((2\text{-Fluoro-5-metilfenil)amino}]\text{carbonil}]\text{amino}]\text{fenoxi}]\text{piridin-2-il}\}$ -N-[4-(hidroxiamino)-4-oxobutil]-1H-pirrol-3-carboxamida

30



Procedimiento similar al del ejemplo 61.

35

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 11,92 (s. a., 1H), 10,33 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,47 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,87-7,92 (m, 1H), 7,51-7,58 (m, 2H), 7,38-7,46 (m, 1H), 7,21 (s. a., 1H), 7,11-7,18 (m, 3H), 7,05-7,11 (m, 1H), 6,72-6,82 (m, 2H), 3,14 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,66 (quin, J = 7,3 Hz, 2H)

40

EMBR (ES+): 547 (MH), 569 (M+Na $^+$)

EMBR (ES-): 545 (M-H)

Ejemplo 63

45

Ácido 2- $\{[(5-[4-[4-((2\text{-fluoro-5-metilfenil)amino}]\text{carbonil}]\text{amino}]\text{fenoxi}]\text{piridin-2-il})-1\text{H-pirrol-3-}$

Procedimiento similar al del ejemplo 132.

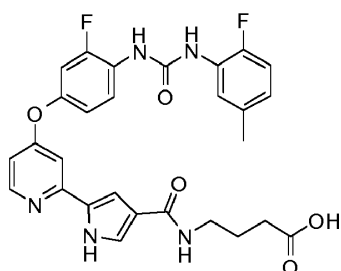
5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 12,47 (s. a., 1H), 11,85-12,01 (m, 1H), 9,05 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,94 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,22 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 7,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,41 (s. a., 1H), 7,21-7,32 (m, 2H), 7,06-7,14 (m, 2H), 7,01 (dd, $J = 9,0, 1,6$ Hz, 1H), 6,79 (ddd, $J = 7,6, 5,1, 1,9$ Hz, 1H), 6,65-6,76 (m, 1H), 2,97-3,93 (m, 5H), 2,25 (s, 3H), 1,93-2,19 (m, 2H)

10 EMBR (ES+): 562 (MH), 584 (M+Na $^+$)

EMBR (ES-): 560 (M-H)

Ejemplo 66

15 Ácido 4-[[[5-[4-[3-Fluoro-4-[[[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil]amino]fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-il]carbonil]amino]butanoico



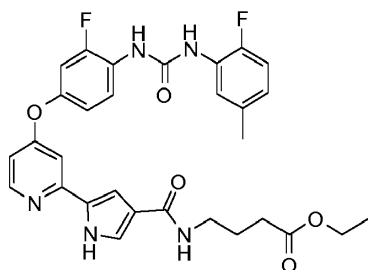
20 A una disolución con agitación de 4-[[[5-[4-[3-fluoro-4-[[[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil]amino]fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-il]carbonil]amino]butanoato de etilo (45 mg, 0,078 mmol) en 10 ml de THF se le añadieron 3 ml de NaOH 1 M (3,0 mmol). Se calentó la mezcla a 60°C durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 100 ml de agua. Se añadió HCl 2 M hasta pH = 5. Se filtraron los precipitados, se lavaron con agua y se secaron para dar ácido 4-[[[5-[4-[3-fluoro-4-[[[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil]amino]fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-il]carbonil]amino]butanoico como un sólido gris. Rendimiento: 40 mg, 93%.

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 11,99 (s. a., 1H), 11,82 (s. a., 1H), 9,06 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,94 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,23 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 7,9, 2,1$ Hz, 1H), 7,85 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,37 (s. a., 1H), 7,27 (dd, $J = 11,7, 2,6$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (dd, $J = 11,3, 8,4$ Hz, 2H), 7,02 (dd, $J = 8,9, 1,6$ Hz, 1H), 6,77-6,82 (m, 1H), 6,73-6,77 (m, 1H), 3,16 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,22 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,67 (quin, $J = 7,2$ Hz, 2H)

EMBR (ES-): 548 (M-H)

Ejemplo 67

35 4-[[[5-[4-[3-Fluoro-4-[[[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil]amino]fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-il]carbonil]amino]butanoato de etilo



40 Procedimiento similar al del ejemplo 132.

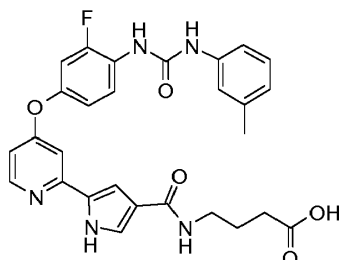
45 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 11,99 (s. a., 1H), 9,09 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,96 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 8,26 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 7,8, 2,2$ Hz, 1H), 7,86-7,94 (m, 1H), 7,46 (s. a., 1H), 7,25-7,34 (m, 2H), 7,22 (s. a., 1H), 7,09 (dd, $J = 11,3, 8,4$ Hz, 1H), 7,02-7,07 (m, 1H), 6,87 (s. a., 1H), 6,76-6,82 (m, 1H), 4,01 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,13-3,21 (m, 2H), 2,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,70 (quin, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,14 (t, $J = 7,04$ Hz, 3H)

EMBR (ES+): 578 (MH), 600 (M+Na $^+$)

EMBR (ES-): 576 (M-H)

Ejemplo 68

5 Ácido 4-[[[5-[4-[3-fluoro-4-[[[(3-metilfenil)amino]carbonil]amino]fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-il]carbonil]amino]butanoico



10 Procedimiento similar al del ejemplo 66.

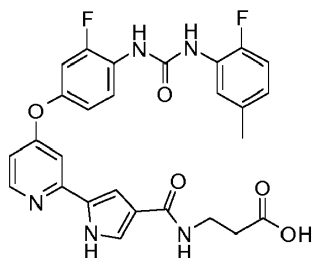
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 12,00 (s. a., 1H), 11,82 (s. a., 1H), 8,97 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,21 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,37 (s. a., 1H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,10 (s. a., 1H), 7,02 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,75 (s. a., 1H), 3,16 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,22 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,67 (quin, J = 7,2 Hz, 2H)

EMBR (ES+): 532 (MH), 554 (M+Na⁺)

20 EMBR (ES-): 530 (M-H)

Ejemplo 69

25 Ácido 3-[[[5-[4-[3-fluoro-4-[[[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil]amino]fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-il]carbonil]amino]propanoico



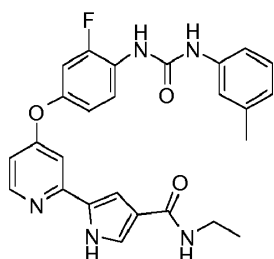
30 Procedimiento similar al del ejemplo 66.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,93 (s. a., 2H), 9,08 (s. a., 1H), 8,96 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,25 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,94 (s. a., 1H), 7,43 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,24 (s. a., 1H), 7,17 (s. a., 1H), 7,09 (dd, J = 11,3, 8,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,83 (s. a., 1H), 6,76-6,81 (m, 1H), 3,33-3,38 (m, 2H), 2,44 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H)

35 EMBR (ES-): 534 (M-H)

Ejemplo 70

40 N-Etil-5-[4-[3-fluoro-4-[[[(3-metilfenil)amino]carbonil]amino]fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxamida



Procedimiento similar al del ejemplo 132.

- 5 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,98 (s. a., 1H), 9,11 (s, 1H), 8,67 (s. a., 1H), 8,41 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,23 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,44 (s. a., 1H), 7,25-7,32 (m, 3H), 7,18-7,25 (m, 2H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,04 (dd, J = 9,0,1,6 Hz, 1H), 6,85 (s. a., 1H), 6,79 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,15-3,22 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

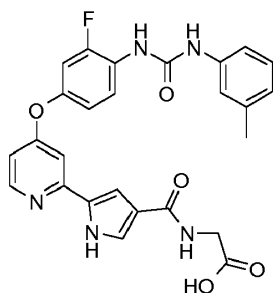
EMBR (ES+): 474 (MH), 496 (M+Na⁺)

10

EMBR (ES-): 472 (M-H)

Ejemplo 71

- 15 Ácido {[[(5-{4-[3-fluoro-4-((3-metilfenil)amino)carbonil]amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino}acético



Procedimiento similar al del ejemplo 66.

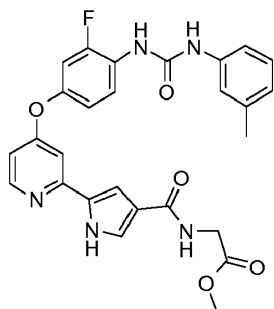
- 20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,84 (s. a., 1H), 9,23 (s, 1H), 8,73 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,18 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 8,12 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 2,9, 1,8 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,19 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,08-7,11 (m, 1H), 7,01 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 5,9, 2,3 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H)

25

EMBR (ES-): 502 (M-H)

Ejemplo 72

- 30 {[[(5-{4-[3-Fluoro-4-((3-metilfenil)amino)carbonil]amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino}acetato de metilo



- 35 Procedimiento similar al del ejemplo 132.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,87 (s. a., 1H), 8,96 (s, 1H), 8,56 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,31 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,20 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 3,2, 1,8 Hz, 1H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,19

(d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,08-7,10 (m, 1H), 7,01 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 5,9, 2,3 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,26 (s, 3H)

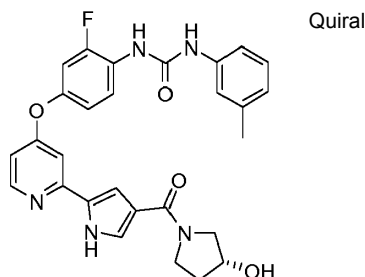
EMBR (ES+): 518 (MH), 540 (M+Na⁺)

5

EMBR (ES-): 516 (M-H)

Ejemplo 73

10 1-(2-Fluoro-4-[[2-(4-[[3R]-3-hidroxipirrolidin-1-il]carbonil]-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il]oxi]fenil)-3-(3-metilfenil)urea



Procedimiento similar al del ejemplo 132.

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,87 (s. a., 1H), 8,97 (s, 1H), 8,56 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,18 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,18-7,30 (m, 4H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,08 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 6,99 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,30 (s. a., 1H), 3,68-3,82 (m, 2H), 3,42-3,54 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,72-1,97 (m, 2H)

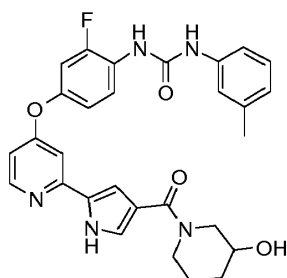
20 EMBR (ES+): 516 (MH), 538 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 514 (M-H)

Ejemplo 74

25

1-{2-Fluoro-4-[[2-{4-[[3-hidroxipiperidin-1-il]carbonil]-1H-pirrol-2-il}piridin-4-il]oxi]fenil}-3-(3-metilfenil)urea



30 Procedimiento similar al del ejemplo 132.

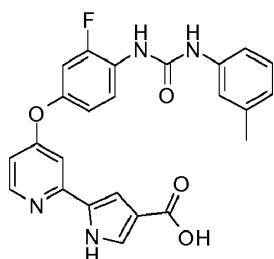
35 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,83 (s. a., 1H), 8,96 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,19 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,15 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,12 (s. a., 1H), 6,97-7,01 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 5,7, 2,2 Hz, 1H), 4,87 (s. a., 1H), 4,04 (s. a., 1H), 3,85 (s. a., 1H), 3,41-3,52 (m, 1H), 3,07 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,78-1,90 (m, 1H), 1,67 (td, J = 8,8, 4,7 Hz, 1H), 1,30-1,43 (m, 2H)

EMBR (ES+): 530 (MH), 552 (M+Na⁺)

40 EMBR (ES-): 528 (M-H)

Ejemplo 75

45 Ácido 5-{4-[3-fluoro-4-[[3-(3-metilfenil)amino]carbonil]amino]fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxílico



Procedimiento similar al del ejemplo 134.

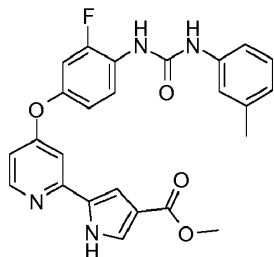
5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 12,04 (s. a., 1H), 11,87 (s. a., 1H), 8,97 (s. a., 1H), 8,56 (s. a., 1H), 8,39 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,20 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,36 (s. a., 2H), 7,19-7,30 (m, 3H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,08 (s. a., 1H), 7,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,73 (s. a., 1H), 2,26 (s, 3H)

EMBR (ES+): 469 (MH)

10

Ejemplo 76

5-{4-[3-Fluoro-4-(((3-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenoxi-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo



15

Procedimiento similar al del ejemplo 135.

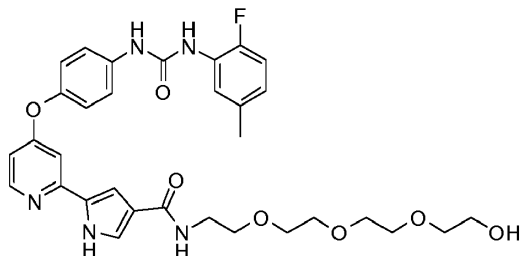
20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 12,11 (s. a., 1H), 8,96 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,19 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 3,1, 1,6$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,09-7,12 (m, 1H), 7,00 (dd, $J = 9,1, 2,3$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,72 (dd, $J = 5,6, 2,3$ Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,26 (s, 3H)

25 EMBR (ES+): 461 (MH), 483 (M+ Na^+)

EMBR (ES-): 459 (M-H)

Ejemplo 77

30 5-{4-[4-(((2-Fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenoxi]piridin-2-il}-N-(2-{2-[2-(2-hidroxi)etoxi]etoxi]etil)-1H-pirrol-3-carboxamida



35 Procedimiento similar al del ejemplo 132.

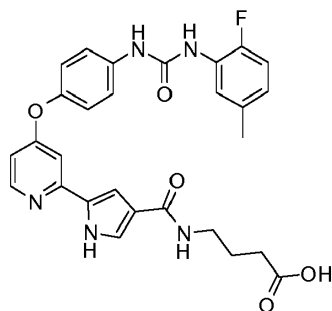
40 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 11,92 (s. a., 1H), 9,20 (s, 1H), 8,48 (s. a., 1H), 8,38 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,92 (s. a., 1H), 7,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,43 (s. a., 1H), 7,20 (s. a., 1H), 7,11-7,17 (m, 3H), 7,08 (dd, $J = 11,2, 8,5$ Hz, 1H), 6,73-6,81 (m, 2H), 3,41-3,48 (m, 12H), 3,34-3,39 (m, 2H), 3,31 (q, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,25 (s, 3H)

EMBR (ES+): 622 (MH), 644 (M+ Na^+)

EMBR (ES-): 620 (M-H)

Ejemplo 78

5 Ácido butanoico 4-[[[5-[4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino)fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino



10 Procedimiento similar al del ejemplo 66.

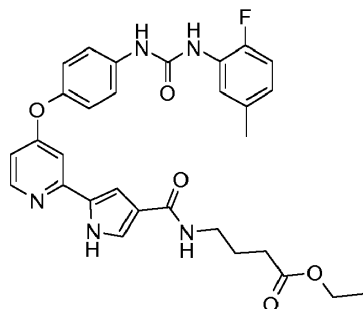
15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,83 (s. a., 1H), 9,17 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,95-8,02 (m, 1H), 7,88 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,38 (s. a., 1H), 7,16 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,06-7,17 (m, 3H), 6,77-6,85 (m, 1H), 6,67-6,76 (m, 1H), 3,16-3,22 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,70 (quin, J = 7,2 Hz, 2H)

EMBR (ES+): 532 (MH)

20 EMBR (ES-): 530 (M-H)

Ejemplo 79

25 4-[[[5-[4-[4-(((2-Fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino)fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino]butanoato de etilo

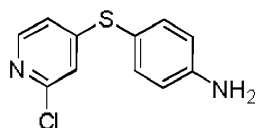


30 Procedimiento similar al del ejemplo 132.

EMBR (ES+): 560 (MH), 582 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 558 (M-H)

35 Preparación de 4-(2-cloro-piridin-4-ilsulfanil)-fenilamina

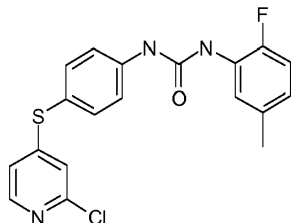


40 Se purgaron con nitrógeno 2,4-dicloropiridina (4,44 g, 30,0 mmol) y carbonato de potasio (8,28 g, 60,0 mmol) en dimetilformamida (60 ml) durante 10 min. Se añadió 4-aminotiofenol (3,76 g, 30,0 mmol) y se agitó la mezcla bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua (300 ml) y se agitó la suspensión durante 30 min. Se filtró el sólido resultante, se lavó con agua y se secó a vacío a temperatura ambiente. La recristalización en

acetato de etilo (35 ml), se filtró en caliente y luego se enfrió, dio 4-(2-cloro-piridin-4-ilsulfanil)-fenilamina (3,946 g, 56% de rendimiento).

Preparación de 1-[4-(2-cloro-piridin-4-ilsulfanil)-fenil]-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea

5



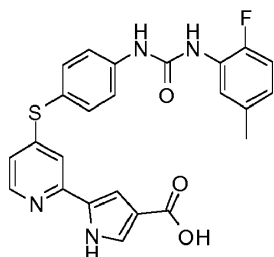
10 A una disolución con agitación de 4-(2-cloro-piridin-4-ilsulfanil)-fenilamina (300 mg, 1,27 mmol) en THF anhidro (10 ml) se le añadió isocianato de 2-fluoro-5-metil-fenilo (210 mg, 1,39 mmol). Se agitó la mezcla a 60°C durante 5 horas y se vertió en 100 ml de agua. Se filtraron los precipitados, se lavaron con agua (50 ml) y se secaron para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 2-3%/CHCl₃ para dar 1-[4-(2-cloro-piridin-4-ilsulfanil)-fenil]-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)urea como un sólido blanco. Rendimiento: 410 mg, 83%.

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,37 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,89-8,01 (m, 1H), 7,58-7,70 (m, 2H), 7,47-7,59 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 11,4, 8,2 Hz, 1H), 6,94-7,03 (m, 2H), 6,82 (dd, J = 4,8, 2,2 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H)

Ejemplo 80

20

5-(4-{[4-({[(2-Fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil}amino)fenil]tio}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico



25 A una disolución con agitación de 5-(4-{[4-({[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil}amino)fenil]tio}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (86 mg, 0,18 mmol) en una mezcla de disolventes THF/MeOH (5 ml/5 ml) se le añadieron 2 ml de disolución de NaOH 1 M (2 mmol). Se calentó la mezcla en un baño a 66°C durante 7 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 100 ml de agua. Se añadió HCl 2 M hasta pH = 3. Se filtraron los precipitados resultantes, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar ácido 5-(4-{[4-({[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil}amino)fenil]tio}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico como un sólido de color marrón claro. Rendimiento: 73 mg, 88%.

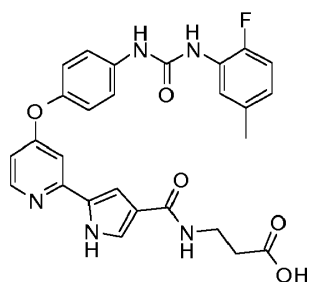
35 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 12,01 (s. a., 1H), 9,37 (s, 1H), 8,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,44-7,68 (m, 5H), 7,36 (s. a., 1H), 7,10 (dd, J = 11,1, 8,5 Hz, 1H), 6,94 (s. a., 1H), 6,81 (s. a., 1H), 6,69 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H)

EMBR (ES-): 461 (M-H)

Ejemplo 81

40

Ácido 3-{{(5-{4-[4-({[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil}amino)fenoxi]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il}carbonil}amino)propanoico



Procedimiento similar al del ejemplo 66.

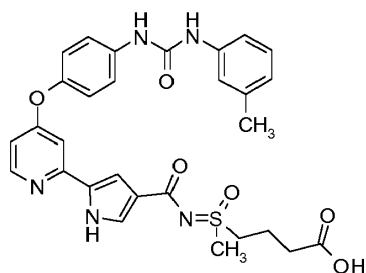
5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 12,12 (s. a., 1H), 11,81 (s. a., 1H), 9,15 (s, 1H), 8,46 (s. a., 1H), 8,36 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,92 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,35 (s. a., 1H), 7,13 (dd, $J = 6,6, 2,2$ Hz, 3H), 7,08 (dd, $J = 11,2, 8,5$ Hz, 1H), 7,04 (s. a., 1H), 6,75-6,82 (m, 1H), 6,70 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 3,32-3,41 (m, 2H), 2,43 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,25 (s, 3H)

10 EMBR (ES+): 518 (MH), 540 (M+ Na^+)

EMBR (ES-): 516 (M-H)

Ejemplo 82

15 Ácido 4-{S-metil-N-[(5-{4-[4-((3-metilfenil)amino)carbonil]amino)fenoxi]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il)carbonil]sulfonimidoil}butanoico



20 A una disolución con agitación de 4-{S-metil-N-[(5-{4-[4-((3-metilfenil)amino)carbonil]amino)fenoxi]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il)carbonil]sulfonimidoil}butanoato de metilo (5 mg, 0,0087 mol) en MeOH (3 ml) se le añadió NaOH 1 M (0,5 ml, 0,5 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y se vertió en 30 ml de agua. Se añadió gota a gota HCl 2 M hasta pH = 4. Se filtraron los precipitados, se lavaron con agua y se secaron para dar

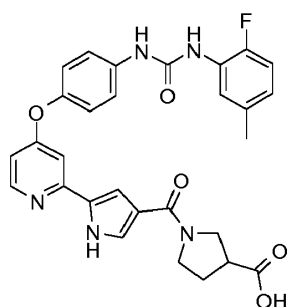
25 ácido 4-{S-metil-N-[(5-{4-[4-((3-metilfenil)amino)carbonil]amino)fenoxi]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il)carbonil]sulfonimidoil}butanoico como un sólido blanquecino. Rendimiento: 5 mg, 100%.

EMBR (ES+): 576 (MH), 598 (M+ Na^+)

30 EMBR (ES-): 574 (M-H)

Ejemplo 83

35 Ácido 1-[(5-{4-[4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino)fenoxi]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il)carbonil]piperidin-3-carboxílico



Procedimiento similar al del ejemplo 132.

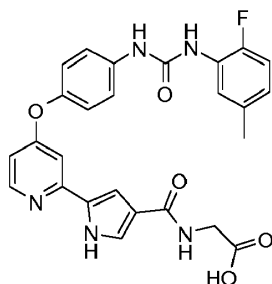
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 12,04 (s. a., 1H), 9,16 (s, 1H), 8,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,93-7,99 (m, 1H), 7,54 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,41 (s. a., 1H), 7,33 (s. a., 1H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (dd, J = 11,3, 8,4 Hz, 1H), 6,75-6,82 (m, 1H), 6,72 (s. a., 1H), 2,98-3,93 (m, 5H), 2,25 (s, 3H), 1,93-2,19 (m, 2H)

EMBR (ES+): 544 (MH), 566 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 542 (M-H)

Ejemplo 84

Ácido {[5-{4-[4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino}acético



Procedimiento similar al del ejemplo 66.

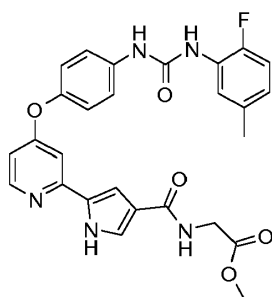
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 12,42 (s. a., 1H), 11,85 (s. a., 1H), 9,15 (s, 1H), 8,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,21 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,90-8,03 (m, 1H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,38 (s. a., 1H), 7,02-7,21 (m, 5H), 6,74-6,84 (m, 1H), 6,70 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H)

EMBR (ES+): 504 (MH), 526 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 502 (M-H)

Ejemplo 85

{[5-{4-[4-((2-Fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino}acetato de metilo



Procedimiento similar al del ejemplo 132.

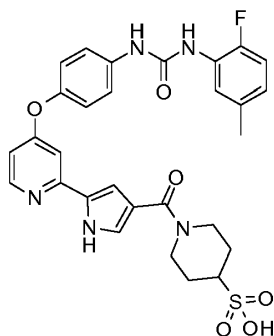
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 12,00 (s. a., 1H), 9,18 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,29-8,44 (m, 2H), 7,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,46 (s. a., 1H), 7,02-7,27 (m, 5H), 6,79 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,91 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,26 (s, 3H)

EMBR (ES+): 518 (MH), 540 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 516 (M-H)

Ejemplo 86

Ácido 1-[[5-{4-[4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-il)carbonil]piperidin-4-sulfónico



Procedimiento similar al del ejemplo 132.

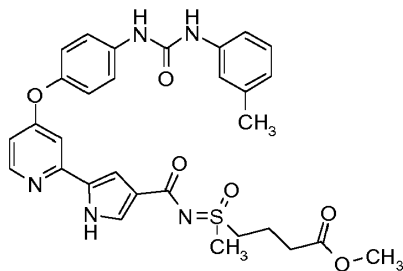
5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 12,41 (s. a., 1H), 9,24 (s, 1H), 8,46-8,53 (m, 2H), 7,91-7,98 (m, 1H), 7,54-7,64 (m, 3H), 7,45 (s. a., 1H), 7,30 (s. a., 1H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (dd, J = 11,2, 8,2 Hz, 1H), 7,02 (s. a., 1H), 6,75-6,82 (m, 1H), 4,29 (s. a., 2H), 3,52 (s. a., 2H), 2,48-2,56 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,93 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,45 (s. a., 2H)

10 EMBR (ES+): 616 (M+Na $^+$)

EMBR (ES-): 592 (M-H)

Ejemplo 87

15 4-{S-Metil-N-[(5-{4-[4-((3-metilfenil)amino)carbonil]amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-il)carbonil]sulfonimidoil}butanoato de metilo

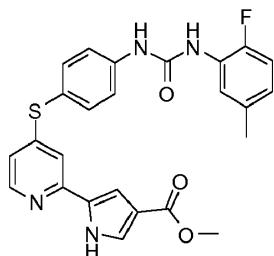


20 Procedimiento similar al del ejemplo 101.

EMBR (ES+): 590 (MH), 612 (M+Na $^+$)

25 Ejemplo 88

5-(4-{4-((2-Fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino)fenil]tio]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo



30 Se añadió una mezcla de 1-[4-(2-cloro-piridin-4-ilsulfanil)-fenil]-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea (410 mg, 1,06 mmol), (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (532 mg, 2,12 mmol) y PdCl $_2$ (dppf) · CH $_2$ Cl $_2$ (10 mg, 0,012 mmol) a un recipiente de reacción de pared gruesa y se purgó con N $_2$. Se añadió una disolución de Na $_2$ CO $_3$ 2 M (1,0 ml), seguido de DMSO (10 ml). Se cerró herméticamente el recipiente de reacción y se agitó la mezcla a 95°C durante 16 h. Se enfrió el recipiente de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió la mezcla en 100 ml de agua. Se filtraron los precipitados, se lavaron con agua y se secaron para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 2-5%/CHCl $_3$ para proporcionar 5-(4-{4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino)fenil]tio]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo como un

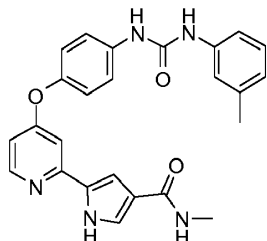
35

sólido blanquecino. Rendimiento: 100 mg, 20% de rendimiento.

EMBR (ES+): 477 (MH), 499 (M+Na⁺)

5 Ejemplo 89

N-Metil-5-{4-[4-({[(3-metilfenil)amino]carbonil)amino]fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxamida



10 Procedimiento similar al del ejemplo 132.

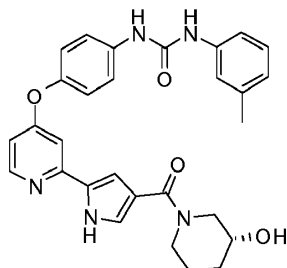
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,88 (s. a., 1H), 8,89 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,37 (s. a., 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,18 (s. a., 1H), 7,11-7,15 (m, 3H), 7,08 (s. a., 1H), 6,71-6,80 (m, 2H), 2,67 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H)

EMBR (ES+): 442 (MH), 464 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 440 (M-H)

20 Ejemplo 90

1-{4-[(2-{4-[(3-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-1H-pirrol-2-il}piridin-4-il)oxi]fenil}-3-(3-metilfenil)urea



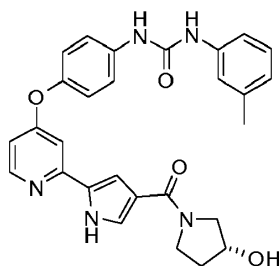
25 Procedimiento similar al del ejemplo 132.

EMBR (ES+): 512 (MH), 534 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 510 (M-H)

Ejemplo 91

35 1-{4-[(2-{4-[(3-Hidroxipirrolidin-1-il)carbonil]-1H-pirrol-2-il}piridin-4-il)oxi]fenil}-3-(3-metilfenil)urea



40 Procedimiento similar al del ejemplo 132.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,88 (s. a., 1H), 8,74 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2H),

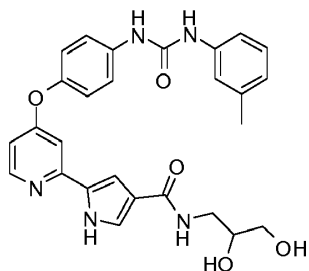
6,99-7,39 (m, 8H), 6,78 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 4,91 (s. a., 1H), 4,31 (s. a., 1H), 3,67-3,87 (m, 2H), 3,49 (s. a., 2H), 2,26 (s, 3H), 1,88 (s. a., 2H)

EMBR (ES+): 520 (M+Na⁺)

5

Ejemplo 92

N-(2,3-Dihidroxiopropil)-5-{4-[4-{{(3-metilfenil)amino}carbonil}amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxamida



10

Procedimiento similar al del ejemplo 132.

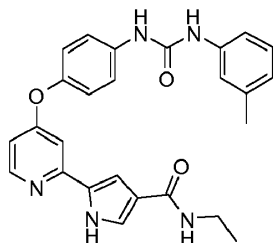
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,86 (s. a., 1H), 8,78 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,41 (s. a., 1H), 7,05-7,32 (m, 7H), 6,75 (dd, J = 17,7, 6,6 Hz, 2H), 3,49-3,61 (m, 1H), 3,22-3,35 (m, 3H), 3,04-3,18 (m, 1H), 2,26 (s, 3H)

15

EMBR (ES+): 524 (M+Na⁺)

20

N-Etil-5-{4-[4-{{(3-metilfenil)amino}carbonil}amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxamida



25

Procedimiento similar al del ejemplo 132.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 12,09 (s. a., 1H), 8,98 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,91 (s. a., 1H), 7,45-7,65 (m, 3H), 7,05-7,38 (m, 7H), 6,82-6,94 (m, 1H), 6,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,09-3,27 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

30

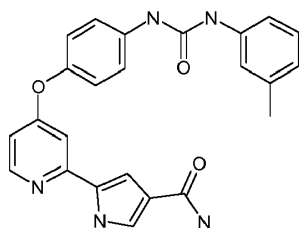
EMBR (ES+): 478 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 454 (M-H)

35

Ejemplo 94

5-{4-[4-{{(3-Metilfenil)amino}carbonil}amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxamida



40

Procedimiento similar al del ejemplo 132.

¹H-RMN (d₆-DMSO, 300MHz) δ: 11,81 (s. a., 1H), 8,76 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,37 (s. a., 2H), 7,28 (s, 1H), 7,19-7,26 (m, 1H), 7,09-7,18 (m, 4H), 7,04 (s. a., 1H), 6,78 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,69 (dd, J = 5,4, 1,9 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H)

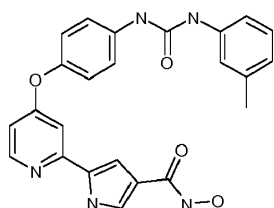
5

EMBR (ES+): 428 (MH), 450 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 426 (M-H)

10 Ejemplo 95

N-Hidroxi-5-{4-[4-{{{(3-metilfenil)amino}carbonil)amino}fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxamida



15

Procedimiento similar al del ejemplo 132.

¹H-RMN (d₆-DMSO, 300MHz): 11,98 (s. a., 1H), 10,62 (s. a., 1H), 8,87 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,04-7,46 (m, 8H), 6,80 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H)

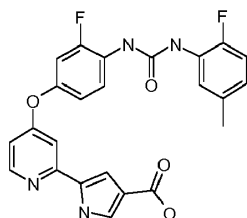
20

EMBR (ES+): 444 (MH), 466 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 442 (M-H)

25 Ejemplo 96

Ácido 5-{4-[3-fluoro-4-{{{(2-fluoro-5-metilfenil)amino}carbonil)amino}fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxílico



30

Procedimiento similar al del ejemplo 134.

¹H-RMN (d₆-DMSO, 300MHz): 12,04 (s. a., 1H), 11,88 (s. a., 1H), 9,08 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,25 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,27 (dd, J = 11,9, 2,5 Hz, 1H), 6,95-7,18 (m, 3H), 6,78-6,88 (m, 1H), 6,74 (dd, J = 5,6, 2,1 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H)

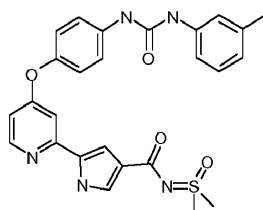
35

EMBR (ES+): 465 (MH), 487 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 463 (M-H)

40

Ejemplo 97



45

N-[Dimetil(oxido)-lambda-4-sulfaniliden]-5-{4-[4-{{{(3-metilfenil)amino}carbonil)amino}fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxamida

Procedimiento similar al del ejemplo 101.

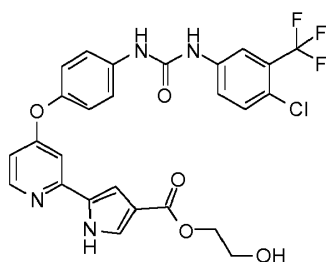
5 $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO, 300MHz): 11,82 (ninguno, 1H), 11,83 (s. a., 1H), 8,76 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,21-7,35 (m, 4H), 7,08-7,20 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,79 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J = 5,6, 2,3$ Hz, 1H), 3,37 (s, 6H), 2,28 (s, 3H)

EMBR (ES^+): 526 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

10 EMBR (ES^-): 502 (M-H)

Ejemplo 98

15 5-{4-[4-({(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil}amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxilato de 2-hidroxi-etilo



Procedimiento similar al del ejemplo 131.

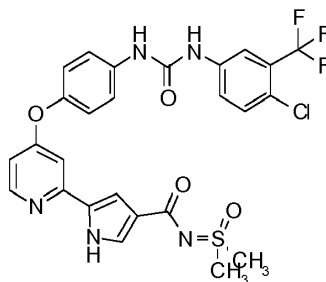
20 $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO, 300MHz): 12,12 (s. a., 1H), 9,19 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 8,12 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,53-7,70 (m, 4 H), 7,48 (dd, $J = 3,1, 1,6$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,16 (d, $J = 9,1$ Hz, 2 H), 7,09 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 6,68 (dd, $J = 5,6, 2,3$ Hz, 1 H), 4,83 (t, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 4,15 (t, $J = 5,0$ Hz, 2 H), 3,59-3,69 ppm (m, 2 H)

25 EMBR (ES^+): 583 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 585

EMBR (ES^-): 559 (M-H), 561

30 Ejemplo 99

N-[Dimetil(oxido)-lambda-4-sulfaniliden]-5-{4-[4-({(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil}amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxamida



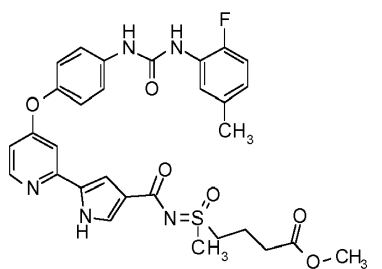
35 Procedimiento similar al del ejemplo 101.

40 $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO, 300MHz) 11,83 (s. a., 1 H), 9,19 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,37 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 8,12 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 7,54-7,69 (m, 4 H), 7,23-7,31 (m, 2 H), 7,12-7,19 (m, 2 H), 6,93-6,97 (m, 1 H), 6,67 (dd $J = 5,9, 2,3$ Hz, 1 H), 3,37 ppm (s, 6 H)

EMBR (ES^-): 590 (M-H)

45 Ejemplo 100

4-(N-5-{4-[4-({(2-Fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil}amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxil)-S-metilsulfonimidoil)butanoato de metilo



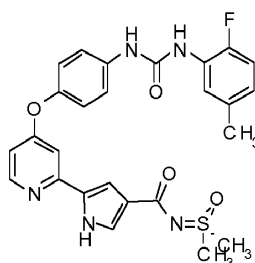
EMBR (ES+): 630 (M+Na⁺)

5

EMBR (ES-): 606 (M-H)

Ejemplo 101

10 N-[Dimetil(oxido)-lambda-4-sulfaniliden]-5-{4-[4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxamida



15 Se añadió una mezcla de ácido 5-{4-[4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxílico (60 mg, 0,13 mmol), HATU (60 mg, 0,16 mmol), sulfonimidoildimetano (24 mg, 0,26 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (37 mg, 0,29 mmol), 200 mg de tamices moleculares de 4Å y 5 ml de 1,4-dioxano anhidro a un recipiente de reacción de pared gruesa y se purgó con N₂. Se cerró herméticamente el recipiente de reacción y se agitó la mezcla a 90°C durante 18 horas. Se enfrió el recipiente de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió la mezcla en 100 ml de agua. Se filtraron los precipitados, se lavaron con agua y se secaron para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 3~5%/CHCl₃ para dar N-[dimetil(oxido)-lambda-4-sulfaniliden]-5-{4-[4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxamida como un sólido blanco. Rendimiento: 38 mg, 54%.

25 ¹H-RMN (d₆-DMSO): 11,83 (s. a., 1H), 9,16 (s, 1H), 8,48 (s. a., 1H), 8,37 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,26 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 2H), 7,05-7,19 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 6,75-6,85 (m, 1H), 6,66 (dd, J = 5,4, 1,6 Hz, 1H), 3,37 (s, 6H), 2,27 (s, 3H)

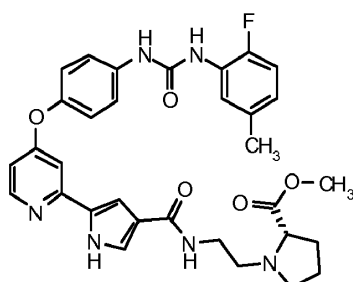
EMBR (ES+): 544 (M+Na⁺)

30

EMBR (ES-): 520 (M-H)

Ejemplo 102

35 (2S)-1-(2-((5-{4-[4-((2-Fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino)etil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo



Quiral

Procedimiento similar al del ejemplo 132.

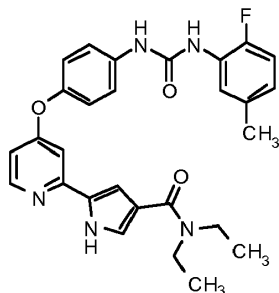
EMBR (ES+): 623 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 599 (M-H)

5

Ejemplo 103

N,N-Dietil-5-{4-[4-{{(2-fluoro-5-metilfenil)amino}carbonil}amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxamida



10

Procedimiento similar al del ejemplo 132.

¹H-RMN (d₆-DMSO): 11,97 (s. a., 1H), 9,19 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,53-7,61 (m, 2H), 7,40 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,05-7,25 (m, 4H), 7,01 (s. a., 1H), 6,76-6,86 (m, 1H), 6,67-6,76 (m, 1H), 3,26-3,64 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 6H)

15

EMBR (ES+): 524 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 500 (M-H)

20

Ejemplo 104

1-(2-Fluoro-5-metilfenil)-3-{4-[(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1H-pirrol-2-il}piridin-4-il)oxi]fenil}urea

25

Procedimiento similar al del ejemplo 132.

¹H-RMN (d₆-DMSO): 11,87 (s. a., 1H), 9,16 (s, 1H), 8,47 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,50-7,59 (m, 2H), 7,35 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,08-7,19 (m, 4H), 6,87-6,95 (m, 1H), 6,80 (ddd, J = 7,7, 5,1, 2,2 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 5,9, 2,3 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 4,1 Hz, 4H), 2,23-2,35 (m, 7H), 2,18 (s, 3H)

30

EMBR (ES+): 551 (M+Na⁺)

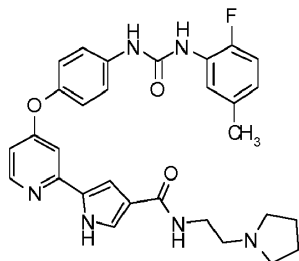
EMBR (ES-): 527 (M-H)

35

Ejemplo 105

5-{4-[4-{{(2-Fluoro-5-metilfenil)amino}carbonil}amino)fenoxi]piridin-2-il}-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-1H-pirrol-3-carboxamida

40



Procedimiento similar al del ejemplo 132.

¹H-RMN (d₆-DMSO): 11,80 (s. a., 1H), 9,17 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,50-7,63 (m, 2H), 7,35 (dd, J = 2,9, 1,8 Hz, 1H), 7,00-7,20 (m, 5H), 6,80 (dt, J = 7,9, 2,2 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 5,9, 2,3 Hz, 1H), 3,21-3,35 (m, 2H), 2,37-2,57 (m, 6H), 2,27 (s, 3H), 1,65 (dt, J = 6,6, 3,1 Hz, 4H)

45

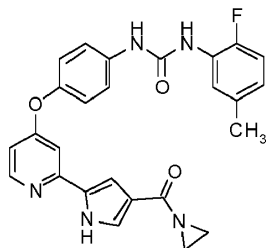
EMBR (ES+): 565 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 541 (M-H)

5

Ejemplo 106

1-[4-({2-[4-(Aziridin-1-ilcarbonil)-1H-pirrol-2-il]piridin-4-il}oxi)fenil]-3-(2-fluoro-5-metilfenil)urea



10

Procedimiento similar al del ejemplo 132.

¹H-RMN (d₆-DMSO): 11,90 (s. a., 1H), 9,15 (s, 1H), 8,47 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,23 (s. a., 1H), 7,04-7,17 (m, 3H), 6,97 (s. a., 1H), 6,79 (ddd, J = 7,5, 5,1, 2,3 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1H), 4,17-4,31 (m, 2H), 3,82 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H)

15

EMBR (ES+): 494 (M+Na⁺)

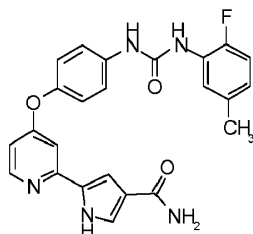
EMBR (ES-): 470 (M-H)

20

Ejemplo 107

5-{4-[4-({(2-Fluoro-5-metilfenil)amino}carbonil)amino]fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxamida

25



Procedimiento similar al del ejemplo 132.

¹H-RMN (d₆-DMSO): 11,89 (s. a., 1H), 9,21 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,53-7,62 (m, 2H), 7,43 (s. a., 2H), 7,05-7,24 (m, 5H), 6,71-6,86 (m, 3H), 2,27 (s, 3H)

30

EMBR (ES+): 468 (M+Na⁺)

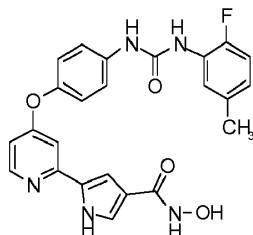
EMBR (ES-): 444 (M-H)

35

Ejemplo 108

5-{4-[4-({(2-Fluoro-5-metilfenil)amino}carbonil)amino]fenoxi]piridin-2-il}-N-hidroxi-1H-pirrol-3-carboxamida

40



Procedimiento similar al del ejemplo 132.

¹H-RMN (d₆-DMSO): 12,10 (s. a., 1H), 10,66 (s. a., 1H), 9,29 (s, 1H), 8,53 (s. a., 1H), 8,43 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,93-8,03 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,39-7,50 (m, 1H), 7,30 (s. a., 1H), 7,05-7,26 (m, 4H), 6,75-6,91 (m, 2H), 2,27 (s, 3H)

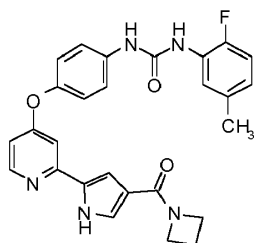
5

EMBR (ES+): 484 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 460 (M-H)

10 Ejemplo 109

1-[4-({2-[4-(Azetidín-1-ilcarbonil)-1H-pirrol-2-il]piridin-4-il}oxi)fenil]-3-(2-fluoro-5-metilfenil)urea



15

Procedimiento similar al del ejemplo 132.

¹H-RMN (d₆-DMSO): 11,67 (s. a., 1H), 9,16 (s, 1H), 8,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,02-7,23 (m, 5H), 6,86 (s. a., 1H), 6,74-6,83 (m, 1H), 6,64 (dd, J = 5,9, 2,3 Hz, 1H), 4,14-4,28 (m, 2H), 3,33-3,42 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,83 (s. a., 2H)

20

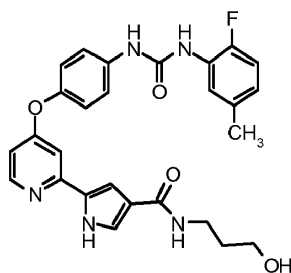
EMBR (ES+): 486 (M+H)

EMBR (ES-): 484 (M-H)

25

Ejemplo 110

5-{4-[4-({[(2-Fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil}amino)fenoxi]piridin-2-il}-N-(3-hidroxi)propil)-1H-pirrol-3-carboxamida



30

Procedimiento similar al del ejemplo 132.

¹H-RMN (d₆-DMSO): 11,78 (s. a., 1H), 9,20 (s, 1H), 8,51 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,02-7,17 (m, 5H), 6,78 (td, J = 5,3, 2,6 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,41 (q, J = 6,2 Hz, 2H), 3,15-3,26 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,60 (quin, J = 6,7 Hz, 2H)

35

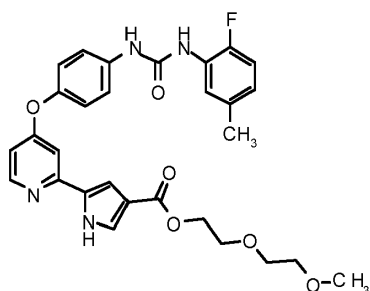
EMBR (ES+): 526 (M+Na⁺)

40

EMBR (ES-): 502 (M-H)

Ejemplo 111

45 5-{4-[4-({[(2-Fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil}amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxilato de 2-(2-metoxietoxi)etilo



Procedimiento similar al del ejemplo 131.

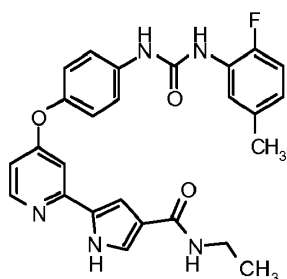
5 $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO): 12,12 (s. a., 1H), 9,15 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J = 8,1, 1,9$ Hz, 1H), 7,49-7,59 (m, 2H), 7,41 (dd, $J = 3,1, 1,6$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,03-7,17 (m, 4H), 6,74-6,84 (m, 1H), 6,67 (dd, $J = 5,7, 2,5$ Hz, 1H), 4,20-4,28 (m, 2H), 3,62-3,70 (m, 2H), 3,51-3,59 (m, 2H), 3,39-3,46 (m, 2H), 3,18-3,24 (m, 3H), 2,26 (s, 3H)

10 EMBR (ES+): 571 ($M+\text{Na}^+$)

EMBR (ES-): 547 (M-H)

Ejemplo 112

15 N-Etil-5-{4-[4-{{(2-fluoro-5-metilfenil)amino}carbonil}amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxamida



20 Procedimiento similar al del ejemplo 132.

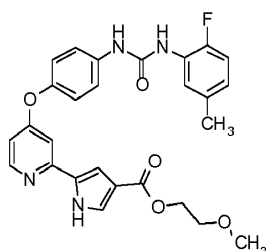
$^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO): 11,93 (s. a., 1H), 9,23 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz, 1H), 7,87 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,42 (s. a., 1H), 7,02-7,27 (m, 5H), 6,72-6,86 (m, 2H), 3,09-3,25 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,06 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)

25 EMBR (ES+): 496 ($M+\text{Na}^+$)

EMBR (ES-): 472 (M-H)

30 Ejemplo 113

5-{4-[4-{{(2-Fluoro-5-metilfenil)amino}carbonil}amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxilato de 2-metoxietilo



35 Procedimiento similar al del ejemplo 131.

40 $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO): 12,12 (s. a., 1H), 9,15 (s, 1H), 8,46 (s. a., 1H), 8,38 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,01-7,19 (m, 4H), 6,78 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J = 5,9, 2,1$ Hz, 1H), 4,17-4,32 (m, 2H), 3,51-3,65 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H)

¹H-RMN (d₆-DMSO): 12,12 (s. a., 1H), 9,02 (s. a., 1H), 8,85 (s. a., 1H), 8,36 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,50-7,59 (m, 2H), 7,41 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,08-7,18 (m, 3H), 7,06 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,26 (s, 3H)

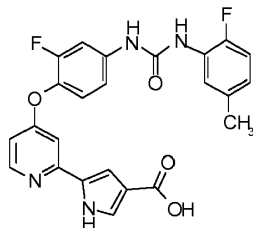
5 EMBR (ES+): 465 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 441 (M-H)

Ejemplo 117

10

Ácido 5-{4-[2-fluoro-4-({[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil}amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxílico



15 Procedimiento similar al del ejemplo 134.

¹H-RMN (d₆-DMSO): 12,03 (s. a., 1H), 11,86 (s. a., 1H), 9,62 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 13,2, 2,3 Hz, 1H), 7,26-7,40 (m, 3H), 7,15-7,24 (m, 1H), 7,01-7,14 (m, 2H), 6,81 (td, J = 5,3, 2,3 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 5,7, 2,2 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H)

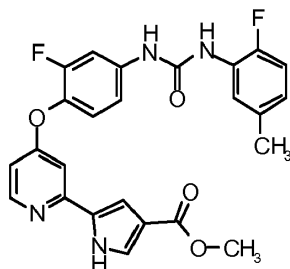
20

EMBR (ES+): 487 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 463 (M-H)

25 Ejemplo 118

5-{4-[2-Fluoro-4-({[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil}amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo



30

Procedimiento similar al del ejemplo 135.

¹H-RMN (d₆-DMSO): 12,13 (s. a., 1H), 9,34 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 13,5, 2,3 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 3,2, 1,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,26-7,36 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,05-7,15 (m, 2H), 6,77-6,87 (m, 1H), 6,70 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,26 (s, 3H)

35

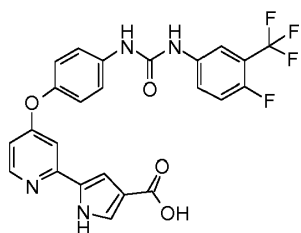
EMBR (ES+): 501 (M+Na⁺)

40 EMBR (ES-): 477 (M-H)

Ejemplo 119

Ácido 5-(4-{4-[[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil}amino]fenoxi]piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico

45



Procedimiento similar al del ejemplo 134.

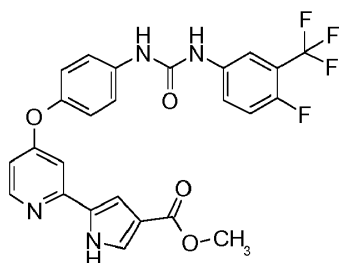
5 $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO): 12,05 (d, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 6,4, 2,3$ Hz, 1H), 7,60-7,72 (m, 1H), 7,56 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,27-7,49 (m, 3H), 7,14 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,03 (s. a., 1H), 6,67 (dd, $J = 5,7, 2,2$ Hz, 1H)

EMBR (ES-): 499 (M-H)

10

Ejemplo 120

5-(4-{4-[[[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo



15

Procedimiento similar al del ejemplo 135.

20 $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO): 12,12 (s. a., 1H), 9,04 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 6,4, 2,6$ Hz, 1H), 7,60-7,69 (m, 1H), 7,51-7,61 (m, 2H), 7,37-7,49 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,09-7,18 (m, 2H), 7,01-7,09 (m, 1H), 6,66 (dd, $J = 5,6, 2,3$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H)

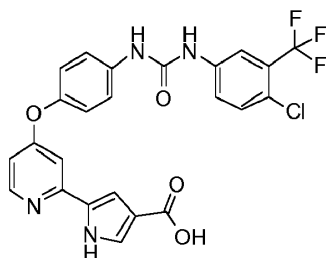
EMBR (ES+): 537 (M+Na⁺)

25 EMBR (ES-): 513 (M-H)

Ejemplo 121

Ácido 5-(4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico

30



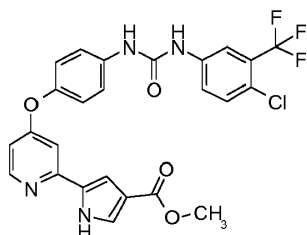
Procedimiento similar al del ejemplo 134.

35 $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO): 12,08 (s. a., 1H), 9,23 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,48-7,72 (m, 4H), 7,27-7,47 (m, 2H), 7,00-7,23 (m, 3H), 6,69 (s. a., 1H)

EMBR (ES-): 515 (M-H)

40 Ejemplo 122

5-(4-{4-[[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo



Procedimiento similar al del ejemplo 135.

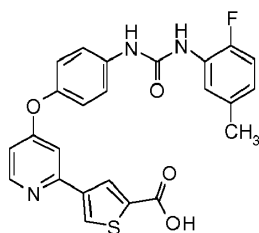
5 $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO): 12,12 (s. a., 1H), 9,17 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51-7,69 (m, 4H), 7,42 (dd, J = 3,2, 1,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,10-7,18 (m, 2H), 7,03-7,09 (m, 1H), 6,66 (dd, J = 5,9, 2,3 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H)

10 EMBR (ES+): 553 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 529 (M-H)

Ejemplo 123

15 Ácido 4-{4-[4-({[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil}amino)fenoxi]piridin-2-il}tiofeno-2-carboxílico



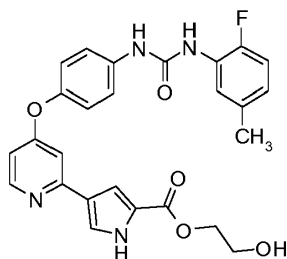
20 A una disolución con agitación de 4-{4-[4-({[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil}amino)fenoxi]piridin-2-il}tiofeno-2-carboxilato de metilo (550 mg, 1,15 mmol) en una mezcla de disolventes: THF/MeOH (20 ml/20 ml) se le añadió 1 ml de disolución de NaOH 5 M (5 mmol). Se calentó la mezcla en un baño a 66°C durante 2 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 200 ml de agua. Se añadió HCl 2 M hasta pH = 5. Se filtraron los precipitados resultantes, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar ácido 4-{4-[4-({[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil}amino)fenoxi]piridin-2-il}tiofeno-2-carboxílico como un sólido blanquecino. Rendimiento: 520 mg, 97%.

25 $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO): 9,30 (s, 1H), 8,59 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,35 (s. a., 1H), 8,13 (s. a., 1H), 7,95 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,51-7,59 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,03-7,18 (m, 3H), 6,75-6,83 (m, 1H), 6,72 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H)

EMBR (ES-): 462 (M-H)

Ejemplo 124

35 4-{4-[4-({[(2-Fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil}amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-hidroxietilo



40 Procedimiento similar al del ejemplo 131.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 12,11 (s. a., 1H), 9,15 (s, 1H), 8,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 2,9, 1,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,22-7,37 (m, 2H), 7,01-7,18 (m, 3H), 6,72-

6,85 (m, 1H), 6,58 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 4,83 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,57-3,73 (m, 2H), 2,25 (s, 3H)

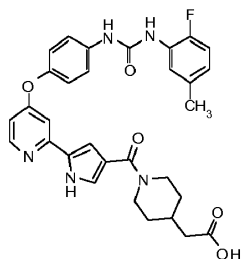
EMBR (ES+): 491 (MH), 513 (M+Na⁺)

5

EMBR (ES-): 489 (M-H)

Ejemplo 125

10 Ácido {1-[(5-{4-[4-(((2-Fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-il)carbonil]piperidin-4-il}acético



15 A una disolución con agitación de {1-[(5-{4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-il)carbonil]piperidin-4-il}acetato de metilo (50 mg, 0,085 mmol) en THF/MeOH (5 ml/5 ml) se le añadió disolución de NaOH 1 M (3 ml, 3 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora y se vertió en 50 ml de agua. Se añadió HCl 2 M hasta pH = 4. Se filtraron los precipitados resultantes, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar ácido {1-[(5-{4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-il)carbonil]piperidin-4-il}acético como un sólido blanco. Rendimiento: 47 mg, 96%.

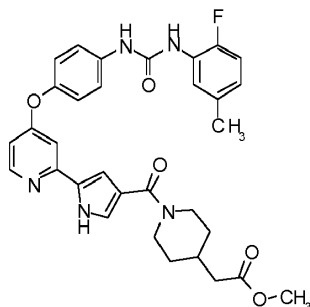
20

EMBR (ES-): 570 (M-H)

Ejemplo 126

25

{1-[(5-{4-[4-(((2-Fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-il)carbonil]piperidin-4-il}acetato de metilo



30

Procedimiento similar al del ejemplo 132.

¹H-RMN (d₆-DMSO): 11,83 (s. a., 1H), 9,14 (s, 1H), 8,46 (s. a., 1H), 8,35 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,01-7,18 (m, 4H), 6,86 (s, 1H), 6,80 (d, J) = 4,4 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 5,9, 2,1 Hz, 1H), 4,26 (s. a., 2H), 3,57 (s, 3H), 2,87 (s. a., 2H), 2,18-2,32 (m, 5H), 1,93 (s. a., 1H), 1,65 (s. a., 2H), 1,14 (s. a., 2H)

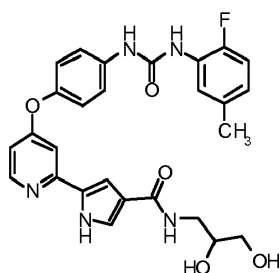
35

EMBR (ES+): 608 (M+Na⁺)

40 EMBR (ES-): 584 (M-H)

Ejemplo 127

45 N-(2,3-Dihidroxiopropil)-5-{4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxamida



Procedimiento similar al del ejemplo 132.

5 $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO): 11,81 (s. a., 1H), 9,17 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,51-7,60 (m, 2H), 7,38 (dd, J = 3,1, 1,6 Hz, 1H), 7,10-7,19 (m, 3H), 7,07 (td, J = 4,3, 2,5 Hz, 2H), 6,74-6,84 (m, 1H), 6,69 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,54 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,48-3,60 (m, 1H), 3,23-3,36 (m, 3H), 3,05-3,18 (m, 1H), 2,26 (s, 3H)

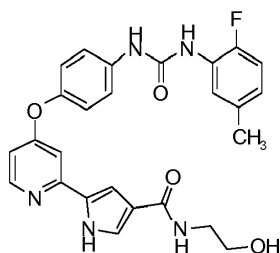
10 EMBR (ES+): 542 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 518 (M-H)

Ejemplo 128

15

5-{4-[4-({[(2-Fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil}amino)fenoxi]piridin-2-il]-N-(2-hidroxi-etil)-1H-pirrol-3-carboxamida



20 Procedimiento similar al del ejemplo 132.

25 $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO): 11,79 (s. a., 1H), 9,30 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,50-7,63 (m, 2H), 7,35 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,00-7,21 (m, 5H), 6,79 (td, J = 5,3, 2,5 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,38-3,51 (m, 2H), 3,22 (q, J = 6,1 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H)

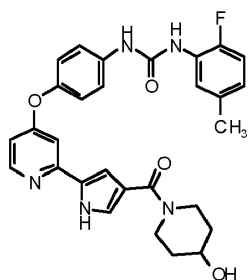
EMBR (ES+): 512 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 488 (M-H)

30

Ejemplo 129

1-(2-Fluoro-5-metilfenil)-3-{4-[(2-{4-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-1H-pirrol-2-il}piridin-4-il)oxi]fenil}urea



35

Procedimiento similar al del ejemplo 132.

40 $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO): 11,84 (s. a., 1H), 9,17 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,04-7,20 (m, 4H), 6,89 (s, 1H), 6,81 (td, J = 5,3,

2,3 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 5,9, 2,3 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 3,90-4,06 (m, 2H), 3,71 (dt, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,73 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 1,21-1,44 (m, 2H)

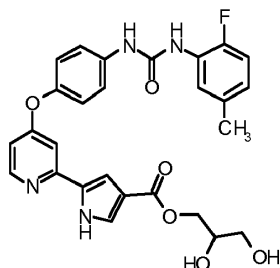
EMBR (ES+): 552 (M+Na⁺)

5

EMBR (ES-): 528 (M-H)

Ejemplo 130

10 5-{4-[4-({(2-Fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil}amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxilato de 2,3-dihidroxipropilo



Procedimiento similar al del ejemplo 131.

15

¹H-RMN (d₆-DMSO): 12,12 (s. a., 1H), 9,24 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,51-7,62 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 3,1, 1,6 Hz, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,05-7,20 (m, 4H), 6,75-6,87 (m, 1H), 6,68 (dd, J = 5,9, 2,3 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,64 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,11-4,22 (m, 1H), 3,97-4,09 (m, 1H), 3,67-3,79 (m, 1H), 3,38-3,46 (m, 2H), 2,28 (s, 3H)

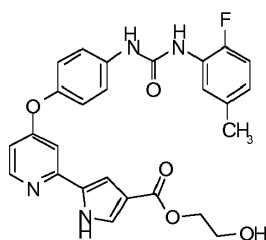
20

EMBR (ES+): 543 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 519 (M-H)

25 Ejemplo 131

5-{4-[4-({(2-Fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil}amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxilato de 2-hidroxietilo



30

Se agitó una mezcla de ácido 5-{4-[4-({(2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil}amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxílico (50 mg, 0,11 mmol), etilenglicol (1 ml), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC • HCl, 25 mg, 0,13 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 5 mg, 0,04 mmol) en THF anhidro (10 ml) a 60°C durante 16 horas. Se vertió la mezcla en 100 ml de agua. Se añadió gota a gota HCl 2 M hasta pH = 4. Se filtraron los precipitados, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con un gradiente de MeOH al 3~5%/CHCl₃ para dar 5-{4-[4-({(2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil}amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxilato de 2-hidroxietilo como un sólido blanco. Rendimiento: 36 mg, 67%.

35

40 ¹H-RMN (d₆-DMSO): 12,12 (s. a., 1H), 9,18 (s, 1H), 8,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,94-8,05 (m 1H), 7,56 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,03-7,23 (m, 4H), 6,75-6,86 (m, 1H), 6,69 (dd, J = 5,7, 2,2 Hz, 1H), 4,83 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,15 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,64 (q, J = 5,4 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H)

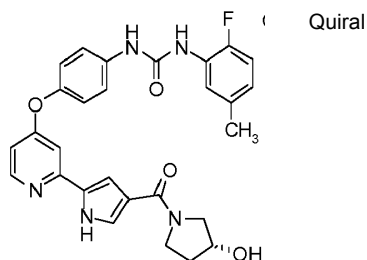
45

EMBR (ES+): 513 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 489 (M-H)

Ejemplo 132

50 1-(2-Fluoro-5-metilfenil)-3-(4-({(2-(4-({(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il}carbonil)-1H-pirrol-2-il)piridina 4-il}oxi)fenil)urea



Se agitó una mezcla de ácido 5-{4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonyl)amino]fenoxi}piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxílico (50 mg, 0,11 mmol), HATU (51 mg, 0,13 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (31 mg, 0,24 mmol) en DMF anhidro (10 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos, seguido de la adición de (*R*)-3-pirrolidino (14 mg, 0,16 mmol). Se agitó la mezcla durante otros 10 minutos y se vertió en 100 ml de agua. Se añadió gota a gota HCl 2 M hasta pH = 4~5. Se filtraron los precipitados, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar 1-(2-fluoro-5-metilfenil)-3-(4-{[2-(4-{[(3*R*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]carbonyl]-1H-pirrol-2-il}piridin-4-il]oxi}fenil)urea como un sólido blanco. Rendimiento: 40 mg, 71%.

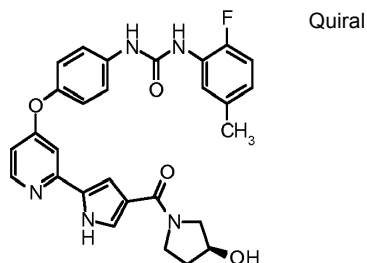
¹H-RMN (d₆-DMSO): 11,90 (s. a., 1H), 9,17 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,51-7,62 (m, 2H), 7,37 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,25 (s. a., 1H), 7,02-7,19 (m, 4H), 6,76-6,86 (m, 1H), 6,64 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 4,93 (s. a., 1H), 4,22-4,38 (m, 1H), 3,69-3,87 (m, 1H), 3,43-3,59 (m, 2H), 3,35-3,42 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,90 (s. a., 2H)

EMBR (ES+): 538 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 514 (M-H)

Ejemplo 133

1-(2-Fluoro-5-metilfenil)-3-(4-{[2-(4-{[(3*S*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]carbonyl]-1H-pirrol-2-il}piridin-4-il]oxi}fenil)urea



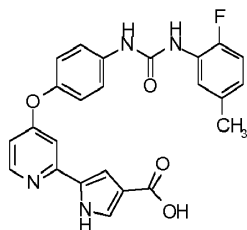
Procedimiento similar al del ejemplo 132.

EMBR (ES+): 538 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 514 (M-H)

Ejemplo 134

Ácido 5-{4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonyl)amino]fenoxi}piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxílico



A una disolución con agitación de 5-{4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonyl)amino]fenoxi}piridin-2-il}-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (1,38 g, 3,00 mmol) en una mezcla de disolventes THF/MeOH (20 ml/20 ml) se añadieron 2 ml de una disolución de NaOH 5 M (10 mmol). Se calentó la mezcla en un baño a 72°C durante 5 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 200 ml de agua. Se añadió HCl 2 M hasta pH = 3. Se filtraron los precipitados

resultantes, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar ácido 5-[4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxílico como un sólido de color marrón claro. Rendimiento: 1,28 g, 96%.

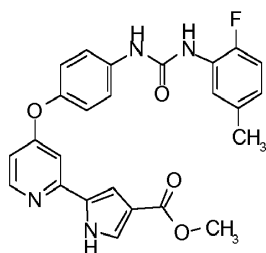
5 $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO): 12,04 (s. a., 1H), 11,88 (s. a., 1H), 9,18 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,94-8,05 (m, 1H), 7,56 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,31-7,42 (m, 2H), 7,01-7,21 (m, 4H), 6,81 (td, J = 5,2, 2,2 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H)

EMBR (ES-): 467 (M-H)

10

Ejemplo 135

5-[4-[4-(((2-Fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo



15

A una disolución con agitación de 5-[4-(4-aminofenoxi)piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (1,0 g, 3,23 mmol) en THF anhidro (10 ml) se le añadió isocianato de 2-fluoro-5-metilfenilo (488 mg, 3,23 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora y se vertió en 200 ml de disolución de HCl 0,02 M con agitación vigorosa. Se filtraron los precipitados resultantes, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar 5-[4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo como un sólido blanco. Rendimiento: 1,38 g, 93%.

20

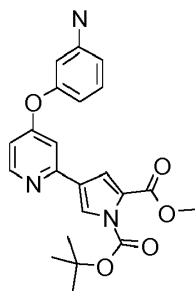
25 $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO): 12,14 (s. a., 1H), 9,17 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,53-7,59 (m, 2H), 7,44 (dd, J = 3,2, 1,5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,06-7,18 (m, 4H), 6,77-6,85 (m, 1H), 6,68 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,28 (s, 3H)

25

EMBR (ES+): 483 (M+Na⁺)

30 EMBR (ES-): 459 (M-H)

Preparación de 4-[4-(3-aminofenoxi)piridin-2-il]-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-metilo



35

Procedimiento similar al de 4-[4-(4-aminofenoxi)piridin-2-il]-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-metilo.

40 $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO): 8,38 (d, 1H), 8,01 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 5,7, 2,2 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,20-6,33 (m, 2H), 5,32 (s. a., 2H), 3,72-3,85 (m, 3H), 1,53 (s, 9H)

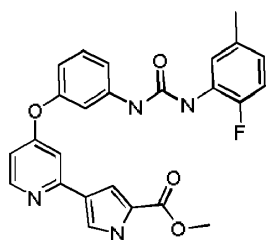
40

EMBR (ES+): 432 (M+Na⁺)

Ejemplo 136

45

4-[4-[3-(((2-Fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo



5 A una disolución con agitación de 4-[4-(3-aminofenoxi)piridin-2-il]-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-metilo (150 mg, 0,37 mmol) en THF anhidro (10 ml) se le añadió isocianato de 2-fluoro-5-metilfenilo (67 mg, 0,44 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas y se vertió en 100 ml de agua. Se filtraron los precipitados resultantes, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar el producto intermedio protegido con Boc como un sólido marrón. Se disolvió este producto intermedio en 5 ml de cloruro de metileno y se le añadieron 3 ml de ácido trifluoroacético. Se continuó con la agitación durante 20 minutos. Se evaporó la mezcla hasta sequedad para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 5%/CHCl₃ para dar 4-{4-[3-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo como un sólido blanco. Rendimiento: 67 mg, 39%.

15 ¹H-RMN (d₆-DMSO): 12,18 (s. a., 1H), 9,23 (s, 1H), 8,47 (s. a., 1H), 8,36 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,63 (s. a., 1H), 7,25-7,47 (m, 4H), 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 11,4, 8,5 Hz, 1H), 6,72-6,85 (m, 2H), 6,65 (dd, J = 5,6, 2,1 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,22 (s, 3H)

EMBR (ES+): 483 (M+Na⁺)

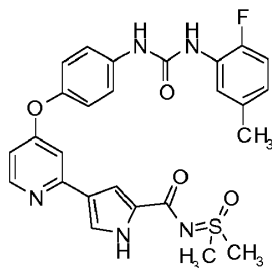
EMBR (ES-): 459 (M-H)

20

Ejemplo 137

25 N-[Dimetil(oxido)-lambda-4-sulfaniliden]-4-{4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-2-carboxamida

25



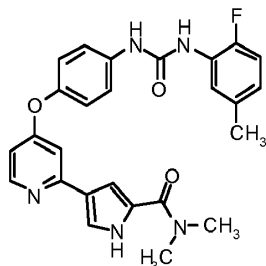
Procedimiento similar al del ejemplo 101.

30 EMBR (ES+): 544 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 520 (M-H)

35 Ejemplo 138

4-{4-[4-(((2-Fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino]fenoxi]piridin-2-il}-N,N-dimetil-1H-pirrol-2-carboxamida



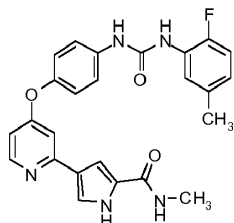
40 Se aisló el compuesto del título como un producto secundario en la síntesis del ejemplo 137.

EMBR (ES+): 474 (M+H)

EMBR (ES-): 472 (M-H)

5 Ejemplo 139

4-{4-[4-(((2-Fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenoxi]piridin-2-il}-N-metil-1H-pirrol-2-carboxamida



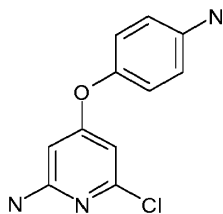
10 Se agitó una mezcla de ácido 4-{4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-2-carboxílico (50 mg, 0,11 mmol), HATU (50 mg, 0,13 mmol), disolución de metilamina 2 M/THF (0,1 ml, 0,2 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (31 mg, 0,24 mmol) en DMF anhidro (8 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se vertió la mezcla en 100 ml de agua. Se filtraron los precipitados, se lavaron con agua y se secaron para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con MeOH al 3~5%/CHCl₃ para dar 4-{4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenoxi]piridin-2-il}-N-metil-1H-pirrol-2-carboxamida como un sólido blanco. Rendimiento: 21 mg, 41%.

15 ¹H-RMN (d₆-DMSO): 11,69 (s. a., 1H), 9,17 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,01-8,12 (m, 1H), 7,96 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,48-7,61 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 2,9, 1,5 Hz, 1H), 7,03-7,23 (m, 5H), 6,79 (dt, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H)

EMBR (ES+): 482 (M+Na⁺)

25 EMBR (ES-): 458 (M-H)

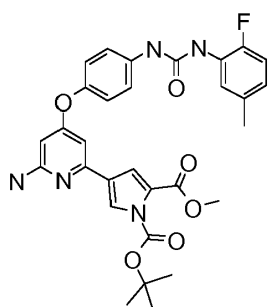
Preparación de 4-(4-aminofenoxi)-6-cloropiridin-2-amina



30 Se purgó con nitrógeno una disolución con agitación de 4-aminofenol (335 mg, 3,1 mmol) en DMSO anhidro (8 ml) y se trató con disolución de KOBu^t 1 M/THF (3,1 ml, 3,1 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió 4,6-dicloropiridin-2-ilamina (500 mg, 3,1 mmol) y se calentó la mezcla hasta 88°C durante 16 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 100 ml de agua. Se filtraron los precipitados resultantes, se lavaron con agua y se secaron para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con MeOH al 2~5%/CHCl₃ para dar 4-(4-aminofenoxi)-6-cloropiridin-2-amina como un sólido de color marrón claro. Rendimiento: 350 mg, 49%.

40 Ejemplo 140

4-{6-amino-4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-metilo

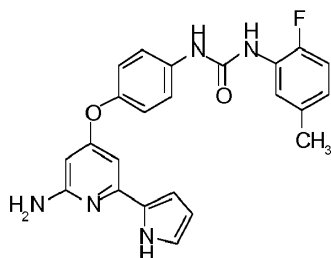


Procedimiento similar al del ejemplo 148.

5 EMBR (ES+): 598 (M+Na⁺)

Ejemplo 141

10 1-(4-[[2-Amino-6-(1H-pirrol-2-il)piridin-4-il]oxi]fenil)-3-(2-fluoro-5-metilfenil)urea



Procedimiento similar al del ejemplo 148.

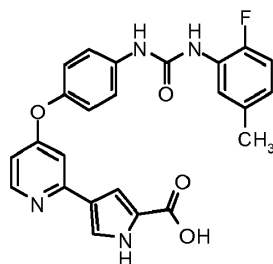
15 ¹H-RMN (d₆-DMSO): 11,02 (s. a., 1H), 9,11 (s, 1H), 8,44 (s. a., 1H), 7,97 (d, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,98-7,17 (m, 3H), 6,78 (s. a., 2H), 6,53 (s. a., 2H), 6,05 (s. a., 1H), 5,74 (s. a., 2H), 5,61 (s, 1H), 2,25 (s, 3H)

EMBR (ES+): 418 (M+H)

20 EMBR (ES-): 416 (M-H)

Ejemplo 142

25 Ácido 4-{4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonyl)amino]fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-2-carboxílico

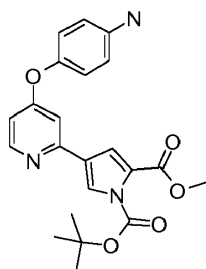


30 A una disolución con agitación de 4-{4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonyl)amino]fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (220 mg), 0,48 mmol) en THF/MeOH (3 ml/10 ml) se le añadió NaOH 1 M (4,0 ml, 4,0 mmol). Se calentó la mezcla a 70°C durante 2 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 100 ml de agua. Se añadió HCl 1 M hasta pH = 4 y se filtraron los precipitados resultantes, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar ácido 4-{4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonyl)amino]fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-2-carboxílico. Rendimiento: 200 mg, 94%.

35 ¹H-RMN (d₆-DMSO): 12,38 (s. a., 1H), 12,04 (s. a., 1H), 9,14-9,23 (m, 1H), 8,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 7,60 (s. a., 1H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,30 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,03-7,18 (m, 3H), 6,73-6,84 (m, 1H), 6,60 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H)

EMBR (ES-): 445 (M-H)

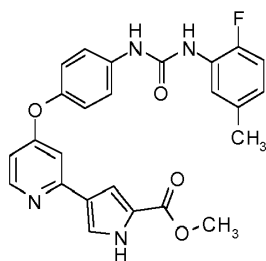
Preparación de 4-[4-(4-aminofenoxi)piridin-2-il]-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-metilo



5 Se cargó un matraz de 100 ml con 4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)anilina (150 mg, 0,68 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-metilo (260 mg, 0,81 mmol), disolución de Na₂CO₃ 2 M (0,5 ml, 1,0 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mg, 0,007 mmol), 10 ml de 1,4-dioxano y 3 ml de agua. Se purgó la mezcla con nitrógeno y se calentó a 70°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se vertió en 100 ml de agua. Se filtraron los precipitados y se secaron para dar el producto en bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 2-3%/CHCl₃ para dar 4-[4-(4-aminofenoxi)piridin-2-il]-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-metilo como un aceite de color marrón claro. Rendimiento: 240 mg, 86%.

15 Ejemplo 143

4-{4-[4-(((2-Fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenoxi]piridin-2-il}-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo



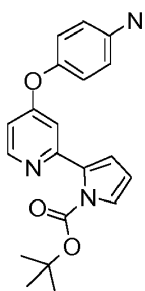
20 A una disolución con agitación de 4-[4-(4-aminofenoxi)piridin-2-il]-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-metilo (240 mg, 0,59 mmol) en THF anhidro (10 ml) se le añadió isocianato de 2-fluoro-5-metilfenilo (107 mg, 0,71 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y se vertió en 100 ml de agua. Se filtraron los precipitados resultantes, se lavaron con agua y se secaron para dar un aceite marrón. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 2-3%/CHCl₃ dio el producto intermedio protegido con Boc como un aceite de color verde claro, que se disolvió en 5 ml de cloruro de metileno, seguido de la adición de 3 ml de ácido trifluoroacético. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos, se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 2-5%/CHCl₃ para dar 4-[4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo como un sólido blanco. Rendimiento: 135 mg, 50%.

¹H-RMN (d₆-DMSO): 12,17 (s. a., 1H), 9,14 (s, 1H), 8,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,91-8,04 (m, 1H), 7,61 (dd, J = 3,1, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,22-7,31 (m, 2H), 7,02-7,17 (m, 3H), 6,73-6,85 (m, 1H), 6,58 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,26 (s, 3H)

EMBR (ES+): 483 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 459 (M-H)

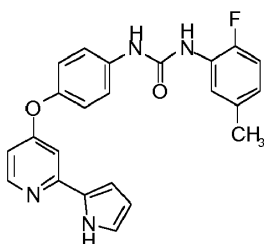
40 Preparación de 2-[4-(4-aminofenoxi)piridin-2-il]-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo



5 A una mezcla con agitación de ácido *N*-Boc-pirrol-2-borónico (114 mg, 0,54 mmol) y 4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)anilina (100 mg, 0,45 mmol) en 8 ml de 1,4-dioxano, se le añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (10 mg, 0,014 mmol) y disolución acuosa de Na₂CO₃ 1 M (0,5 ml, 1,0 mmol). Se calentó la mezcla a 72°C bajo N₂ durante una hora, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 100 ml de agua. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (2x50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, y se evaporaron para dar un aceite marrón, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con un gradiente de EtOAc al 20-50%/hexanos para dar 2-[4-(4-aminofenoxy)piridin-2-il]-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite incoloro. Rendimiento: 110 mg, 70%.

Ejemplo 144

15 1-(2-Fluoro-5-metilfenil)-3-(4-{{2-(1H-pirrol-2-il)piridin-4-il}oxi}fenil)urea

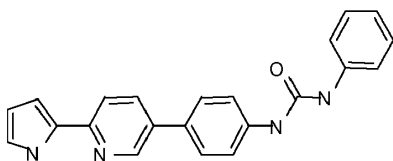


20 A una disolución con agitación de 2-[4-(4-aminofenoxy)piridin-2-il]-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,28 mmol) en THF anhidro (10 ml) se le añadió isocianato de 2-fluoro-5-metilfenilo (51 mg, 0,34 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora y se vertió en 100 ml de agua. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (2x50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para dar un aceite marrón, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con MeOH al 2%-5%/CHCl₃ para dar el producto intermedio protegido con Boc como un aceite de color verde claro. Se disolvió el aceite en 5 ml de cloruro de metileno y se le añadieron 3 ml de ácido trifluoroacético. Se continuó con la agitación durante 10 horas y se evaporó la mezcla hasta sequedad. Se disolvió el residuo marrón en metanol (5 ml). Luego se añadió gota a gota esta disolución en metanol en 100 ml de disolución de NaHCO₃ 1 M con agitación. Se filtraron los precipitados resultantes, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar 1-(2-fluoro-5-metilfenil)-3-(4-{{2-(1H-pirrol-2-il)piridin-4-il}oxi}fenil)urea como un sólido de color gris claro.

30 ¹H-RMN (d₆-DMSO): 11,43 (s. a., 1H), 9,14 (s, 1H), 8,46 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,48-7,58 (m, 2H), 7,20 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,04-7,16 (m, 3H), 6,75-6,86 (m, 2H), 6,67 (dt, J = 3,8, 1,9 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 5,9, 2,3 Hz, 1H), 6,05-6,13 (m, 1H), 2,25 (s, 3H)

Ejemplo 145

35 1-Fenil-3-{4-[6-(1H-pirrol-2-il)piridin-3-il]fenil}urea



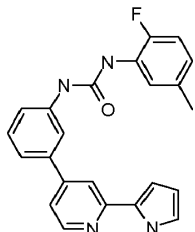
40 Procedimiento similar al del ejemplo 148.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,46 (s. a., 1H), 8,79 (s, 1H), 8,75 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 6,96 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,84-6,88 (m, 1H), 6,77 (t, J = 3,8 Hz, 1H), 6,11-6,16 (m, 1H)

Ejemplo 146

1-(2-Fluoro-5-metilfenil)-3-{3-[2-(1H-pirrol-2-il)piridin-4-il]fenil}urea

5



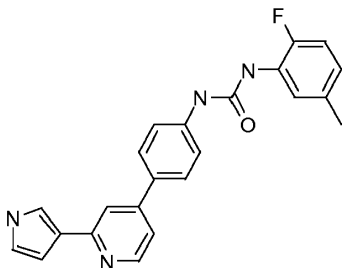
Procedimiento similar al del ejemplo 148.

10 EMBR (ES+): 387 (M+H⁺)

Ejemplo 147

1-(2-Fluoro-5-metilfenil)-3-{4-[2-(1H-pirrol-3-il)piridin-4-il]fenil}urea

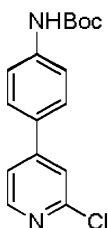
15



Procedimiento similar al del ejemplo 148.

20 ¹H-RMN (d₆-DMSO): 11,72 (s. a., 1H), 9,49 (s. a., 1H), 8,63 (s, 1H), 8,53 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,38 (s. a., 1H), 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,00-8,04 (m, 1H), 7,97 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,81-7,90 (m, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,13 (dd, J = 11,3, 8,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,98 (s. a., 1H), 6,84 (ddd, J = 7,8, 5,3, 2,1 Hz, 1H), 2,21-2,36 (m, 3H)

25 EMBR (ES+): 387 (M+H)

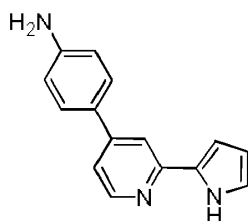
(4-(2-Cloropiridin-4-il)fenil)carbamato de *terc*-butilo

30

A una mezcla de ácido (4-boc-aminofenil)borónico (200 mg, 0,84 mmol) y 2-cloro-4-bromopiridina (162 mg, 0,84 mmol) en 10 ml de 1,4-dioxano, se le añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (10 mg, 0,014 mmol) y disolución acuosa de Na₂CO₃ 1 M (0,5 ml, 1,0 mmol). Se calentó la mezcla a 70°C bajo N₂ Durante 2 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 100 ml de agua. Se filtraron los precipitados de color marrón, se lavaron con agua y se secaron para dar (4-(2-cloropiridin-4-il)fenil)carbamato de *terc*-butilo como el producto en bruto.

35

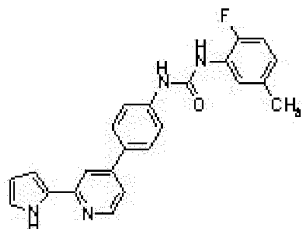
4-(2-(1H-Pirrol-2-il)piridin-4-il)anilina



5 A una mezcla de ácido N-Boc-pirrol-2-borónico (210 mg, 1,0 mmol) y (4-(2-cloropiridin-4-il)fenil)carbamato de *terc*-butilo (250 mg, 0,82 mmol) en 10 ml de 1,4-dioxano, se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (10 mg, 0,014 mmol) y disolución acuosa de Na₂CO₃ 1 M (0,75 ml, 1,5 mmol). Se calentó la mezcla a 60°C bajo N₂ durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 100 ml de agua. Se filtraron los precipitados, se secaron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice con MeOH al 1-5%/CHCl₃ para dar el producto intermedio como un aceite de color amarillo claro. Se disolvió este producto intermedio en 10 ml de cloruro de metileno y se le añadieron 3 ml de ácido trifluoroacético. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas y se evaporó hasta sequedad para dar sal de TFA de 4-(2-(1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)anilina como un sólido de color marrón claro. Rendimiento: 290 mg, 100%.

Ejemplo 148

15 1-(2-Fluoro-5-metilfenil)-3-{4-[2-(1H-pirrol-2-il)piridin-4-il]fenil}urea



20 A una suspensión con agitación de sal de TFA de 4-(2-(1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)anilina (60 mg, 0,17 mmol) en THF anhidro (10 ml) se le añadió isocianato de 2-fluoro-5-metilo-fenilo (48 mg, 0,32 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (40 mg, 0,31 mmol). Después de 1 hora, se evaporó la mezcla de reacción y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con MeOH al 2-3%/CHCl₃ para dar 1-(2-fluoro-5-metilfenil)-3-{4-[2-(1H-pirrol-2-il)piridin-4-il]fenil}urea como un sólido blanquecino. Rendimiento: 28 mg.

25 ¹H-RMN (d₆-DMSO): 11,49 (s. a., 1H), 9,29 (s. a., 1H), 8,52-8,60 (m, 1H), 8,48 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,94-8,04 (m, 2H), 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 11,4, 8,2 Hz, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,82 (dt, J = 5,4, 2,6 Hz, 1H), 6,16 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H)

30 EMBR (ES+): 409 (M+Na⁺)

EMBR (ES-): 385 (M-H)

3.2 Pruebas biológicas

35 Los datos biológicos para los compuestos de la presente invención se generaron mediante el uso de uno o más de los siguientes ensayos.

Señal de Ca⁺⁺ estimulada por VEGF *in vitro*

40 Se utilizó la tecnología FLIPR (*Fluorometric Imaging Plate Reader*, lector de placas de obtención de imágenes fluorométricas) automatizada para detectar inhibidores de los aumentos inducidos por VEGF en los niveles de calcio intracelular en células endoteliales cargadas con colorante fluorescente. Se sembraron HUVEC (células endoteliales de vena umbilical humana) (Clonetics) en placas de pared negra recubiertas con fibronectina de 96 pocillos durante la noche a 37°C/5% de CO₂. Se cargaron las células con el indicador de calcio Fluo-4 durante 45 minutos a 37°C. Se lavaron las células 4 veces (Original Cell Wash, Labsystems) para retirar el colorante extracelular. Se reconstituyeron los compuestos de prueba en DMSO al 100% y se añadieron a las células para dar una concentración final de DMSO del 0,1%. Para la detección, se preincubaron las células con agentes de prueba durante 30 minutos, a una concentración única (10 μM) o a concentraciones que oscilaban entre 0,01 y 10,0 μM seguido de estimulación con VEGF (5 ng/ml). Se midieron los cambios en la fluorescencia a 516 nm simultáneamente en la totalidad de los 96 pocillos usando una cámara CCD enfriada. Los datos se generaron mediante la determinación de los niveles de fluorescencia máx-mín para muestras no estimuladas, estimuladas y tratadas con fármaco. Se calcularon los valores de CI₅₀ para los compuestos de prueba a partir del % de inhibición

de las respuestas estimuladas con VEGF en ausencia de inhibidor.

Ensayo de cinasa VEGFR2

5 El dominio citoplasmático del receptor de VEGF humano (VEGFR-2) se expresó como una proteína de fusión con
 etiqueta de histidina después de la infección de células de insecto usando un baculovirus modificado por ingeniería
 genética con His. Se purificó His-VEGFR-2 hasta homogeneidad, según se determina mediante SDS-PAGE, usando
 10 cromatografía en resina de níquel. Se realizaron ensayos de cinasa en placas de microtitulación de 96 pocillos que
 se recubrieron durante la noche con 30 μg de poli-Glu-Tyr (4:1) en solución salina tamponada con fosfato 10 mM
 (PBS), pH 7,2-7,4. Se incubaron las placas con BSA al 1% y luego se lavaron cuatro veces con PBS antes de iniciar
 la reacción. Se llevaron a cabo las reacciones en volúmenes de reacción de 120 μl que contenían ATP 3,6 μM en
 tampón de cinasa (tampón Hepes 50 mM, pH 7,4, MgCl_2 20 mM, MnCl_2 0,1 mM y Na_3VO_4 0,2 mM). Se
 15 reconstituyeron los compuestos de prueba en DMSO al 100% y se añadieron a la reacción para dar una
 concentración final de DMSO del 5%. Se iniciaron las reacciones mediante la adición de 0,5 ng de proteína
 purificada. Después de una incubación de diez minutos a 25°C, se lavaron las reacciones cuatro veces con PBS que
 contenía Tween-20 al 0,05%. Se diluyeron 100 μl de un conjugado de anticuerpo anti-fosfotirosina monoclonal-
 peroxidasa 1:10000 en PBS-Tween-20 y se añadieron a los pocillos durante 30 minutos. Después de cuatro lavados
 20 con PBS-Tween-20, se añadieron a los pocillos 100 μl de diclorhidrato de O-fenilendiamina en tampón fosfato-
 citrato, que contenía peróxido de hidrógeno y urea, durante 7 minutos como sustrato colorimétrico para la
 peroxidasa. Se terminó la reacción mediante la adición de 100 μl de H_2SO_4 2,5 N a cada pocillo y se leyó utilizando
 un lector ELISA de microplacas ajustado a 492 nm. Se calcularon los valores de CI_{50} para la inhibición del
 compuesto directamente a partir de gráficos de densidad óptica (unidades arbitrarias) frente a la concentración del
 compuesto después de la resta de los valores del blanco. Los compuestos de la presente invención tienen el valor
 25 de CI_{50} en el intervalo de 0,01 a 500 nM.

Extravasación dérmica inducida por VEGF en cobaya (ensayo de Miles)

Se anestesiaron cobayas Hartley macho (300-600 g) con isofluorano, se cortaron y se les administró una dosis única
 del fármaco o el vehículo respectivo. Se dosificó por vía oral a las cobayas a menos que se indique de otro modo en
 30 la tabla 3. Diez minutos antes del final del tratamiento farmacológico, se anestesiaron las cobayas con isofluorano y
 se les inyectó por vía intravenosa colorante azul de Evans (EBD) al 0,5% en PBS (13-15 mg/kg de dosis de EBD).
 Después de 5 minutos, se administraron en el flanco inyecciones intradérmicas por triplicado de 100 ng de
 rhVEGF₁₆₅ en 100 μl de PBS y de 100 μl de PBS solo. Después de 20 minutos, se sacrificó cada animal con
 Pentosol y se retiró la piel que contenía los sitios de inyección intradérmica para el análisis de imagen.

35 Usando una cámara de vídeo analógica acoplada a un PC, se captó una imagen de cada muestra de piel sometida a
 transiluminación, y se midió la densidad óptica integrada de cada sitio de inyección usando ImagePro 4. Para cada
 muestra de piel, la diferencia entre la densidad óptica media de los sitios de VEGF y la densidad óptica media de los
 40 sitios de PBS es la medida de la extravasación de EBD inducida por VEGF en ese animal. Estos valores medidos se
 promediaron por grupo de estudio para determinar la extravasación de EBD inducida por VEGF media para cada
 condición experimental, y luego se compararon las medias de grupo para evaluar la inhibición de la extravasación de
 EBD inducida por VEGF en los grupos tratados con fármaco en relación con los controles tratados con vehículo.

45 Para determinar la dosis requerida para una inhibición del 50% (DI_{50}), se representaron los datos de porcentaje de
 inhibición en función de la dosis oral, utilizando el análisis de "ajuste óptimo" en el software MicroSoft Excel. Se
 verificó visualmente el valor de DI_{50} mediante el uso de los datos representados gráficamente (línea horizontal a
 partir del valor de y del 50%, en la intersección con la línea vertical de la recta de ajuste óptimo al eje x (dosis).

Neovascularización coroidea inducida por láser (CNV) en ratas (ensayo de CNV).

50 Se indujo CNV y se cuantificó en este modelo tal como se describió previamente (Edelman y Castro. Exp. Eye Res.
 2000; 71:523-533). En el día 0, se anestesiaron ratas Brown Norway macho (200-300 g) con 100 mg/kg de ketamina
 y 10 mg/kg de xilazina, y se dilataron las pupilas con tropicamida al 1%. Usando la configuración azul-verde de un
 55 láser de argón Novus coherente, se administraron 3 quemaduras de láser (90 mW durante 0,1 s; 100 μm de
 diámetro) a cada ojo entre los vasos retinianos alrededor de la papila del nervio óptico. Se les dosificó a las ratas
 compuestos de prueba en sus vehículos indicados por vía oral una vez al día.

60 En el día 10, las ratas se sacrificaron con CO_2 al 100% y se marcaron los vasos sanguíneos mediante perfusión
 vascular con 10 mg/ml de FITC-dextrano ($\text{PM } 2 \times 10^6$). Usando un microscopio de epifluorescencia (20 veces)
 acoplado a una cámara digital puntual y un PC, se obtuvieron imágenes de las preparaciones planas de EPR-
 esclerótica-coroideas de cada ojo, y se midió el área ocupada por neovasos hiperfluorescentes dentro de cada lesión
 por láser usando el software ImagePro 4.

65 Para determinar la dosis requerida para una inhibición del 50% (DI_{50}), se representaron los datos de porcentaje de
 inhibición en función de la dosis oral, utilizando el análisis de "ajuste óptimo" en el software MicroSoft Excel. Se

verificó visualmente el valor de DI_{50} mediante el uso de los datos representados gráficamente (línea horizontal a partir del valor de y del 50%, en la intersección con la línea vertical de la recta de ajuste óptimo al eje x (dosis).

5 La descripción anterior puede emplearse para poner en práctica la presente invención, y representa el mejor modo contemplado. No debe interpretarse como una limitación del alcance general del presente documento.

Modelo de permeabilidad de VEGF en ojo de conejo

10 El ensayo usado lo detallaron Jeffrey Edelman, etc. en Exp. Eye. Res. 80 (2005), págs. 249-258.

Señal de Ca^{2+} estimulada por PDGF *in vitro*

15 Se usó la tecnología FLIPR (*Fluorometric Imaging Plate Reader*, lector de placas de obtención de imágenes fluorométricas) automatizada para detectar inhibidores de los aumentos inducidos por PDGF en los niveles de calcio intracelular en células endoteliales cargadas con colorante fluorescente. Se sembraron NHDF-Ad (fibroblastos dérmicos humanos normales) (Lonza) en placas de pared negra recubiertas con fibronectina de 384 pocillos durante la noche a 37°C/5% de CO_2 . Se cargaron las células con el indicador de calcio Fluo-4 durante 45 minutos a 37°C. Se lavaron las células 4 veces (ELx405-CW, Bio-Tek) para retirar el tinte extracelular. Se reconstituyeron los compuestos de prueba en DMSO al 100% y se añadieron a las células para dar una concentración final de DMSO del 0,1%. Para la detección, se preincubaron las células con agentes de prueba durante 30 minutos, a una concentración única (10 μM) o a concentraciones que oscilaron entre 0,001 nM y 10 μM seguido de estimulación con PDGF (10 ng/ml). Se midieron los cambios en la fluorescencia a 515 nm simultáneamente en los 384 pocillos utilizando una cámara CCD enfriada. Los datos se generaron mediante la determinación de los niveles de fluorescencia máx-mín para muestras no estimuladas, estimuladas y tratadas con fármaco. Se calcularon los valores de CI_{50} para los compuestos de prueba a partir del % de inhibición de las respuestas estimuladas con PDGF en ausencia de inhibidor.

Las tablas II y III presentan los datos biológicos de algunos de los compuestos de la presente invención.

30 Tabla II: Datos biológicos de compuestos de la presente invención con grupo de unión de amida

N.º de ejemplo	CI_{50} celular de VEGFR2 (nM)	CI_{50} de enzima VEGFR2 (nM)	CI_{50} de enzima VEGFR1 (nM)	CI_{50} celular de PDGF β (nM)
1		28		
2	8	28		
3		28		
4	6	29		
5		2956		
6		506		
7	12	34		
8	8	28		
9	30	47		
10	46	41		
11	28	23	34	
12				
13	16	27		
14	15	33	15	
15	51	26		73
16	17	21		
17	22	20		61
18	10	31		
19	30	37		135
20	83	28		
21	12	24		39
22	18	29	13	105
23	13	35		
24	55	24		
25	30	25		
26	39	120		
27	45	66		
28	38	52		
29	18	55		

ES 2 730 086 T3

30	29	37		94
31	14	29	20	
32	22	46		
33	18	56		
34	7	70		
35	27	29		
36		10028		
37	1005	2610		

Tabla III: Datos biológicos de compuestos de la presente invención con un grupo de unión de urea

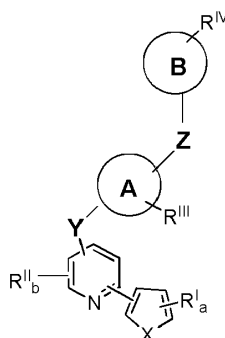
N.º de ejemplo	Cl ₅₀ celular de VEGFR2 (nM)	Cl ₅₀ de enzima VEGFR2 (nM)	Cl ₅₀ de enzima VEGFR1 (nM)	Cl ₅₀ celular de PDGFβ (nM)
38		10		
39		23		
40		11		
41		11		
42		60		
43		16		
44		24		
45		17		
46	2	28		
47	107	17		
48	16	12		
49	145	27		
50	5	32		
51		16		
52		25		
53	43	28		44
54	130	29		191
55	32	23		26
56	81	20		
57	102	45		
58	211	36		
59	34	29		
60	27	23		
61	91	39		
62	122	43		
63	111	30		
64	16	39		
65		15	4	
66		17	3	
67	31	31		
68		16		
69		24	5	
70	2	20		
71		20		
72	7	15		
73		11		
74	7	12		
76	2	14	3	
76	3	14		
77	8	10		
78	25	15	4	
79	13	38		
80	176	69		
81		19		
82	17	19		
83		22	5	
84		13		
85	6	30		

ES 2 730 086 T3

86		27		
87	5	25		
88	374	477		
89	5	23		
90	8	17	6	21
91	17	14		38
92	37	9		39
93	6	5	5	14
94	10	6		10
95	30	32		
96	3	17		69
97	8	18		
98	62	51		
99	49	46		
100	12	13		
101	4	8		82
102	10	35		8
103	24	20		
104	23	27		
105	87	15		
106	16	21		
107	13	21		
108	17	14	13	43
109	16	23		
110	8	38	10	32
111	13	71		
112	13	18		
113	23	25		
114	13	22		
115	2	15	2	44
116	12	17		
117	6	18		
118	22	85		
119	12	54		
120	43	98		
121	37	14	20	102
122	142	130		
123	13	24		85
124	23	36		
125	22	31		
126	16	116		
127	20	21		91
128	10	53		
129	12	102		
130	5	43	16	32
131	8	31		
132	22	15		
133	66	15		
134	4	31	4	
135	11	47		
136	29	22		
137	14	33		
138		30		
139	14	30		
140		10000		
141		2704		
142	111	28		
143	16	12		
144	28	26		
145	10000	10000		
146	10000	7007		
147	10000	3505		
148	10000	1382		

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la fórmula I:



Fórmula I

en la que

X es NH o S;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en C(O)(CR⁵R⁶)_dN(R⁴)₂, C(O)N=S(O)R⁵R⁶, (CR⁵R⁶)_dC(O)(CR⁵R⁶)_dR⁴, (CR⁵R⁶)_dC(O)(CR⁵R⁶)_dOR⁴ y (CR⁵R⁶)_dC(O)(CR⁵R⁶)_dN(R⁴)₂, en los que cada R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, (CR⁵R⁶)_d y N(R⁴)₂ puede formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, incluyendo aziridina, azetidina, pirrolidina, 5-fluoropirrolidina, piperidina, 6-fluoropiperidina, N-metilpiperazina, morfolina, 2,6-dimetilmorfolina, tiomorfolina, y en la que dicho anillo heterocíclico puede estar sustituido opcionalmente con hasta tres de R⁵; en los que R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, alcoxialquilo C₁-C₈, alcoxicarbonilalquilo y alcoxicarbonilo;

a es 0 o un número entero de 1 a 3;

d es 0;

b es 0;

Y se selecciona del grupo que consiste en:

(1') -(CH₂)_g-O-(CH₂)_h-;

(2') -(CH₂)_g-NR¹-(CH₂)_h-;

(3') -(CH₂)_g-S(O)_n-(CH₂)_h-;

y (18') un enlace sencillo;

en la que

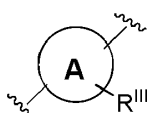
g es 0;

h es 0;

n es 0;

R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, CF₃, alquilo e hidroxialquilo;

el anillo A es



(i) fenilo;

R^{III} representa opcionalmente 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo lineal o ramificado C₁-C₅, halógeno, ciano y nitro;

5

Z se selecciona del grupo que consiste en

(1') (CH₂)_iN(R⁷)C(O)N(R⁸)(CH₂)_j;

10

(2') (CH₂)_iN(R⁷)C(O); y

(3') C(O)N(R⁸)(CH₂)_j;

en los que:

15

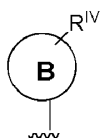
i es 0;

j es 0;

20

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

el anillo B es



que se selecciona del grupo que consiste en:

25



, y , en los que n es 0;

R^{IV} representa opcionalmente 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxilo, alquilo, ciano, halo, haloalcoxilo, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo y nitro; e

30

incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable.

2. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

35

(1') ácido [({5-[4-(2-fluoro-5-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-il}carbonil)amino]acético;

40

(2') [({5-[4-(2-fluoro-5-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-il}carbonil)amino]acetato de metilo;

(3') ácido ([{5-(4-{3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il}carbonil)amino]acético;

(4') ([{5-(4-{3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-il}carbonil)amino]acetato de metilo;

45

(5') ácido 5-[4-({3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenil)amino]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxílico;

(6') 5-[4-({3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenil)amino]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo;

50

(7') 5-[4-(2-fluoro-5-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)fenoxi]piridin-2-il]-N-hidroxi-1H-pirrol-3-carboxamida;

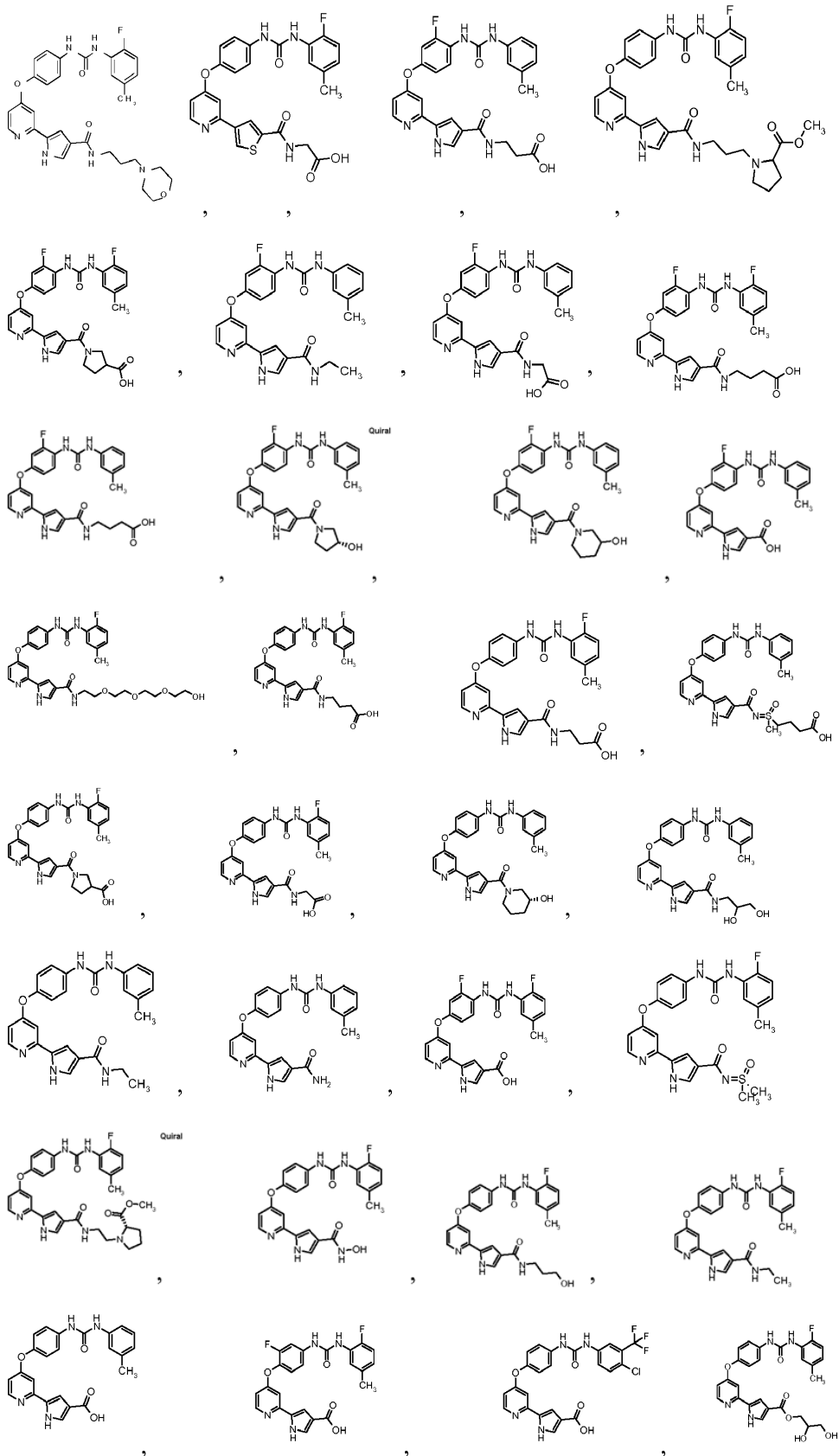
(8') 4-fluoro-N-(2-fluoro-5-metilfenil)-3-[(2-{4-[(3-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-1H-pirrol-2-il}piridin-4-il)oxi]benzamida;

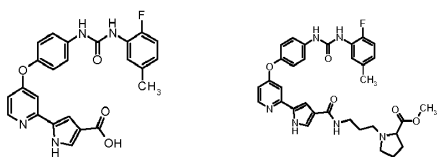
55

(9) N-(2,3-dihidroxipropil)-5-[4-({3-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil)fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxamida;

(10) N-(2-fluoro-5-metilfenil)-3-[(2-{4-[(3-hidroxipirrolidin-1-il)carbonil]-1H-pirrol-2-il}piridin-4-il)oxi]benzamida;

- (11') 5-[4-(3-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil)fenoxi]piridin-2-il]-N-hidroxi-1H-pirrol-3-carboxamida;
- (12') 5-[4-(2-fluoro-5-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil)fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo;
- 5 (13') ácido 5-[4-(2-fluoro-5-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil)fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (14') N-etil-5-(4-{3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 10 (15') N-(2,3-dihidroxipropil)-5-(4-{3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- (16') 5-(4-{3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- (17') N-hidroxi-5-(4-{3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 15 (18') N-(3-[[2-(4-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]carbonil)-1H-pirrol-2-il]piridin-4-il]oxi)fenil)-3-metil-2-furamida;
- (19') ácido 5-[4-(3-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil)fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 20 (20') 5-[4-(3-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil)fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo;
- (21') 5-(4-{3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de 2,3-dihidroxi-propilo;
- (22') ácido 5-[4-(3-[(3-metilfenil)amino]carbonil)fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 25 (23') 5-[4-(3-[(3-metilfenil)amino]carbonil)fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo;
- (24') 5-[4-(3-[(3-metil-2-tienil)carbonil]amino)fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxilato de 2-hidroxietilo;
- 30 (25') 5-(4-{3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de 2-hidroxietilo;
- (26') ácido 5-[4-(3-[(3-metil-2-tienil)carbonil]amino)fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (27') 5-[4-(3-[(3-metil-2-tienil)carbonil]amino)fenoxi]piridin-2-il]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo;
- 35 (28') ácido 5-(4-{4-fluoro-3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (29') 5-(4-{4-fluoro-3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo;
- 40 (30') N-[dimetil(oxido)-lambda-4-sulfaniliden]-5-(4-{3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- (31') N-(3-[[2-(4-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]carbonil)-1H-pirrol-2-il]piridin-4-il]oxi)fenil)-3-metil-2-furamida;
- 45 (32') ácido 5-(4-{3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (33') 5-(4-{3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo;
- (34') 3-metil-N-(3-[[2-(1H-pirrol-2-il)piridin-4-il]oxi]fenil)-2-furamida;
- 50 (35') 4-(4-{3-[(3-metil-2-furoil)amino]fenoxi}piridin-2-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo;
- (36') 2-fluoro-5-metil-N-(4-{[2-(1H-pirrol-2-il)piridin-4-il]oxi}fenil)benzamida; y
- 55 (37') 3-metil-N-(4-{[2-(1H-pirrol-2-il)piridin-4-il]oxi}fenil)-2-furamida.
3. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en





4. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o un estado.
- 5
5. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en un método para el tratamiento de una de las enfermedades o los estados seleccionados del grupo que consiste en cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer hematológico, cáncer renal, cáncer de hígado, cáncer de mama, retinopatía diabética, degeneración macular, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía del prematuro, angiogénesis ocular, edema retiniano, isquemia retiniana, edema macular diabético, edema macular cistoide, oclusión venosa retiniana, oclusión de rama venosa, neovascularización prerretiniana, neovascularización inducida por láser, neovascularización asociada con queratoplastia, glaucoma y tumores oculares, artritis, reestenosis, cirrosis hepática, aterosclerosis, psoriasis, diabetes mellitus, cicatrización de heridas, inflamación, enfermedades neurodegenerativas y trastornos inmunitarios en el humano.
- 10
- 15
6. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según las reivindicaciones 1 a 3, junto con un portador farmacéuticamente aceptable para el mismo.
- 20
7. Composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que la composición comprende comprimidos, cápsulas, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones locales, cremas tópicas, geles y pomadas, colirios, pomadas oculares, aerosoles oculares, suspensiones oftálmicas, emulsiones oftálmicas, inyecciones intravítreas, inyecciones subtenonianas, implantes oftálmicos bioerosionables e insertos y depósitos oftálmicos no bioerosionables.
- 25
8. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 6 a 7, para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o un estado.
- 30
9. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 6 a 7, para su uso en un método para el tratamiento de una de las enfermedades o los estados seleccionados del grupo que consiste en cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer hematológico, cáncer renal, cáncer de hígado, cáncer de mama, retinopatía diabética, degeneración macular, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía del prematuro, angiogénesis ocular, edema retiniano, isquemia retiniana, edema macular diabético, edema macular cistoide, oclusión venosa retiniana, oclusión de rama venosa, neovascularización prerretiniana, neovascularización coroidea inducida por láser, neovascularización asociada con queratoplastia, glaucoma y tumores oculares, artritis, reestenosis, cirrosis hepática, aterosclerosis, psoriasis, diabetes mellitus, cicatrización de heridas, inflamación, enfermedades neurodegenerativas y trastornos inmunitarios en el humano.
- 35

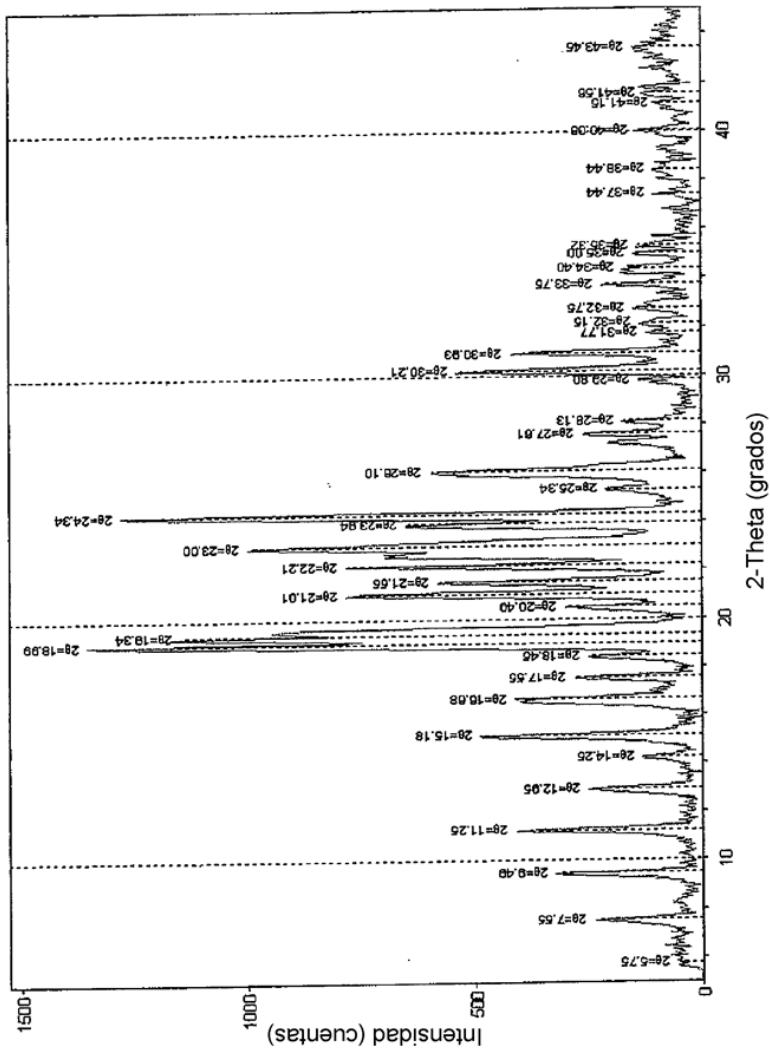


Figura 1.

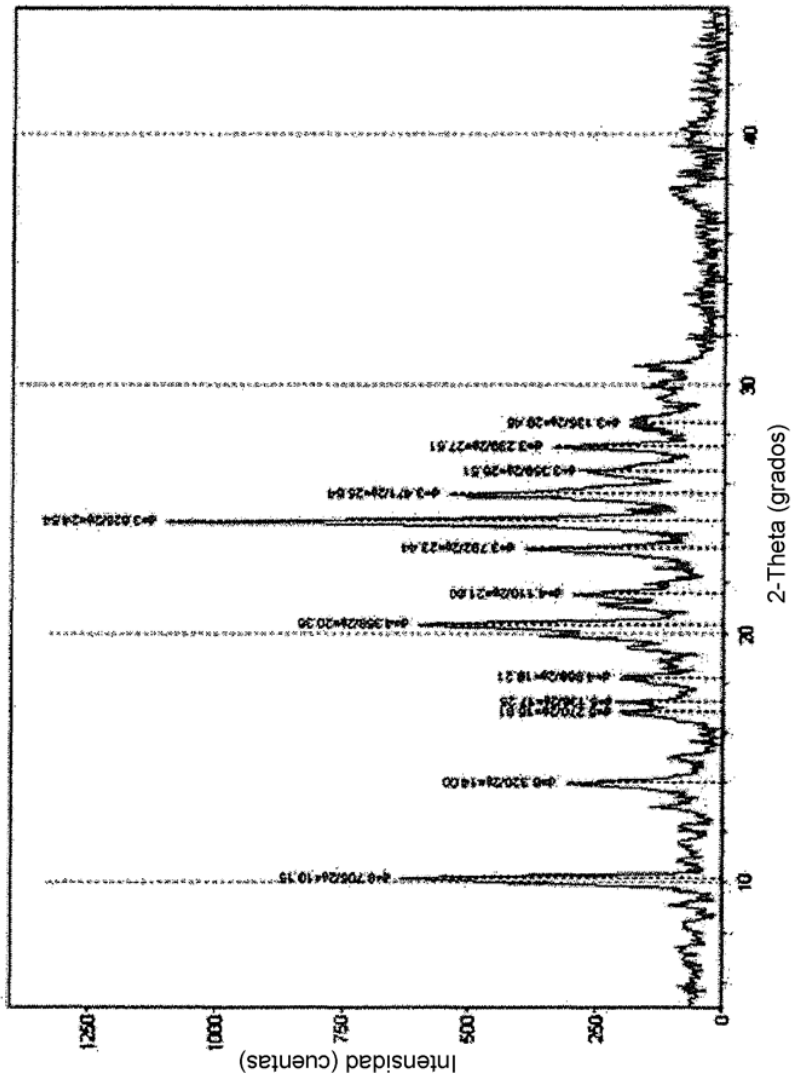


Figura 2

Día 3 tras el tratamiento (100 µg)

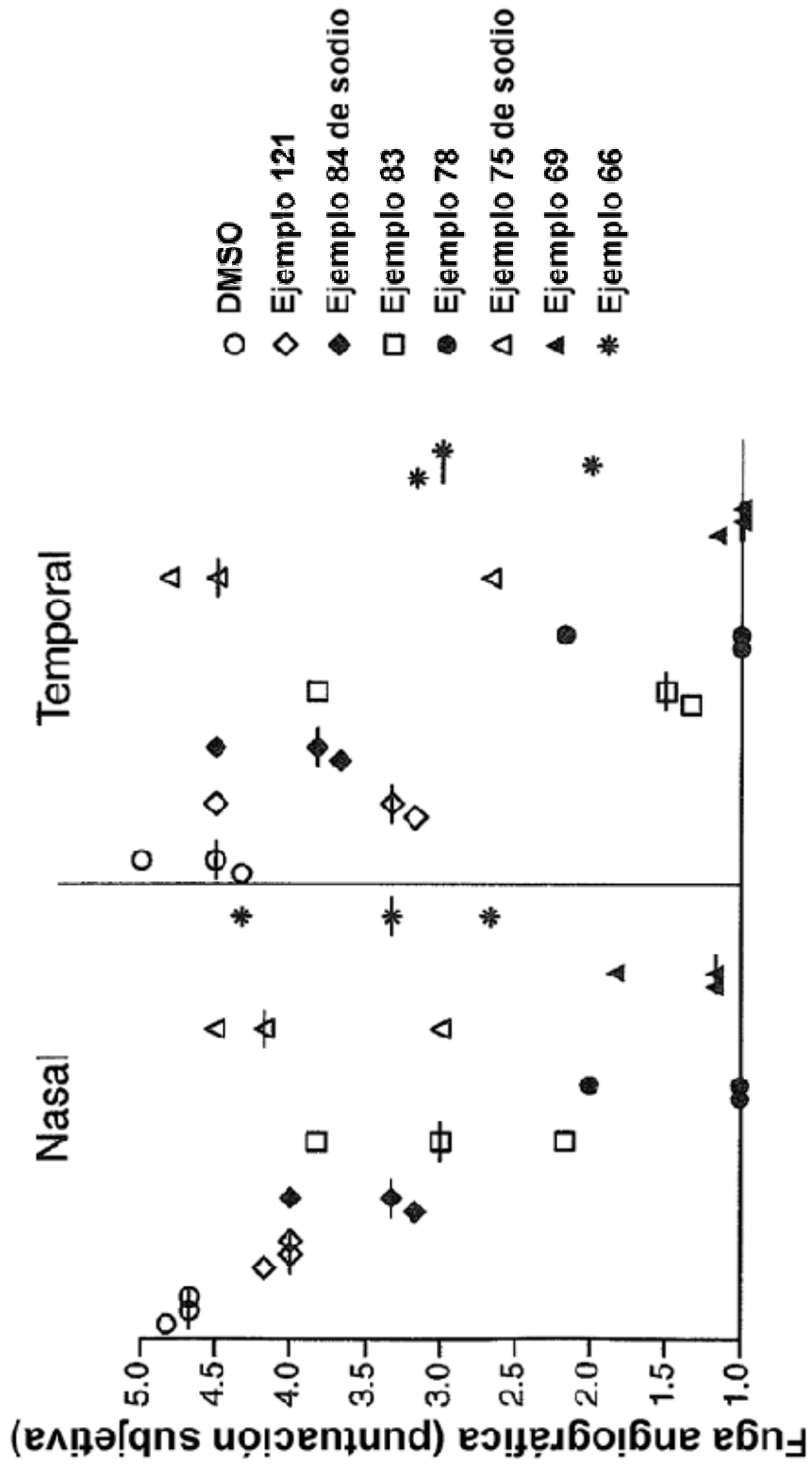


Figura 3

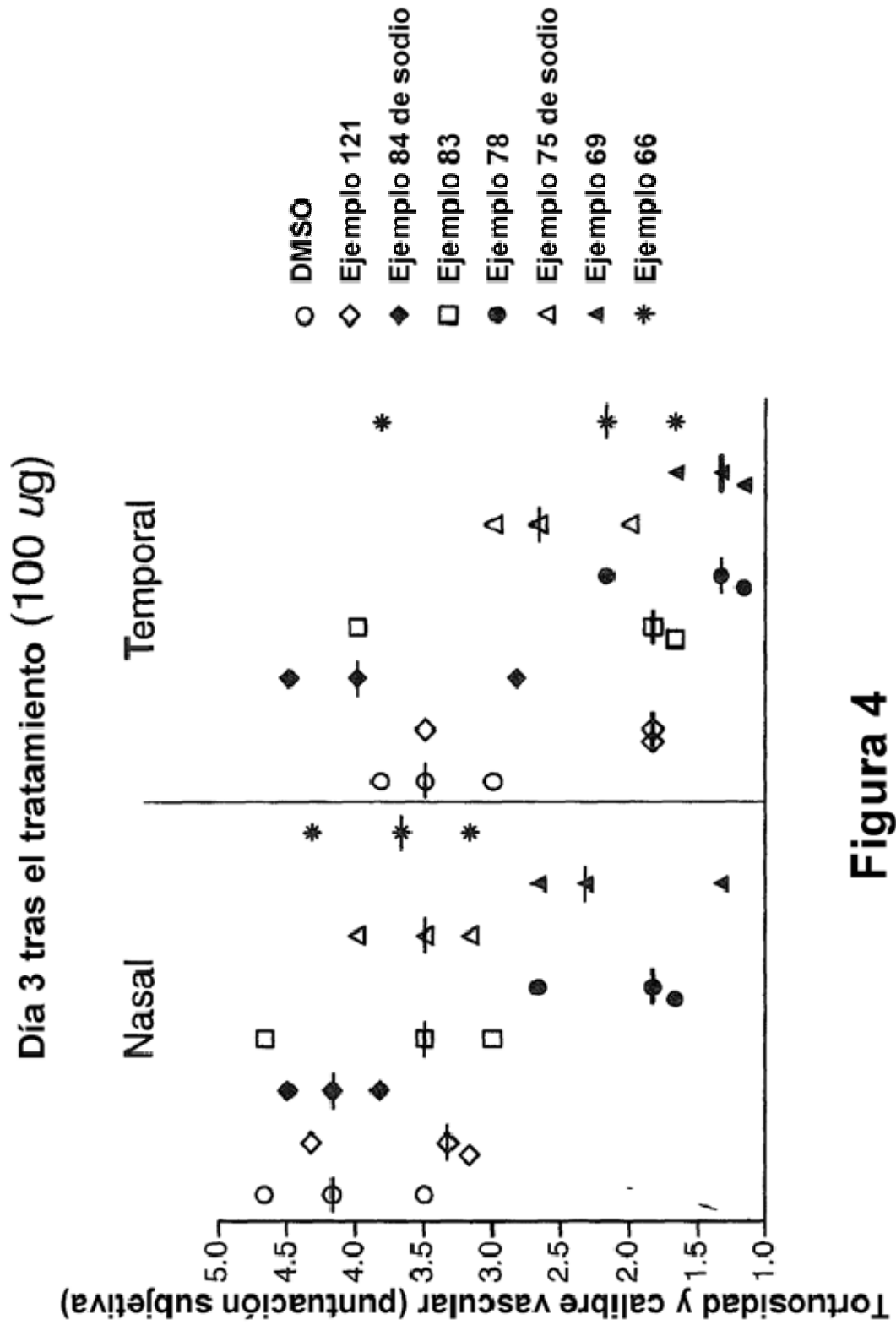


Figura 4