Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 04-128288

54. **TÍTULO** Derivados de Diarilurea utiles para el tratamiento de enfermedades dependientes de la cinasa de proteina.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 213/68.

71. **SOLICITANTE** Novartis AG

DOMICILIO Basilea, Suiza.

74. **APODERADO** Jimena Escobar Uribe

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 22 de diciembre de 2004

22/12/2004.

(FORMA P-10)

SS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04128658 00000000 Folios: 344
Fecha (AMD): 2004-12-23 15:41:35
Tramite : 911 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Com rci
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[ ] Capítulo I [X] Capítulo II

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: NOVARTIS AG Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza Lugar de Constitución: Suiza Teléfono: 41813241111 Fax: 41813227532 E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. [ ] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Número

3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305) Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889 E-mail: tm-patent@escobaruribe.com	IDENTIFICACIÓN C.C. [X] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Número 39.779.452T.P 68228

4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER ANEXO Dirección: Nacionalidad o domicilio:

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/005634 Fecha 28 de mayo de 2003

Publicación Internacional No. WO 2003/099771 A3 Fecha 4 de diciembre de 2003

6 TITULO (54) DERIVADOS DE DIARILUREA UTILES PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DEPENDIENTES DE LA CINASA DE PROTEINA

7 Clasificación Internacional (51) C07D 213/68 A61K 31/33

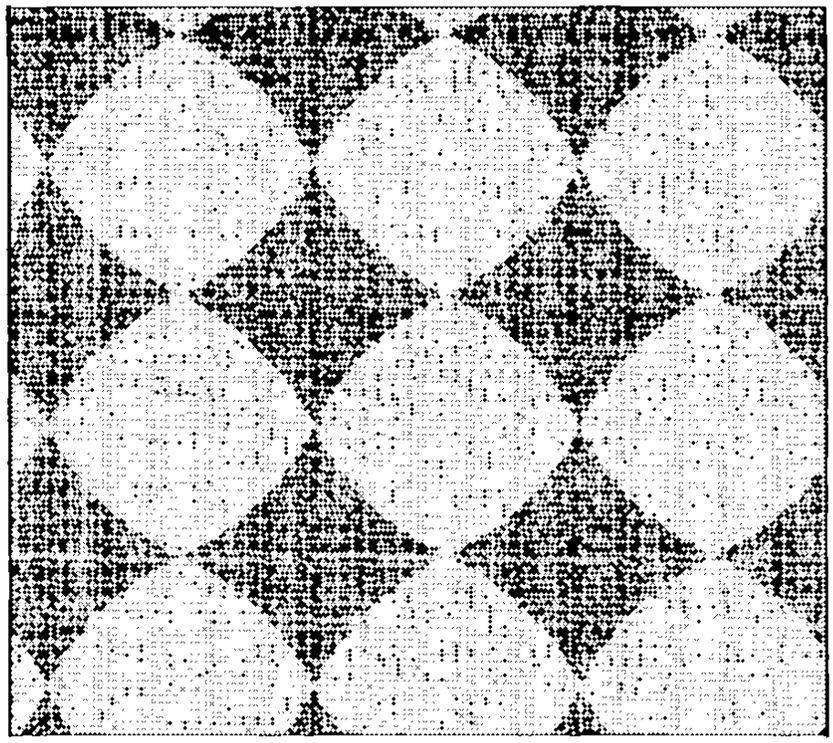
8 Prioridad SI [X] NO [ ]	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	REINO UNIDO	Mayo 29, 2002	0212413.9
	REINO UNIDO	Marzo 12, 2003	0305684.3
	REINO UNID	Abril 23, 2003	0309219.4

9 Comprobante de pago No. 04 97465 Fecha 15 de diciembre de 2004

10 ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Prot. 17.398
- [x] Poderes si fuere el caso **Protocolo No. 17.398**
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- [ ] De ser el caso copia de contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- [ ] Arte final 12 X 12 .
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- [x] Otros " Opinión escrita " - " Notificación de un cambio ".

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

C.C. 39.779.452 DE Usaquén

68.228

Kx/2738/PC

2

2739

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04128288 00000000 Folios: 344
Fecha (AMD): 2004-12-23 15:41:35
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 97,465
FECHA : DICIEMBRE 15 DE 2004

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	35848549	14/12/2004	7,682,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL : $	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ANEXOS

INVENTORES

1.) **FLOERSHEIMER, Andreas**
(Lehmenweg 38, CH-4143 Dornach, Suiza);

2.) **FURET, Pascal**
(Rue du Riegelsbourg, 24, F-68800 Thann, Francia);

3.) **MANLEY, Paul, William**
(Bruggweg 12, CH-4144 Arlesheim, Suiza);

4.) **BOLD, Guido**
(Bleumatthöhe 16, CH-5073 Gipf-Oberfrick, Suiza);

5.) **BOSS, Eugen**
(Am Stausee 27/15, CH-4127 Birsfelden, Suiza);

6.) **GUAGNANO, Vito**
(Thannerstrasse 66, CH-4054 Basilea, Suiza);

7.) **VAUPEL, Andrea**
(Ruetiring 23, CH-4125 Riehen, Suiza).

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"DERIVADOS DE DIARILUREA UTILES PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DEPENDIENTES DE LA CINASA DE PROTEINA"**

Clase: C07D 213/68

JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:

22) Fecha de solicitud:

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
Reino Unido	0212413.9	29/05/02	GB
Reino Unido	0305684.3	12/03/03	GB
Reino Unido	0309219.4	23/04/03	GB

(51) Int Cl: C07D 213/68

(71)Solicitante(s) NOVARTIS AG.

(72) Inventor(es) FLOERSHEIMER, Andreas // FURET, Pascal // MANLEY, Paul, William // BOLD, Guido // BOSS, Eugen // GUAGNANO, Vito // VAUPEL, Andrea.

(74) Agente: JIMENA ESCOBAR URIBE

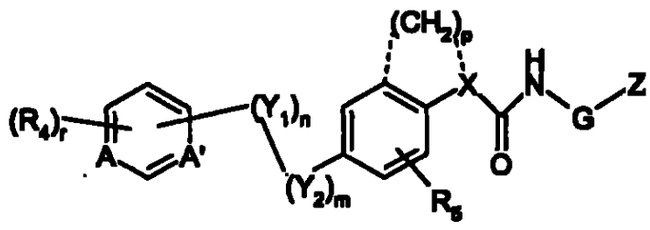
(85) Fecha inicio fase nacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: *Fecha 28/05/03*
No. de solicitud *PCT/EP2003/005634*

(87) Publicación Internacional
Fecha: *Fecha (dd/mm/aa)*
N° publicación: *WO 2003/099771 A3 de 04/12/03* .

(54) Título: **DERIVADOS DE DIARILUREA UTILES PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DEPENDIENTES DE LA CINASA DE PROTEINA.**

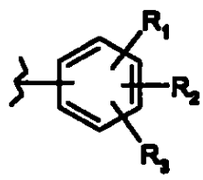
Reivindicación(es):

1. El uso de un derivado de diarilurea de la fórmula I:



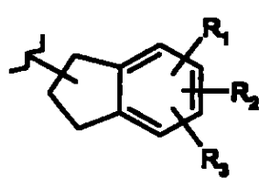
(I)

en donde G no está presente, o es alquileno inferior o cicloalquileno de 3 a 5 átomos de carbono, y Z es un radical de la fórmula Ia:



(Ia)

ó G no está presente y Z es un radical de la fórmula Ib:



(Ib)

A es CH, N ó N→O, *y A' es N ó N→O, con la condición de que no más de uno de A y*

A' puede ser N→O;

n es 1 ó 2;

m es 0, 1, ó 2;

p es 0, 2, ó 3;

r es de 0 a 5;

X es NR si p es 0, en donde R es hidrógeno o una fracción orgánica, o si p es 2 ó 3, X es nitrógeno que, junto con $(CH_2)p$ y los enlaces representados en las líneas punteadas (interrumpidas) (incluyendo los átomos con los que están enlazados) forma un anillo,

o

X es CHK, en donde K es alquilo inferior o hidrógeno, y p es 0,

con la condición de que los enlaces representados en las líneas punteadas, si p es 0, están ausentes;

Y_1 es O, S, ó CH_2;

Y_2 es O, S, ó NH;

con la condición de que $(Y_1)_n$-$(Y_2)_m$ no incluye grupos O-O, S-S, NH-O, NH-S, ó S-O

cada uno de R_1, R_2, R_3, y R^5, independientemente de los otros, es hidrógeno o una fracción inorgánica u orgánica, o cualesquiera dos de ellos forman juntos un puente de alquilendioxilo inferior enlazado por medio de los átomos de oxígeno, y la restante de estas fracciones es hidrógeno o una fracción inorgánica u orgánica;

y R_4 (si está presente, es decir, si r no es 0) es una fracción inorgánica u orgánica;

o un tautómero del mismo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

para la fabricación de composiciones farmacéuticas para utilizarse en el tratamiento de enfermedades dependientes de la cinasa de proteína.

CO Case N/4 -32508A

DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de
"Derivados de diarilurea utiles para el tratamiento de enfermedades dependientes de la cinasa de proteína"
declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a **NOVARTIS AG**, una compañia suiza constituida y existente bajo las leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la República de Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of

Diaryl urea derivatives useful for the treatment of protein kinase dependent diseases

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to **NOVARTIS AG**, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of Switzerland, domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, as far as the Republic of Colombia is concerned.

Andreas Floersheimer
Andreas FLOERSHEIMER
domiciled at
Lehmenweg 38, 4143 Dornach, Switzerland

Eugen Boss
Eugen BOSS
domiciled at
Am Stausee 27/15, 4127 Birsfelden, Switzerland

Pascal Furet
Pascal FURET
domiciled at
Rue du Riegelsbourg 24, 68800 Thann, France

Vito Guagnano
Vito GUAGNANO
domiciled at
Thannerstrasse 66, 4054 Basel, Switzerland

Paul William Manley
Paul William MANLEY
domiciled at
Bruggweg 12, 4144 Arlesheim, Switzerland

Andrea Vaupel
Andrea VAUPEL
domiciled at
Rütiring 23, 4125 Riehen, Switzerland

Guido Bold
Guido BOLD
domiciled at
Bleumatthöhe 16, 5073 Gipf-Oberfrick, Switzerland

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of **Dr. Andreas Floersheimer**, German citizen, residing in Dornach, Switzerland, **Mr. Pascal Furet**, French citizen, residing in Thann, France, **Mr. Paul William Manley**, British citizen, residing in Ariesheim, Switzerland, **Dr. Guido Bold**, citizen of Griesenberg, Switzerland, residing in Gipf-Oberfrick, Switzerland, **Mr. Eugen Boss**, citizen of Basel, Switzerland, residing in Birsfelden, Switzerland, **Dr. Vito Guagnano**, Italian citizen, residing in Basel, Switzerland, and **Dr. Andrea Vaupel**, German citizen, residing in Riehen, Switzerland.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

BASEL, this 29th (twenty-ninth) day of October 2004 (twothousandandfour).

DR. MATTHIAS STAEHELIN NOTAR BASEL

M. Staehelin, NOT

Leg.Prot.Nr.: 971 **/2004**

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)
   This official document
2. is signed by ..... M. Staehelin
3. in his/her function as ..... Not
4. and certified by the seal of the .....

Certified 29. Okt. 2004

5. in Basel (Bâle) 6. on .....
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....
8. no. 2064/2350
9. Seal/stamp: 10. Signature:
   .....Heidi Fischer.....

STATE CHANCERY BASLE-CITY

RESUMEN

La invención se refiere al uso de derivados de diarilurea en el tratamiento de enfermedades dependientes de la cinasa de proteína, o para la fabricación de composiciones farmacéuticas para utilizarse en el tratamiento de estas enfermedades, a métodos de uso de los derivados de diarilurea en el tratamiento de estas enfermedades, a preparaciones farmacéuticas que comprenden los derivados de diarilurea para el tratamiento de estas enfermedades, a derivados de diarilurea para utilizarse en el tratamiento de estas enfermedades, a novedosos derivados de diarilurea, a preparaciones farmacéuticas que comprenden estos derivados de diarilurea novedosos, a procesos para la fabricación de los derivados de diarilurea novedosos, al uso o métodos de uso de los derivados de diarilurea novedosos como se menciona anteriormente, y/o a estos derivados de diarilurea novedosos para utilizarse en el tratamiento del cuerpo animal o humano.

DERIVADOS DE DIARILUREA UTILES PARA EL TRATAMIENT DE ENFERMEDADES DEPENDIENTES DE LA CINASA DE PROTEINA

Compendio de la Invención

La invención se refiere al uso de derivados de diarilurea en el tratamiento de enfermedades dependientes de la cinasa de proteína, o para la fabricación de composiciones farmacéuticas para utilizarse en el tratamiento de estas enfermedades, a métodos de uso de los derivados de diarilurea en el tratamiento de estas enfermedades, a preparaciones farmacéuticas que comprenden los derivados de diarilurea para el tratamiento de estas enfermedades, a derivados de diarilurea para utilizarse en el tratamiento de estas enfermedades, a novedosos derivados de diarilurea, a preparaciones farmacéuticas que comprenden estos derivados de diarilurea novedosos, a procesos para la fabricación de los derivados de diarilurea novedosos, al uso o métodos de uso de los derivados de diarilurea novedosos como se menciona anteriormente, y/o a estos derivados de diarilurea novedosos para utilizarse en el tratamiento del cuerpo animal o humano.

Antecedentes de la Invención

Las cinasas de proteína (PKs) son enzimas que catalizan la fosforilación de los residuos específicos de serina, treonina, o tirosina en las proteínas celulares. Estas modificaciones posteriores a la traducción de las proteínas de sustrato, actúan como un conmuta-

dor molecular que regula la proliferación, activación, y/o diferenciación celular. Se ha observado una actividad de las cinasas de proteína aberrante o excesiva en muchos estados de enfermedad, incluyendo desórdenes proliferativos benignos y malignos. En muchos casos, ha sido posible tratar las enfermedades *in vitro*, y en muchos casos *in vivo*, tales como los desórdenes proliferativos, haciendo uso de los inhibidores de cinasa de proteína.

En vista del gran número de inhibidores de cinasa de proteína, y a la multitud de enfermedades proliferativas y otras enfermedades relacionadas con la cinasa de proteína, existe una necesidad siempre existente de proporcionar clases novedosas de compuestos que sean útiles como inhibidores de la cinasa de proteína, y por lo tanto, en el tratamiento de estas enfermedades relacionadas con la cinasa de la proteína tirosina. Lo que se requiere son nuevas clases de compuestos inhibidores de cinasa de proteína farmacéuticamente convenientes.

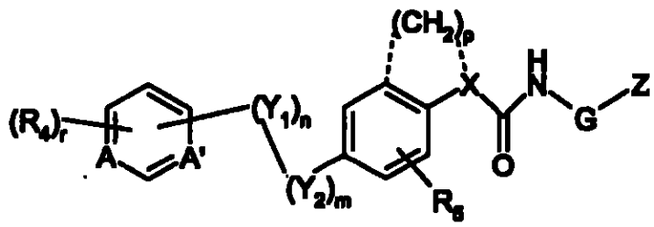
Descripción General de la Invención

Ahora se ha encontrado que diferentes compuestos de la clase de derivados de diarilurea, muestran una inhibición de un número de cinasas de la proteína tirosina. Entre las ventajas, se debe mencionar una buena biodisponibilidad, y en especial en donde están presentes los substituyentes en el anillo con A y A' en la fórmula I ó I* dada más adelante, una accesibilidad más baja al metabolismo. Los compuestos de la fórmula I ó I*, descritos más adelante con ma-

yor detalle, muestran especialmente una inhibición de una o más de las siguientes cinasas de la proteína tirosina: c-Abl, Bcr-Abl, las cinasas de tirosina receptoras Flt3, VEGF-R, ó c-Kit, así como combinaciones de dos o más de éstas; en el caso de los derivados novedosos de diarilurea de acuerdo con la invención, los compuestos son apropiados para la inhibición de estas y/u otras cinasas de la proteína tirosina, en especial las mencionadas anteriormente, y/o, en adición, la cinasa de tirosina no receptora Raf, y/o para la inhibición de mutantes de estas enzimas, en especial de Bcr-Abl, por ejemplo la mutante Glu255 Lisina. En vista de estas actividades, los compuestos se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades relacionadas con una actividad especialmente aberrante o excesiva de estos tipos de cinasas, en especial las mencionadas.

Descripción Detallada de la Invención

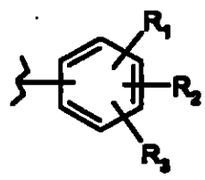
La invención se refiere especialmente al uso de derivados de diarilurea que son compuestos de la fórmula I:



(I)

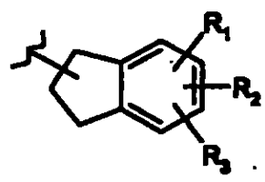
en donde G no está presente, o es alquileno inferior o cicloalquileno de 3 a 5 átomos de carbono, y Z es un radical de la fór-

mula Ia:



(Ia)

ó G no está presente y Z es un radical de la fórmula Ib:



(Ib)

A es CH, N ó N O, y A' es N ó N O, con la condición de que no más de uno de A y A' puede ser N O;

n es 1 ó 2;

m es 0, 1, ó 2;

p es 0, 2, ó 3;

r es de 0 a 5;

X es NR si p es 0, en donde R es hidrógeno o una fracción orgánica, o si p es 2 ó 3, X es nitrógeno que, junto con $(CH_2)p$ y los enlaces representados en las líneas punteadas (interrumpidas) (incluyendo los átomos con los que están enlazados) forma un anillo,

o

X es CHK, en donde K es alquilo inferior o hidrógeno, y p es 0,

con la condición de que los enlaces representados en las líneas punteadas, si p es 0, están ausentes;

Y_1 es O, S, ó CH_2;

Y_2 es O, S, ó NH;

con la condición de que $(Y_1)_n$-$(Y_2)_m$ no incluye grupos O-O, S-S, NH-O, NH-S, ó S-O

cada uno de R_1, R_2, R_3, y R^5, independientemente de los otros, es hidrógeno o una fracción inorgánica u orgánica, o cualesquiera dos de ellos forman juntos un puente de alquilendioxilo inferior enlazado por medio de los átomos de oxígeno, y la restante de estas fracciones es hidrógeno o una fracción inorgánica u orgánica;

y R_4 (si está presente, es decir, si r no es 0) es una fracción inorgánica u orgánica;

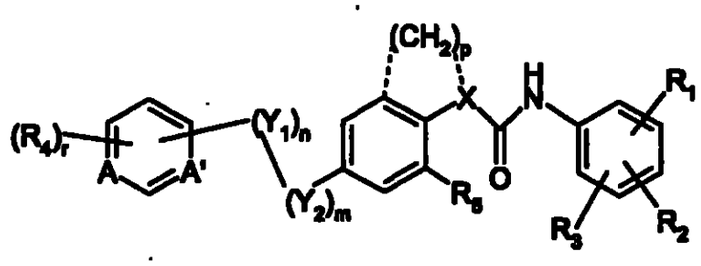
o un tautómero de los mismos;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en el tratamiento de las enfermedades dependientes de la cinasa de proteína (en especial la cinasa de la proteína tirosina), o para la fabricación de composiciones farmacéuticas para utilizarse en el tratamiento de estas enfermedades, métodos de uso de los derivados de diarilurea en el tratamiento de estas enfermedades, preparaciones farmacéuticas que comprenden los derivados de diarilurea para el tratamiento de estas enfermedades, derivados de diarilurea para utilizarse en el tratamiento de estas enfermedades.

La invención también se refiere además al uso de derivados de diarilurea como se describe anteriormente, en donde el deri-

vado de diarilurea es un compuesto de la fórmula I*:



(I*)

en donde A, A', n, m, p, r, X, Y_1, Y_2, y R_1-R_5 tienen los significados definidos anteriormente para un compuesto de la fórmula I;

o un tautómero del mismo;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención se refiere especialmente a novedosos derivados de diarilurea, en especial un compuesto seleccionado a partir de los compuestos de la fórmula I ó I* en los ejemplos, o una sal de los mismos, en especial:

(i) los compuestos novedosos de la fórmula I en donde:

A es CH, N ó N O, y A' es N ó N O, con la condición de que no más de uno de A y A' puede ser N O;

n es 1 ó 2;

m es 0, 1, ó 2;

p es 0, 2, ó 3;

r es de 1 a 5;

X es NR si p es 0, en donde R es hidrógeno o una fracción orgánica, o si p es 2 ó 3, X es nitrógeno que, junto con $(CH_2)p$ y

los enlaces representados en las líneas punteadas (interrumpidas) (incluyendo los átomos con los que están enlazados) forma un anillo,

con la condición de que, si X es NH, cada uno de R_4, independientemente de los otros si r>1, es una fracción como se define anteriormente bajo la fórmula I, pero no está enlazado con el resto de la fórmula I por medio de un puente de -C(=O)-, -C(NR)-, ó -$S(O_2)$-,

o

X es CHK, en donde K es alquilo inferior o hidrógeno, y p es 0,

con la condición de que los enlaces representados en las líneas punteadas, si p es 0, están ausentes;

Y_1 es O, S, ó CH_2;

Y_2 es O, S, ó NH;

con la condición de que $(Y_1)_n$-$(Y_2)_m$ no incluye grupos O-O, S-S, NH-O, NH-S, ó S-O

cada uno de R_1, R_2, R_3, y R^5, independientemente de los otros, es hidrógeno o una fracción inorgánica u orgánica, o cualesquiera dos de R_1, R_2 y R_3 forman juntos un puente de alquilendioxilo inferior enlazado por medio de los átomos de oxígeno, y la restante de estas fracciones es hidrógeno o una fracción inorgánica u orgánica, con la condición de que si G no está presente y Z es un radical de la fórmula Ia, R_1, R_2, y R_3 no pueden ser todos hidrógeno, y con la condición adicional de que si uno de R_1, R_2 y R_3 es halógeno o alquilo inferior-sulfonilo, los otros dos no pueden ser ambos hidróge-

no;

R_4 es una fracción inorgánica u orgánica, con la condición de que, si n es 1, m es 0, p es 0, r es 1, X es NH, Y_1 es O, G no está presente, y Z es un radical de la fórmula Ia, R_4, junto con el anillo de benceno que contiene A y A', no forma metilpiridinilo, 2-hidroxi-piridin-4-ilo, ó 1-H-2-oxo-1,2-dhidropiridin-4-ilo; y

G y Z tienen los significados dados anteriormente bajo la fórmula I;

o un tautómero de los mismos;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y

(ii) los compuestos novedosos de la fórmula I*, en donde:

A es CH, N ó N O, y A' es N ó N O, con la condición de que no más de uno de A y A' pueden ser N O;

n es 1;

m es 0;

p es 0, 2, ó 3;

r es 1;

X es NR si p es 0, en donde R es hidrógeno o alquilo inferior, o si p es 2 ó 3, X es nitrógeno que, junto con $(CH_2)_p$ y los enlaces representados en líneas punteadas (interrumpidas) (incluyendo los átomos con los que están enlazados) forma un anillo, ó

X es CH_2 y p es 0,

con la condición de que los enlaces representados en líneas punteadas, si p es 0, están ausentes;

Y_1 es O ó CH_2;

cada uno de R_1, R_2 y R_3, independientemente de los otros, es hidrógeno, alquilo inferior, halógeno, en especial bromo o cloro, haloalquilo inferior, en especial trifluorometilo, alcoxilo inferior, en especial metoxilo, haloalcoxilo inferior, en especial 2,2,2-trifluoroetoxilo, fenilo, piperidilo, en especial piperidin-1-ilo, piperazinilo, en especial piperazin-1-ilo, morfolinilo, en especial morfolina, tiomorfolinilo, en especial tiomorfolino, o cualesquiera dos de ellos forman juntos un puente de alquilendioxi inferior enlazado por medio de los átomos de oxígeno, y la restante de estas fracciones es hidrógeno o una de las fracciones mencionadas, con la condición de que R_1, R_2 y R_3 no pueden ser todos hidrógeno, y con la condición adicional de que si uno de R_1, R_2 y R_3 es halógeno, los otros dos no pueden ser ambos hidrógeno;

R_4 es alcoxilo inferior, en especial metoxilo, alcanoilamino inferior, en especial acetilamino, hidroxifenilamino, en especial p-hidroxifenilamino, aminoalquilo inferior-oxifenilamino, en especial 4-[[(2-aminoetil)-oxifenil]-amino, sulfamoilfenilamino, en especial 4-sulfanoilfenilamino, carbamoilfenilamino, en especial 4-carbamoilfenilamino, [N-(hidroxialquilo inferior)-carbamoil]-fenilamino, en especial [N-(2-hidroxietil)-carbamoil]-fenilamino, o halógeno, en especial cloro; y

R_5 es hidrógeno, alquilo inferior o halógeno, en especial hidrógeno;

o un tautómero de los mismos;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; a preparaciones farmacéuticas que comprenden estos derivados de diarilurea novedosos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, procesos para la fabricación de los derivados de diarilurea novedosos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, al uso o métodos de uso de los derivados de diarilurea novedosos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como se menciona anteriormente, y/o estos derivados de diarilurea novedosos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para utilizarse en el tratamiento del cuerpo animal o humano.

Los términos generales utilizados anteriormente en la presente y más adelante en la presente tienen de preferencia, dentro de esta divulgación, los siguientes significados, a menos que se indique de otra manera:

El prefijo "inferior" denota un radical que tiene 1 hasta e incluyendo un máximo de 7, en especial 1 hasta e incluyendo un máximo de 4 átomos de carbono, siendo los radicales en cuestión lineales o ramificados, con ramificación individual o múltiple. Alquilo inferior, por ejemplo, es metilo, etilo, propilo normal, propilo secundario, butilo normal, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo normal, hexilo normal, o heptilo normal.

Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, sales, preparaciones farmacéuticas, enfermedades y similares, esto pretende significar también un compuesto individual, sal, o similar.

Halo(geno) es de preferencia yodo, bromo, cloro o flúor,

en especial flúor, cloro, o bromo.

En vista de la estrecha relación entre los derivados de diarilurea en forma libre y en la forma de sus sales, incluyendo las sales que se pueden utilizar como intermediarios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, tautómeros o mezclas tautoméricas y sus sales, cualquier referencia anteriormente en la presente y más adelante en la presente a estos compuestos, en especial a los compuestos de la fórmula I ó I*, se debe entender para referirse también a los tautómeros correspondientes de estos compuestos, en especial de los compuestos de la fórmula I ó I*, a las mezclas tautoméricas de estos compuestos, en especial de los compuestos de la fórmula I ó I*, o a las sales de cualquiera de éstos, según sea apropiado y conveniente, y si no se menciona de otra manera. Los tautómeros, por ejemplo, pueden estar presentes en los casos en donde amino o hidroxilo, cada uno con cuando menos un hidrógeno enlazado, estén enlazados con átomos de carbono que estén enlazados con átomos adyacentes mediante dobles enlaces (por ejemplo, tautomerismo de ceto-enol ó imina-enamina). Los tautómeros preferidos son las formas de piridin-on-ilo ó pirimidin-on-ilo de los compuestos en donde R_4 es hidroxilo y las otras fracciones se definen como para los compuestos de la fórmula I ó I*, respectivamente.

Cuando se menciona "un compuesto..., un tautómero del mismo; o una sal del mismo", o similar, esto significa "un compuesto..., un tautómero del mismo, o una sal del compuesto o del tautó-

mero*.

Cualquier átomo de carbono asimétrico puede estar presente en la configuración (R), (S), ó (R,S), de preferencia en la configuración (R) ó (S). Los sustituyentes en un anillo en los átomos con enlaces saturados, si es posible, pueden estar presentes en la forma cis (=Z-) ó trans (=E-). Por consiguiente, los compuestos pueden estar presentes como mezclas de isómeros, o de preferencia como isómeros puros, de preferencia como diaestereómeros puros de enantiómeros, o como enantiómeros puros.

Las sales de preferencia son las sales farmacéuticamente aceptables de los derivados de diarilurea, en especial de los compuestos de la fórmula I ó I*, si llevan grupos formadores de sal.

Los grupos formadores de sal son grupos o radicales que tienen propiedades básicas o ácidas. Los compuestos que tienen cuando menos un grupo básico o cuando menos un radical básico, por ejemplo amino, un grupo amino secundario que no forme un enlace peptídico o un radical de piridilo, puede formar sales de adición de ácido, por ejemplo con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o un ácido fosfórico, o con ácidos carboxílicos o sulfónicos orgánicos adecuados, por ejemplo ácidos mono- ó di-carboxílicos alifáticos, tales como ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, o ácido oxálico, o aminoácidos, tales como arginina o lisina, ácidos carboxílicos aromáticos, tales como ácido

benzoico, ácido 2-fenoxi-benzoico, ácido 2-acetoxi-benzoico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácidos carboxílicos aromáticos-alifáticos, tales como ácido mandélico o ácido cinámico, ácidos carboxílicos heteroaromáticos, tales como ácido nicotínico o ácido isonicotínico, ácidos sulfónicos alifáticos, tales como ácido metan-, etan-, ó 2-hidroxietansulfónico, o ácidos sulfónicos aromáticos, por ejemplo ácido bencen-, p-toluen-, ó naftalen-2-sulfónico. Cuando están presentes varios grupos básicos, se pueden formar sales de mono- ó poli-adición de ácido.

Los compuestos que tienen grupos ácidos, un grupo carboxilo, o un grupo hidroxilo fenólico, pueden formar sales de metales o de amonio, tales como sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de sodio, potasio, magnesio, o calcio, o sales de amonio con amoniaco o aminas orgánicas adecuadas, tales como monoaminas terciarias, por ejemplo trietilamina ó tri-(2-hidroxetil)-amina, o bases heterocíclicas, por ejemplo N-etil-piperidina, ó N,N'-dimetilpiperazina. Son posibles las mezclas de sales.

Los compuestos que tienen tanto grupos ácidos como básicos pueden formar sales internas.

Para los propósitos del aislamiento o la purificación, así como en el caso de los compuestos que se utilizan adicionalmente como intermediarios, también es posible utilizar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo los picratos. Sin embargo, para propósit s terapéuticos, solamente se pueden utilizar las sales no tóxi-

cas farmacéuticamente aceptables, y por consiguiente, estas sales son las preferidas.

Una fracción orgánica R de preferencia es alquilo insustituido o sustituido, alquenilo insustituido o sustituido, alquinilo insustituido o sustituido, arilo insustituido o sustituido, heterociclilo insustituido o sustituido, cicloalquilo insustituido o sustituido, o cicloalquenilo insustituido o sustituido; se prefiere alquilo insustituido.

"Sustituido", siempre que se utilice para una fracción, significa que uno o más átomos de hidrógeno en la fracción respectiva, en especial hasta 5, más especialmente hasta 3, de los átomos de hidrógeno, son reemplazados independientemente unos de otros por el número correspondiente de sustituyentes que de preferencia se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo inferior, por ejemplo metilo, etilo, o propilo haloalquilo inferior, por ejemplo trifluorometilo, arilo de 6 a 16 átomos de carbono, en especial fenilo o naftilo (en donde arilo de 6 a 16 átomos de carbono, en especial fenilo o naftilo, está insustituido o sustituido por uno o más, en especial hasta tres fracciones seleccionadas a partir de hàlógeno, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, hidroxilo, alcoxilo inferior, fenilalcoxilo inferior, alcanoiloxilo inferior, alcanoilo inferior, amino, N-alquilo inferior-amino, N,N-dialquilo inferior-amino, N-fenilalquilo inferior-amino, N,N-bis(fenilalquilo inferior)-amino, alcanoilo inferior-amino, halógeno, haloalquilo inferior, por trifluorometilo, sulfo, sulfamoilo, carbamoilo, N-alquilo inferior-carbamoilo, N-(hidroxialquilo inferior)-carbamoilo, tal como N-(2-hidroxietil)-

carbamoílo, ciano, cianoalquilo inferior, y nitro), cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, en especial ciclopropilo o ciclohexilo, hidroxicicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, tal como hidroxiciclohexilo, heterociclilo con 5 ó 6 átomos del anillo y de 1 a 3 heteroátomos del anillo seleccionados a partir de O, N, y S, en especial piperidinilo, en especial piperidin-1-ilo, piperazinilo, en especial piperazin-1-ilo, morfolinilo, en especial morfolin-1-ilo, hidroxilo, alcoxilo inferior, por ejemplo metoxilo, haloalcoxilo inferior, en especial 2,2,2-trifluoroetoxilo, fenilalcoxilo inferior, aminoalcoxilo inferior, tal como 2-aminoetoxilo; alcanoiloxilo inferior, hidroxialquilo inferior, tal como hidroximetilo ó 2-hidroxietilo, amino, N-alquilo inferior-amino, N,N-dialquilo inferior-amino, N-fenilalquilo inferior-amino, N,N-bis(fenilalquilo inferior)-amino, alcanoílo inferior-amino, en especial acetilamino, benzoilamino, carbamoilalcoxilo inferior, N-alquilo inferior-carbamoilalcoxilo inferior, ó N,N-dialquilo inferior-carbamoilalcoxilo inferior, amidino, N-hidroxi-amidino, guanidino, aminoalquilo inferior, tal como aminometilo ó 2-aminoetilo, amidinoalquilo inferior, tal como 2-amidinoetilo, N-hidroxiamidinoalquilo inferior, tal como N-hidroxi-amidino-metilo ó 2-etilo, halógeno, por ejemplo flúor, cloro, bromo o yodo, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, fenil-, naftil-, ó fluorenil-alcoxilo inferior-carbonilo, tal como benciloxicarbonilo, alcanoílo inferior, sulfo, alcano inferior-sulfonilo, por ejemplo metansulfonilo (CH_3-$S(O)_2$-), fosfono (-$P(=O)(OH)_2$), hidroxialcoxilo inferior-fosforilo ó dialcoxilo inferior-fosforilo, carbamoílo, mono-, ó di-alquilo inferior-carbamoílo, mono-,

ó di-(hidroxialquilo inferior)-carbamoilo, sulfamoilo, mono- ó di-alquilo inferior-aminosulfonilo, nitro, cianoalquilo inferior, tal como cianometilo, y ciano. Queda sin decir que los sustituyentes solamente están en posiciones en donde sean químicamente posibles, siendo la persona experta en la materia capaz de decidir (ya sea de una manera experimental o teórica) sin un esfuerzo inapropiado, cuáles sustituciones son posibles y cuáles no lo son. Por ejemplo, los grupos amino o hidroxilo con hidrógeno libre pueden ser inestables si están enlazados con átomos de carbono con enlaces insaturados (por ejemplo, olefínicos).

Alquilo tiene de preferencia hasta 20, más preferiblemente hasta 12 átomos de carbono, y es lineal o ramificado una o muchas veces; se prefiere alquilo inferior, en especial alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en particular metilo, etilo, o propilo normal. Alquilo está insustituido o sustituido, de preferencia por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir de aquéllos mencionados anteriormente bajo "Sustituidos". Como una fracción orgánica R, se prefiere en especial alquilo insustituido, de preferencia alquilo inferior.

Entre las fracciones correspondientes a alquilo sustituido, se prefieren en especial hidroxialquilo inferior, especialmente 2-hidroxietilo, y/o haloalquilo inferior, en especial trifluorometilo ó 2,2,2-trifluoroetilo.

Alquenilo es de preferencia una fracción con uno o más dobles enlaces, y de preferencia tiene de 2 a 20, más preferible-

mente hasta 12 átomos de carbono; es lineal o ramificado una o muchas veces (siempre que sea posible, en vista del número de átomos de carbono). Se prefiere alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, en especial alquenilo de 3 a 4 átomos de carbono, tal como alilo o crotilo. Alquenilo puede estar insustituido o sustituido, en especial por uno o más, más especialmente hasta tres de los sustituyentes mencionados anteriormente bajo "Sustituidos". Los sustituyentes tales como amino o hidroxilo (con hidrógeno disociable libre) de preferencia no se enlazan con átomos de carbono que participen en un doble enlace, y también se excluyen de preferencia otros sustituyentes que no sea suficientemente estables. Se prefiere alquenilo insustituido, en particular alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono.

Alquinilo es de preferencia una fracción con uno o más triples enlaces, y de preferencia tiene de 2 a 20, más preferiblemente hasta 12 átomos de carbono; es lineal o ramificado una o muchas veces (siempre que sea posible, en vista del número de átomos de carbono). Se prefiere alquinilo de 2 a 7 átomos de carbono, en especial alquinilo de 3 a 4 átomos de carbono, tal como etinilo o propin-2-ilo. Alquinilo puede estar insustituido o sustituido, en especial por uno o más, más especialmente hasta tres de los sustituyentes mencionados anteriormente bajo "Sustituidos". Los sustituyentes tales como amino o hidroxilo (con hidrógeno disociable libre) de preferencia no se enlazan a los átomos de carbono que participen en un triple enlace, y también de preferencia se excluyen otros sustituyentes que no sean suficientemente estables. Se prefiere alquinilo

insustituido, en particular alquinilo de 2 a 7 átomos de carbono.

Arilo de preferencia tiene un sistema de anillo de no más de 16 átomos de carbono, es de preferencia mono-, bi-, ó tri-cíclico, y está insustituido o sustituido de preferencia como se define anteriormente bajo "Sustituidos". De preferencia, arilo se selecciona a partir de fenilo, naftilo, indenilo, azulenilo, y antrilo, y de preferencia en cada caso está insustituido, o es alquilo inferior, en especial metilo, etilo, o propilo normal, halógeno (en especial flúor, cloro, bromo o yodo), haloalquilo inferior (en especial trifluorometilo), hidroxilo, alcoxilo inferior (en especial metoxilo), haloalcoxilo inferior (en especial 2,2,2-trifluoroetoxilo), aminoalcoxilo inferior (en especial 2-aminoetoxilo), alquilo inferior (en especial metilo o etilo), carbamoílo, N-(hidroxialquilo inferior)-carbamoílo (en especial N-(2-hidroxietil)-carbamoílo), y/o arilo sustituido por sulfamoílo, en especial un fenilo sustituido o insustituido correspondiente.

Heterocicliilo es de preferencia un radical heterocíclico que está insaturado, saturado, o parcialmente saturado en el anillo de enlace, y de preferencia un anillo monocíclico, o en un aspecto más amplio de la invención, un anillo bicíclico o tricíclico; tiene de 3 a 24, más preferiblemente de 4 a 16 átomos del anillo; en donde cuando menos en el anillo que se enlaza con el radical de la molécula de la fórmula I ó I*. uno o más, de preferencia de 1 a 4, en especial 1 ó 2 átomos de carbono del anillo, son reemplazados por un heteroátomo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, y azufre, teniendo de preferencia el anillo de enlace de

4 a 12, en especial de 5 a 7 átomos del anillo; estando el heteroarilo insustituido o sustituido por uno o más, en especial 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en los sustituyentes definidos anteriormente bajo "Sustituidos"; siendo en especial un radical de heteroarilo seleccionado a partir del grupo que consiste en oxiranilo, azirinilo, 1,2-oxatiolanilo, imidazolilo, tienilo, furilo, tetrahidrofurilo, piranilo, tiopiranilo, tiantrenilo, isobenzofuranilo, isobenzofuranilo, benzofuranilo, cromenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, bencimidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirazolidinilo, piraniol, tiazolilo, isotiazolilo, ditiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piperidilo, en especial piperidin-1-ilo, piperazinilo, en especial piperazin-1-ilo, piridazinilo, morfolinilo, en especial morfolino, tiomorfolinilo, en especial tiomorfolino, indolizinilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, bencimidazolilo, cumarilo, indazolilo, triazolilo, tetrazolilo, purinilo, 4H-quinolizinilo, isoquinolilo, quinolilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, decahidroquinolilo, octahidroisoquinolilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzotiofenilo, dibenzotiofenilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalilo, quinazolilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, furazanilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, cromenilo, isocromanilo y cromanilo, estando cada uno de estos radicales insustituido o sustituido por 1 a 2 radicales seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo inferior, en especial metilo o butilo terciario, alcoxilo inferior, en

especial me-toxilo, y halógeno, en especial bromo o cloro. Se prefiere heterociclilo insustituido, en especial piperidilo, piperazinilo, tiomorfolino, o morfolino.

Cicloalquilo es de preferencia cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, en especial ciclopropilo, dimetilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ó cicloheptilo, estando el cicloalquilo insustituido o sustituido por uno o más, en especial 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en los sustituyentes definidos anteriormente bajo "Sustituidos".

Cicloalquenilo es de preferencia cicloalquenilo de 5 a 10 átomos de carbono, en especial ciclopentenilo, ciclohexenilo, ó cicloheptenilo, estando el cicloalquenilo insustituido o sustituido por uno o más, en especial 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en los sustituyentes definidos anteriormente bajo "Sustituidos".

Una fracción inorgánica es de preferencia halógeno, hidroxilo, amino, o nitro.

Los enlaces representados por las líneas punteadas (interrumpidas), y el $(CH_2)_p$ de enlace, están presentes si p es 2 ó 3, o están ausentes si p es 0.

Una fracción orgánica de preferencia es alquilo insustituido o sustituido, alquenilo insustituido o sustituido, alquinilo insustituido o sustituido, arilo insustituido o sustituido, heterociclilo insustituido o sustituido, cicloalquilo insustituido o sustituido, o cicloal-

quenilo insustituido o sustituido, alcoxilo insustituido o sustituido, alqueniloxilo insustituido o sustituido, alquiniloxilo insustituido o sustituido, ariloxilo insustituido o sustituido, heterociclíloxilo insustituido o sustituido, cicloalcoxilo insustituido o sustituido o cicloalqueniloxilo insustituido o sustituido, o alquilamino insustituido o sustituido, alquenilamino insustituido o sustituido, alquinilamino insustituido o sustituido, arilamino insustituido o sustituido, heterociclilamino insustituido o sustituido, cicloalquilamino insustituido o sustituido, o cicloalquenilamino insustituido o sustituido.

Una fracción orgánica es de preferencia alquilo, en especial alquilo inferior, tal como metilo, etilo, o propilo, haloalquilo inferior, tal como trifluorometilo, alcoxilo inferior, tal como metoxilo, haloalcoxilo inferior, tal como 2,2,2-trifluoroetoxilo, halógeno, tal como cloro o bromo, fenilo, fenilamino, hidroxifenilamino, tal como 4-hidroxifenilamino, aminoalquilo inferior-oxifenilamino, tal como [4-(2-aminoetil)oxi-fenil]-amino, carbamoilfenilamino, tal como 4-sulfamoilfenilamino, [N-(hidroxialquilo inferior)-carbamoil]-fenil-amino, tal como {N-[4-(2-hidroxietil)-carbamoil]-fenil}-amino, heterociclilo saturado de 5 ó 6 miembros con 1 ó 2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en N, O, y S, en especial piperidilo, tal como piperidin-1-ilo, piperazinilo, tal como piperazin-1-ilo, morfolinilo, tal como morfolino, o además tiomorfolinilo, tal como tiomorfolino.

Una fracción orgánica básica es una fracción seleccionada a partir de la definición de una fracción orgánica como se da en la presente, y que tiene propiedades básicas (alcalinas). De preferen-

cia, una fracción orgánica básica es piperidilo, en especial piperidin-1-ilo, piperidilalquilo inferior, en especial piperidin-1-ilmetilo, alquilo inferior-piperazinilo, en especial 4-metil-piperazin-1-ilo ó 4-etil-piperazin-1-ilo, o alquilo inferior-piperazinil-alquilo inferior, en especial 4-metil-piperazin-1-ilmetilo ó 4-etil-piperazin-1-ilmetilo.

Si cualquiera dos de R_1, R_2 y R_3 forman juntos un puente de alquilendioxilo inferior enlazado por medio de los átomos de oxígeno, este puente de preferencia es metilendioxilo (O-CH_2-O) ó etilendioxilo (O-CH_2-CH_2-O) enlazado por medio de los átomos de oxígeno con los átomos de carbono vicinales, y la restante de estas fracciones es hidrógeno o una fracción inorgánica u orgánica como se describe anteriormente.

El término "tratamiento de enfermedades dependientes de la cinasa de la proteína tirosina" se refiere al tratamiento profiláctico o de preferencia terapéutico (incluyendo paliativo y/o curativo) de estas enfermedades, en especial de las enfermedades mencionadas más adelante.

Subsecuentemente, cuando se mencione el término "USO", éste incluye cualquiera o más de las siguientes modalidades de la invención, respectivamente: el uso en el tratamiento de enfermedades dependientes de la cinasa de proteína (en especial tirosina), el uso para la fabricación de composiciones farmacéuticas para utilizarse en el tratamiento de estas enfermedades, métodos de uso de los derivados de diarilurea en el tratamiento de estas enfermedades, preparaciones farmacéuticas que comprenden derivados de dia-

rilurea para el tratamiento de estas enfermedades, y derivados de diarilurea para utilizarse en el tratamiento de estas enfermedades, según sea apropiado y conveniente, si no se menciona de otra manera. En particular, las enfermedades que se van a tratar, y por lo tanto son las preferidas para el USO de un compuesto de la fórmula I ó I* se seleccionan a partir de las enfermedades dependientes de la cinasa de proteína (en especial tirosina) (significando "dependiente" también "soportadas", y no sólo "exclusivamente dependientes") mencionadas más adelante, en especial las enfermedades proliferativas correspondientes, más especialmente las enfermedades que dependen de la actividad de ras, Abl, cinasa de tirosina receptora de VEGF, Flt3, y/o Bcr-Abl, en especial las enfermedades mencionadas más adelante bajo estas cinasas de la proteína tirosina específicas. Otras cinasas de interés incluyen el receptor de PDGF, c-KIT, o el receptor de EphB4.

En los derivados de diarilurea novedosos de la fórmula I ó I* de los ejemplos, o sales de los mismos, o los compuestos novedosos de la fórmula I ó I*, la condición de que si X es NH, cada uno de R_4, independientemente de los otros, es un sustituyente no enlazado con el resto de la fórmula I ó I*, respectivamente, por medio de un puente de -C(=O)-, -C(NR)-, ó -S(O_2)-, significa que los sustituyentes son tales que no comprenden cualquiera de estos puentes. Se prefieren los sustituyentes dados anteriormente y más adelante como "fracciones orgánicas".

Los derivados de diarilurea, en especial los compuestos

de la fórmula I ó I*, tienen valiosas propiedades farmacológicas, y son útiles en el tratamiento de las enfermedades dependientes de la cinasa de proteína, en especial dependientes de la cinasa de la proteína tirosina, por ejemplo, como fármacos para tratar enfermedades proliferativas.

La eficacia de los compuestos de la invención como inhibidores de la actividad de la cinasa de la proteína tirosina c-Abl, se puede demostrar como sigue:

Se realiza un ensayo enzimático *in vitro* en placas de 96 pozos como un ensayo de enlace de filtro como es descrito por Geissler y colaboradores en Cancer Res. 1992; 52:4492-4498, con las siguientes modificaciones. Se clona el dominio de cinasa marcado con His de c-Abl, y se expresa en el sistema de baculovirus/Sf9 como es descrito por Bhat y colaboradores en J. Biol. Chem. 1997; 272:16170-16175. Se purifica una proteína de 37 kD (cinasa c-Abl) mediante un procedimiento de dos pasos sobre una columna de quelato de metal de cobalto, seguida por una columna de intercambio de aniones con un rendimiento de 1-2 miligramos/litro de células Sf9 (Bhat y colaboradores, referencia citada). La pureza de la cinasa c-Abl es >90 por ciento, juzgada mediante SDS-PAGE después del teñido con azul Coomassie. El ensayo contiene (volumen total de 30 microlitros): cinasa c-Abl (50 nanogramos), Tris-HCl 20 mM, pH de 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, Na_3VO_4 10 µM, DTT 1 mM, y 0.06 µCi/ensayo de [γ^{33}P]-ATP (ATP 5 µM) utilizando 30 microgramos/mililitro de poli-Ala,Glu,Lys,Tyr-6:2:5:1 (Poly-AEKY, Sigma P1152) en la presencia

de sulfóxido de dimetilo al 1 por ciento. Las reacciones se terminan mediante la adición de 10 microlitros de EDTA 250 mM, y se transfieren 30 microlitros de la mezcla de reacción sobre una membrana Immobilon-PVDF (Millipore, Bedford, MA, EUA), previamente remojada durante 5 minutos en metanol, enjuagada con agua, luego remojada durante 5 minutos con H_3PO_4 al 0.5 por ciento, y montada sobre un múltiple de vacío con la fuente de vacío desconectada. Después de manchar todas las muestras, se conecta el vacío, y cada pozo se enjuaga con 200 microlitros de H_2PO_4 al 0.5 por ciento. Las membranas se remueven y se lavan sobre un agitador con H_3PO_4 al 0.5 por ciento (cuatro veces), y una vez con etanol. Las membranas se cuentan después de secarse a temperatura ambiente, montarse en un marco de 96 pozos Packard TopCount, y de agregar 10 microlitros/pozo de Microscint TM (Packard). Utilizando este sistema de prueba, los compuestos de la fórmula I ó I* muestran valores de inhibición IC_{50} en el rango de 0.001 a 100 µM, usualmente entre 0.05 y 5 µM.

La inhibición de la autofosforilación del receptor inducida por VEGF se puede confirmar con experimentos *in vitro* adicionales en células tales como células CHO transfectadas, que expresan permanentemente al receptor VEGF-T2 humano (KDR), se siembran en un medio de cultivo completo (con suero fetal de becerro = FCS al 10 por ciento) en placas de cultivo celular de 6 pozos, y se incuban a 37°C bajo CO_2 al 5 por ciento hasta que muestren una confluencia de aproximadamente el 80 por ciento. Luego se diluyen los compuestos

que se vayan a probar en el medio de cultivo (sin suero fetal de becerro, con albúmina de suero bovino al 0.1 por ciento) y se agregan a las células. (Los controles comprenden al medio sin compuestos de prueba). Después de 2 horas de incubación a 37°C, se agrega VEGF recombinante; la concentración final de VEGF es de 20 nanogramos/mililitro. Después de 5 minutos adicionales de incubación a 37°C, las células se lavan dos veces con PBS helado (suero regulado con fosfato), e inmediatamente se lisan en 100 microlitros de regulador de lisis por pozo. Luego los lisados se centrifugan para remover los núcleos celulares, y se determinan las concentraciones de proteína de los sobrenadantes utilizando un ensayo de proteína comercial (BIORAD). Luego los lisados se pueden utilizar inmediatamente , o si es necesario, se almacenan a -20°C.

Se lleva a cabo un ELISA de emparedado para medir la fosforilación de VEGF-R2: un anticuerpo monoclonal para VEGF-R2 (por ejemplo, Mab 1495.12.14; preparado por H. Towbin, Novartis, o un anticuerpo monoclonal comparable) se inmoviliza sobre placas ELISA negras (OptiPlate^{MR} HTRF-96 de Packard). Luego las placas se lavan, y los sitios de enlace de proteína libres restantes se saturan con TopBlock® al 3 por ciento (Juro, Cat. #TB232010) en suero regulado con fosfato, con Tween 20® (monolaurato de sorbitán de polioxietileno (20), ICI/Uniquema) (PBST). Entonces se incuban los lisados celulares (20 microgramos de proteína por pozo) en estas placas durante la noche a 4°C, junto con un anticuerpo anti-fosfotirosina acoplado con fosfatasa alcalina (PY20:AP de Zymed).

Las placas se lavan nuevamente, y luego se demuestra el enlace del anticuerpo anti-fosfotirosina con el receptor fosforilado capturado, utilizando un sustrato AP luminiscente (CDP-Star, listo para usarse, con Emerald II; Applied Biosystems). La luminiscencia se mide en un Contador de Cintilación de Microplaca Packard Top Count. La diferencia entre la señal del control positivo (estimulado con VEGF), y aquélla del control negativo (no estimulado con VEGF) corresponde a la fosforilación de VEGF-R2 inducida por CEGF (= 100 por ciento). La actividad de las sustancias probadas se calcula como el porcentaje de inhibición de la fosforilación de VEGF-R2 inducida por VEGF, en donde la concentración de la sustancia que induce la mitad de la máxima inhibición se define como IC_{50} (dosis inhibidora para una inhibición del 50 por ciento). Los compuestos de la fórmula I ó I* muestran aquí una IC_{50} en el rango de 0.0003 a 20 µM, de preferencia entre 0.001 y 10 µM.

En analogía, la inhibición de VEGF-R1 se puede demostrar como sigue: La prueba se conduce utilizando la cinasa de tirosina receptora de VEGF, Flt-1. El procedimiento detallado es como sigue: .30 microlitros de solución de cinasa (10 nanogramos del dominio de cinasa de Flt-1, Shibuya y colaboradores, Oncogene 5, 519-24 (1990)) en Tris-HCl 20 mM, pH de 7.5, dicloruro de manganeso 3 mM ($MnCl_2$), cloruro de magnesio 3 mM ($MgCl_2$), vanadato de sodio 10 mM, 0.25 miligramos/mililitro de polietilenglicol (PEG) 20,000, ditioeritritol 1 mM, y 3 microgramos/mililitro de poli(Glu, Tyr) 4:1 (Sigma, Buchs, Suiza), [^{33}P]-ATP 8 µM (0.2 µCi), sulfóxido de dimetilo al 1

por ciento, y de 0 a 100 µM del compuesto de la fórmula I ó I* que se vaya a probar, se incuban juntos durante 10 minutos a temperatura ambiente. Luego se termina la reacción mediante la adición de 10 microlitros de tetra-acetato de etilendiamina 0.25 M (EDTA), pH de 7. Utilizando un dosificador de múltiples canales (LAB SYSTEMS, EUA), se aplica una alícuota de 20 microlitros a una membrana Immobilon P de PVDF (= difluoruro de polivinilo) (Millipore, EUA), a través de un múltiple de filtro de microtitulación Millipore, y se conecta a un vacío. En seguida de la eliminación completa del líquido, la membrana se lava cuatro veces sucesivamente en un baño que contiene ácido fosfórico al 0.5 por ciento (H_3PO_4), y una vez con etanol, se incuba durante 10 minutos cada uno con agitación, luego se monta en un Múltiple Hewlett Packard TopCount, y se mide la radioactividad después de la adición de 10 microlitros de Microscint® (líquido contador de β-cintilación). Los valores IC_{50} se determinan mediante análisis de regresión lineal de los porcentajes de inhibición de cada compuesto en tres condiciones (como regla, 0.01, 0.1 y 1 micromol). Los valores IC_{50} que se pueden encontrar con los compuestos de la fórmula I ó I* están en el rango de 0.01 a 100 µM, de preferencia en el rango de 0.01 a 50 µM.

La inhibición de cinasa Flt3 se determina como sigue: Se utiliza el vector donador de baculovirus pFbacG01 (GIBCO) para generar un baculovirus recombinante que exprese la región de los aminoácidos 563-993 del dominio de cinasa citoplásmico de la Flt3 humana. La secuencia de codificación para el dominio citoplásmico de

Flt3 se amplifica mediante reacción en cadena de la polimerasa a partir de bibliotecas de ADN-c humano (Clontech). Los fragmentos de ADN amplificados y el vector pFbacG01 se hacen compatibles para el ligamiento mediante digestión con BamH1 y HindIII. El ligamiento de estos fragmentos de ADN da como resultado el plásmido donador de baculovirus Flt3 (1.1). La producción de los virus, la expresión de las proteínas en células Sf9, y la purificación de las proteínas fusionadas con GST, se realizan como sigue:

Producción de virus: El vector de transferencia (pFbacG01-Flt3) que contiene al dominio de cinasa Flt3, se transfecta en la línea celular DH10Bac (GIBCO), y las células transfectadas se aplican a placas de agar selectivo. Las colonias sin inserción de la secuencia de fusión en el genoma viral (llevado por las bacterias) son azules. Se recogen las colonias blancas individuales, y se aisla el ADN viral (bácmido) a partir de las bacterias mediante procedimientos de purificación de plásmido convencionales. Luego se transfectan las células Sf9 ó Sf21 (American Type Culture Collection) en matraces con el ADN viral utilizando el reactivo Cellfectin.

Determinación de la expresión de proteína a pequeña escala en células Sf9: Se recolecta el medio que contiene virus a partir del cultivo celular transfectado, y se utiliza para la infección con el fin de incrementar su titulación. El medio que contiene virus obtenido después de dos rondas de infección, se utiliza para la expresión de proteína a gran escala. Para la expresión de proteína a gran escala, se siembran placas de cultivo de tejido redondas de 100 centímetros

cuadrados, con 5 x 10^7 células/placa, y se infectan con un 1 microlitro del medio que contiene virus (aproximadamente 5 moles). Después de 3 días, las células se raspan de la placa, y se centrifugan a 500 rpm durante 5 minutos. Los gránulos celulares de 10-20 placas de 100 centímetros cuadrados, se vuelven a suspender en 50 mililitros de regulador de lisis helado (tris-HCl 25 mM, pH de 7.5, EDTA 2 mM, NP-40 al 1 por ciento, DTT 1 mM, PMSF 1 mM). Las células se agitan sobre hielo durante 15 minutos, y luego se centrifugan a 5,000 rpm durante 20 minutos.

Purificación de las proteínas marcadas con GST: El lisado celular centrifugado se carga sobre una columna de 2 mililitros de glutationa-sefarosa (Pharmacia), y se lava tres veces con 10 mililitros de Tris-HCl 25 mM, pH de 7.5, EDTA 2 mM, DTT 1 mM, NaCl 200 mM. Luego se eluye la proteína marcada con GST mediante 10 aplicaciones (de 1 mililitro cada una) de Tris-HCl 25 mM, pH de 7.5, glutationa reducida 10 mM, NaCl 100 mM, DTT 1 mM, glicerol al 10 por ciento, y se almacena a -70°C.

Medición de la actividad enzimática: Los ensayos de cinasa de la proteína tirosina con GST-Flt-3 purificada, se llevan a cabo en un volumen final de 30 microlitros, conteniendo 200-1800 nanogramos de la proteína enzimática (dependiendo de la actividad específica), Tris-HCl 20 mM, pH de 7.6, $MnCl_2$ 3 mM, $MgCl_2$ 3 mM, DTT 1 mM, Na_3VO_4 10 µM, 3 microgramos/mililitro de poli(Glu, Tyr) 4:1, sulfóxido de dimetilo al 1 por ciento, ATP 8.0 µM, y 0.1 µCi de [γ^{33}P]ATP). La actividad se ensaya en la presencia o en ausencia de

inhibidores, midiendo la incorporación de ^{33}P a partir de [$\gamma^{33}P$]ATP en el sustrato de poli(Glu, Tyr). El ensayo (30 microlitros) se lleva a cabo en placas de 96 pozos a temperatura ambiente durante 20 minutos, bajo las condiciones descritas más adelante, y se termina mediante la adición de 20 microlitros de EDTA 125 mM. Subsecuentemente, se transfieren 40 microlitros de la mezcla de reacción sobre una membrana Immobilon-PVDF (Millipore, Bedford, MA, EUA) previamente remojada durante 5 minutos con metanol, enjuagada con agua, luego remojada durante 5 minutos con H_3PO_4 al 0.5 por ciento, y montada sobre un múltiple de vacío con la fuente de vacío desconectada. Después de manchar todas las muestras, se conecta el vacío, y cada pozo se enjuaga con 200 microlitros de H_3PO_4 al 0.5 por ciento. Las membranas se remueven y se lavan cuatro veces sobre un agitador con H_3PO_4 al 1.0 por ciento, una vez con etanol. Las membranas se cuentan después de secarse a temperatura ambiente, montarse en un marco de 96 pozos Packard TopCount, y de la adición de 10 microlitros/pozo de Microscint TM (Packard). Los valores IC_{50} se calculan mediante análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto por duplicado, en cuatro concentraciones (usualmente 0.01, 0.1, 1, y 10 µM). Una unidad de la actividad de cinasa de proteína se define como un nanomol de ^{33}P ATP transferido desde [$\gamma^{33}P$]ATP hasta la proteína de sustrato por minuto por miligramo de proteína a 37°C. Los compuestos de la fórmula I ó I* muestran aquí valores IC_{50} en el rango de entre 0.005 y 20 µM, de preferencia entre 0.01 y 10 µM.

La inhibición de Bcr-Abl se puede determinar mediante un ELISA de captura como sigue: La línea celular progenitora mieloide de murino 32Dcl3 transfectada con el vector de expresión de p210 Bcr-Abl, pGDp210Bcr/Abl (32D-bcr/abl) se obtiene de J. Griffin (Bazzoni y colaboradores, J. Clin. Invest. 98, 521-8 (1996); Zhao y colaboradores, Blood 90, 4687-9 (1997)). Las células expresan la proteína de fusión bcr-abl con una cinasa abl constitutivamente activa y proliferan independientes del factor de crecimiento. Las células se expanden en RPMI 1640 (AMIMED; cat. # 1-41F01), suero fetal de becerro al 10 por ciento, glutamina 2 mM (Gibco) ("medio completo"), y se prepara un suministro de trabajo congelando alícuotas de $2x10^6$ células por frasco en un medio de congelación (suero fetal de becerro al 95 por ciento, sulfóxido de dimetilo al 5 por ciento (SIGMA, D-2650). Después de descongelar, las células se utilizan durante máximo 10 a 12 pasajes para los experimentos. Se utiliza el dominio SH3 del anticuerpo anti-abl, número de catálogo 06-466, de Upstate Biotechnology, para el ELISA. Para la detección de la fosforilación de bcr-abl, se utiliza el anticuerpo anti-fosfotirosina Ab PY20, marcado con fosfatasa alcalina (PY10(AP)) de ZYMED (cat. #03-7722). Como un compuesto de comparación y de referencia, se utiliza (N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidina-amina, en la forma de la sal de metansulfonato (monomesilato) (STI571) (comercializado como Gleevec® ó Glivec®, Novartis). Se prepara una solución de suministro de 10 mM en sulfóxido de dimetilo, y se almacena a -20°C. Para los ensayos celulares, la solu-

ción de suministro se diluye en un medio completo en dos pasos (1:100 y 1:10) para producir una concentración inicial de 10 M, seguido por la preparación de diluciones triples en serie en un medio completo. No se encuentran problemas de solubilidad utilizando este procedimiento. Los compuestos de prueba de la fórmula I ó I* se tratan de una manera análoga. Para el ensayo, se siembran 200,000 células 32D-bcr/abl en 50 microlitros por pozo en placas de cultivo de tejido de fondo redondo de 96 pozos. Se agregan 50 microlitros por pozo de diluciones triples en serie del compuesto de prueba a las células por triplicado. La concentración final del compuesto de prueba es, por ejemplo, desde 5 µM bajando hasta 0.01 µM. Se utilizan células no tratadas como control. El compuesto se incuba junto con las células durante 90 minutos a 37°C, con CO_2 al 5 por ciento, seguido por centrifugación de las placas de cultivo de tejido a 1,300 rpm (centrífugo Beckman GPR), y se remueven los sobrenadantes mediante aspiración cuidadosa teniendo cuidado de no remover las células granuladas. Los gránulos celulares se lisan mediante la adición de 150 microlitros de regulador de lisis (Tris/HCl 50 mM, pH de 7.4, cloruro de sodio 150 mM, EDTA 5 mM, EGTA 1 mM, NP-40 al 1 por ciento (detergente no iónico, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania), ortovanadato de sodio 2 mM, fluoruro de fenilmetilsulfonilo 1 mM, 50 microgramos/mililitro de aprotinina, y 80 microgramos/mililitro de leupeptina), y se utilizan ya sea inmediatamente para el ELISA, o se almacenan congelados a -20°C hasta su uso.

El anticuerpo del dominio SH3 anti-abl se aplica a 200

nanogramos en 50 microlitros de suero regulado con fosfato por pozo a las placas ELISA negras (placas negras Packard HTRF-96; 6005207) durante la noche a 4°C. Después de lavar tres veces con 200 microlitros/pozo de suero regulado con fosfato conteniendo Tween 20 al 0.05 por ciento (PBST), y TopBlock al 0.5 por ciento (Juro, Cat. # TB232010), los sitios de enlace de proteína residual se bloquean con 200 microlitros/pozo de PBST, TopBlock al 3 por ciento durante 4 horas a temperatura ambiente, seguido por incubación con 50 microlitros de lisados de células no tratadas o tratadas con el compuesto de prueba (20 microgramos de proteína total por pozo) durante 3 a 4 horas a 4°C. Después de lavar tres veces, se agregan 50 microlitros/pozo de PY20(AP) (Zymed) diluidos hasta 0.5 microgramos/mililitro en regulador de bloqueo, y se incuban durante la noche (4°C). Para todos los pasos de incubación, las placas se cubren con selladores de placas (Costar, cat.# 3095). Finalmente, las placas se lavan otras tres veces con regulador de lavado, y una vez con agua desionizada antes de la adición de 90 microlitros/pozo del sustrato de AP, CPDStar RTU con Emerald II. Las placas ahora selladas con los selladores de placas Packard Top Seal^{MR}-A (cat. #6005185) se incuban durante 45 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad, y se cuantifica la luminiscencia midiendo los conteos por segundo (CPS) con un contador de cintilación de microplaca Packard Top Count (Top Count). Para la versión optimizada final del ELISA, se transfieren 50 microlitros de los lisados de las células cultivadas, tratadas, y lisadas en placas de cultivo de tejido de 96 pozos, direc-

tamente desde esas placas hasta las placas ELISA que están previamente recubiertas con 50 nanogramos/pozo del dominio SH3 anti-abl policlonal de conejo AB 06-466 de Upstate. La concentración de la anti-fosfotirosina AB PY20 (AP) se puede reducir hasta 0.2 microgramos/mililitro. El lavado, bloqueo, e incubación con el sustrato luminiscente, son como anteriormente. La cuantificación se logra como sigue: Se calcula la diferencia entre la lectura de ELISA (CPS) obtenida con los lisados de las células 32D-bcr/abl no tratadas, y la lectura para el fondo del ensayo (todos los componentes, pero sin el lisado celular), y se toma como el 100 por ciento, reflejando la proteína bcr/abl constitutivamente fosforilada presente en estas células. La actividad del compuesto en la actividad de la cinasa de bcr-abl se expresa como un porcentaje de reducción de la fosforilación de bcr-abl. Los valores para IC_{50} se determinan a partir de las curvas de respuesta a la dosis mediante inter- ó extra-polación gráfica. Los compuestos de la fórmula I ó I* aquí de preferencia muestran valores IC_{50} en el rango de 20 nM a 200 µM.

En adición o en lugar de inhibir las cinasas de proteína anteriormente mencionadas, los compuestos de la fórmula I ó I* también inhiben otras cinasas de la proteína tirosina que están involucradas en la transmisión de señales mediada por factores tróficos, por ejemplo las cinasas de la familia de cinasa src, tal como especialmente la cinasa c-Src, los miembros de la familia de la cinasa de la proteína tirosina receptora de PDGF, por ejemplo el receptor de PDGF (PDGF-R), c-Kit, VEGF-R, y/o FGF-R; todos los cuales juegan

una parte en la regulación del crecimiento y transformación en las células de animales, en especial las células de mamífero, incluyendo las células humanas. Un ensayo apropiado se describe en Andrejauskas-Buchdunger y colaboradores, Cancer Res. 52, 5353-8 (1992).

Los derivados de diarilurea útiles de acuerdo con la invención, en especial los compuestos de la fórmula I ó I*, que inhiben las actividades de cinasa de proteína mencionadas, en especial las cinasas de la proteína tirosina mencionadas anteriormente y más adelante, por consiguiente, se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades dependientes de la cinasa de proteína. Las enfermedades dependientes de la cinasa de proteína son en especial enfermedades proliferativas, de preferencia tumores benignos o en especial malignos (por ejemplo, carcinoma de riñones, hígado, glándulas adrenales, vejiga, pecho, estómago, ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmones, vagina o tiroides, sarcoma, glioblastomas, y numerosos tumores del cuello y la cabeza, así como leucemias). Son capaces de provocar la regresión de los tumores y de prevenir la formación de metástasis tumorales y el crecimiento de metástasis (y también micrometástasis). En adición, se pueden utilizar en la hiperproliferación epidérmica (por ejemplo psoriasis), en hiperplasia de próstata, y en el tratamiento de neoplasias, en especial de carácter epitelial, por ejemplo carcinoma mamario. También es posible utilizar los compuestos de la fórmula I ó I* en el tratamiento de enfermedades del sistema inmune, hasta donde estén involucradas en especial las cinasas de la proteína tirosina individuales; además, los com-

puestos de la fórmula I ó I* también se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central o periférico, en donde esté involucrada la transmisión de señales por parte de cuando menos una cinasa de la proteína tirosina, en especial seleccionada a partir de aquéllas mencionadas específicamente.

El oncogen p21ras es un importante contribuyente al desarrollo y progreso de los cánceres sólidos humanos, y muta en el 30 por ciento de todos los cánceres humanos. La actividad de GTPasa endógena, si se alivia en las células de cáncer mutadas ras, media las señales de crecimiento constitutivo hacia los efectores corriente abajo, tales como la cinasa raf. Por consiguiente, se puede utilizar la inhibición de la senda de señalización de la cinasa raf para inhibir el efecto de la ras activa. Los derivados de diarilurea útiles de acuerdo con la presente invención, en especial los compuestos de la fórmula I ó I*, como inhibidores de ras, por lo tanto, son especialmente apropiados para la terapia de enfermedades relacionadas con la sobreexpresión o sobreactividad de ras.

El receptor del factor de crecimiento endotelial vascular-2 (VEGF-R2; KDR) se expresa selectivamente en el endotelio vascular primario, y es esencial para el desarrollo vascular normal. Con el objeto de crecer más allá del tamaño mínimo, los tumores deben generar nuevo suministro vascular. La angiogénesis, o el brote de nuevos vasos sanguíneos, es un proceso central en el crecimiento de tumores sólidos. Para muchos cánceres, la extensión de la vascularización de un tumor es un indicador de diagnóstico negativo que sig-

nifica una enfermedad agresiva y un mayor potencial de metástasis. Los esfuerzos recientes por entender la base molecular de la angiogénesis asociada con tumor, han identificado varios objetivos terapéuticos potenciales, incluyendo las cinasas de tirosina receptoras para el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) del factor angiogénico (ver Zeng y colaboradores, J. Biol. Chem. 276(35), 32714-32719 (2001)). Los derivados de diarilurea útiles de conformidad con la presente invención, en especial los compuestos de la fórmula I ó I*, como inhibidores de KDR, son por lo tanto especialmente apropiados para la terapia de enfermedades relacionadas con la sobreexpresión de la cinasa de tirosina receptora de VEGF. Entre estas enfermedades, son especialmente importantes en especial retinopatías, degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, hemangioblastoma, hemangioma, arterioesclerosis, enfermedades inflamatorias, tales como enfermedades inflamatorias reumatoides o reumáticas, en especial artritis, tal como artritis reumatoide, u otros desórdenes inflamatorias crónicos, tales como asma crónico, ateroesclerosis arterial o posterior a trasplante, endometriosis, y en especial enfermedades neoplásticas, por ejemplo los denominados tumores sólidos (en especial cánceres del tracto gastrointestinal, el páncreas, pecho, estómago, cérvix, vejiga, riñón, próstata, ovarios, endometrio, pulmón, cerebro, melanoma, sarcoma de Kaposi, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, mesoterioma pleural maligno, linfoma o mieloma múltiple), y tumores líquidos (por ejemplo, leucemias).

La Flt3 (cinasa de tirosina tipo FMD) se expresa especialmente en las células progenitoras hematopoyéticas, y en las progenitoras de la serie linfoide y mieloide. Se ha documentado la expresión aberrante del gen Flt3 tanto en leucemias de adultos como de niños, incluyendo AML (leucemia mielógena aguda), AML con mielodisplasia de trilinaje (AML/TMDS), ALL (leucemia linfoblástica aguda), CML (leucemia mielógena crónica), y síndrome mielodisplástico (MDS), que, por consiguiente, son las enfermedades preferidas que se van a tratar con los compuestos de la fórmula I ó I*. Se han encontrado mutaciones activadoras en Flt3 en aproximadamente el 25 al 30 por ciento de los pacientes con AML. Por consiguiente, existe una evidencia acumulativa para el papel de la Flt3 en las leucemias humanas, y los derivados de diarilurea útiles de acuerdo con la invención, en especial los compuestos de la fórmula I ó I*, como inhibidores de Flt3, son especialmente útiles en la terapia de este tipo de enfermedades (ver Tse y colaboradores, Leukemia 15(7), 1001-1010 (2001); Tomoki y colaboradores, Cancer Chemother. Pharmacol. 48 (Suplemento 1), S27-S30 (2001); Birkenkamp y colaboradores, Leukemia 15(12), 1923-921 (2001); Kelly y colaboradores, Neoplasia 99(1), 310-318 (2002)).

En la leucemia mielógena crónica (CML), una translocación cromosómica recíprocamente balanceada en las células de tallo hematopoyéticas (HSCs) produce el gen híbrido BCR-ABL. Éste último codifica la proteína de fusión Bcr-Abl oncogénica. Mientras que el ABL codifica una cinasa de proteína tirosina estrechadamente regu-

lada, que tiene un papel fundamental en la regulación de la proliferación, adherencia, y apoptosis celular, el gen de fusión BCR-ABL codifica como cinasa constitutivamente activada, que transforma las células de tallo hematopoyéticas para producir un fenotipo que exhibe una proliferación clonal desregulada, una capacidad reducida para adherirse al estroma de la médula ósea, y una respuesta apoptótica reducida a los estímulos mutagénicos, que le hacen posible acumular transformaciones progresivamente más malignas. Los granulocitos resultantes fracasan para desarrollarse hasta linfocitos maduros, y se liberan hacia la circulación, conduciendo a una deficiencia en las células maduras y una mayor susceptibilidad a la infección. Se han descrito los inhibidores de Bcr-Abl competitivos con ATP, que impiden que la cinasa active las sendas mitogénicas y antiapoptóticas (por ejemplo, la cinasa P-3, y STAT5), conduciendo a la muerte de las células de fenotipo BCR-ABL, y proporcionando de esta manera una terapia efectiva contra la leucemia mielógena crónica. Los derivados de diarilurea útiles de conformidad con la presente invención, en especial los compuestos de la fórmula I ó I*, como inhibidores de Bcr-Abl, por consiguiente, son especialmente apropiados para la terapia de enfermedades relacionadas con su sobreexpresión, en especial leucemias, tales como las leucemias, por ejemplo, CML ó ALL.

Los compuestos de la fórmula I ó I*, en vista de su actividad como inhibidores del receptor de PDGF, también son especialmente apropiados en el tratamiento de enfermedades proliferativas,

en especial cáncer pulmonar de células pequeñas, ateroesclerosis, trombosis, psoriasis, escleroderma, o fibrosis.

También hay experimentos para demostrar la actividad antitumoral de los compuestos de la fórmula I ó I* *in vivo*: La actividad antitumoral *in vivo* se prueba, por ejemplo, utilizando líneas celulares de carcinoma de pecho, tales como el carcinoma de pecho dependiente de estrógenos humano (MCF-7 (ATCC: HTB22) ó ZR-75-1 (ATCC: CRL1500), o los carcinomas de pecho independientes de estrógenos MDA-MB468 (ATCC: HTB132) ó MDA-MB231 (ATCC: HTB26); líneas celulares de carcinoma de colon, tales como el carcinoma de colon Colo 205 (ATCC: CCL222); líneas celulares de glioblastoma, tales como los glioblastomas U-87MG (ATCC: HTB14) ó U-373MG (ATCC: HTB17); líneas celulares de carcinoma de pulmón, tales como los "carcinomas de pulmón de células pequeñas" NCI-H69 (ATCC: HTB119) ó NCI-H209 (ATCC: HTB172); o el carcinoma de pulmón NCI-H596 (ATCC: HTB178); líneas celulares de tumor de piel, tales como los melanomas Hs294T (ATCC: HTB140) ó A375 (ATCC: CRL 1619); líneas celulares de tumor a partir de los sistemas genitourinarios, tales como el carcinoma de ovarios NIH-Ovcar3 (ATCC: HTB161), así como los carcinomas de próstata DU145 (ATCC: HTB81) PC-3 (ATCC: CRL1435), o el carcinoma de vejiga T24 (ATCC: HTB4); carcinomas epiteliales, tales como el carcinoma epitelial KB31; o (en especial con respecto a las leucemias) las células K562 (American Type Culture Collection, Mannassas, VA), o las células CFU-G humanas (CFU-G significa unidad formadora de colonias de

granulocitos, y representa una célula precursora formadora de granulocitos temprana pero comprometida que circula en la corriente sanguínea o en la médula ósea), cada una de las cuales se trasplanta en ratones sin pelo Balb/c hembras o machos. Otras líneas celulares incluyen las líneas celulares leucémicas, tales como K-562, SUPB15, MEG01, Ku812F, MOLM-13, BaF3, CEM/0 JURKAT/0, ó U87MG.

Se obtienen tumores después de la inyección subcutánea de las células respectivas (mínimo $2x10^6$ células en 100 mililitros de suero fisiológico regulado con fosfato) en los ratones portadores (por ejemplo, 4 a 8 ratones por línea celular). Los tumores resultantes se pasan en serie a través de cuando menos tres trasplantes subsecuentes antes de iniciar el tratamiento. Se inyectan subcutáneamente fragmentos de tumor (de aproximadamente 25 miligramos cada uno) en el flanco izquierdo de los animales, utilizando una aguja Trocar calibre 13 bajo narcosis con Forene (Abbott, Suiza) para el implante. En adición, a los ratones trasplantados con tumor dependiente de estrógenos se les suministra un gránulo de estrógeno (1.0 centímetros de un tubo con una calidad apropiada para propósitos médicos, Dow Chemicals, con 5 miligramos de estradiol, Sigma). El tratamiento se inicia rutinariamente (es decir, con una carga de tumor baja o intermedia), tan pronto como el tumor ha alcanzado un tamaño promedio de 100 milímetros cúbicos. El crecimiento tumoral se determina una vez, dos veces, ó tres veces a la semana (dependiendo del crecimiento tumoral de la línea celular), y 24 horas después del

último tratamiento, mediante la medición del diámetro perpendicular. En el caso de tumores, los volúmenes tumorales se determinan de acuerdo con la fórmula L x D x p/6 (ver Evans, B.D., Smith, I.E., Shorthouse, A.J. y Millar, J.J., Brit. J. Cancer, 45:466-468, 1982). La actividad antitumoral se expresa como T/C% (incremento promedio del volumen del tumor de los animales tratados dividido entre el incremento promedio del volumen del tumor en los animales de control, multiplicado por 100). La regresión del tumor (%) representa el volumen tumoral medio más pequeño comparándose con el volumen tumoral medio al principio del tratamiento. Se sacrifica cada animal en el que el tumor alcance un diámetro mayor a 1.5 a 2 centímetros cúbicos. La carga de leucemia se evalúa examinando tanto la cuenta de glóbulos blancos periféricos como el peso del bazo y el timo en los animales que tienen tumor de líneas celulares de leucemia.

Un programa de ejemplo (aunque no limitante) para la administración de un derivado de diarilurea, en especial de la fórmula I ó I*, o una sal del mismo, es la administración diaria, con de preferencia 1 a 3 dosificaciones diarias durante un tiempo más largo, posiblemente hasta que se cure la enfermedad, o si solamente se logra un tratamiento paliativo, durante tanto tiempo como se requiera; de una manera alternativa, es posible un tratamiento, por ejemplo, durante 5 días, y/o la administración en los días 1, 4, y 9, con repetición eventual después de cierto tiempo sin tratamiento. Alternativamente, es posible el tratamiento varias veces al día (por ejemplo, de 2 a 5 veces), o el tratamiento mediante administración continua

(por ejemplo, infusión), por ejemplo, en los puntos del tiempo indicados en la última oración. En general, la administración es oral o parenteralmente, de preferencia oralmente. Los compuestos de prueba de preferencia se diluyen en agua o en suero estéril al 0.9 por ciento.

Todas las líneas celulares de tumor humanas se obtienen en la American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, MD., EUA) si no se indica de otra manera, y se cultivan en el medio sugerido con los aditivos correspondientes (condiciones de cultivo ATCC), si no se menciona de otra manera. Las células 3T3 de BALB/c *c-sis*- y *v-sis* transformadas se obtienen del Dr. C. Stiles (Dana Farber Cancer Institute, Boston, MA, EUA). Se cultivan en un "medio de Eagle modificado por Dulbecco" (DMEM), que se complementa con suero de becerro al 10 por ciento e higromicina B en una concentración de 0.2 miligramos/mililitro, o G418 en una concentración de 0.5 miligramos/mililitro. Las células AMuLV A.6R.1 de BALB/c (ATCC) se mantienen en DMEM, complementado con suero fetal de becerro al 10 por ciento.

Por ejemplo, la actividad farmacológica de un derivado de diarilurea de la fórmula I ó I*, se puede demostrar en un estudio clínico o en un procedimiento de prueba como se describe esencialmente posteriormente en la presente.

Los estudios clínicos adecuados son, por ejemplo, estudios de etiqueta abierta, no seleccionados aleatoriamente, con escala de la dosis, en pacientes con una de las enfermedades tumora-

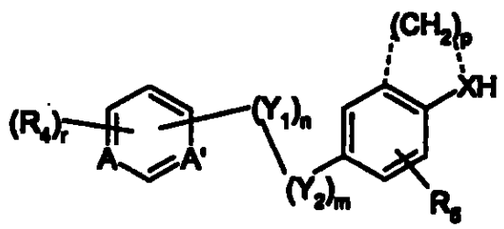
les mencionadas anteriormente. Los efectos benéficos sobre las enfermedades proliferativas se pueden determinar directamente a través de los resultados de estos estudios, o mediante cambios en el diseño de estudio que son conocidos por la persona experta en este campo. La eficacia del tratamiento se puede determinar en estos estudios, por ejemplo, en el caso de tumores, después de 18 ó 24 semanas, mediante la evaluación radiológica de los tumores cada seis semanas, en el caso de una leucemia, por ejemplo mediante la determinación del conteo de glóbulos blancos aberrantes, y mediante teñido de células mononucleares y/o por medio de la determinación de la enfermedad residual mínima (MRD), por ejemplo mediante FACS-LPC MRD ó PCR.

De una manera alternativa, se puede utilizar un estudio doble-ciego controlado por placebo con el objeto de probar los beneficios de los derivados de diarilurea útiles de conformidad con la invención, en especial los compuestos de la fórmula I ó I*, mencionados en la presente.

Los derivados de diarilurea útiles de acuerdo con la invención, en especial los compuestos de la fórmula I, de preferencia los compuestos novedosos de la fórmula I, se pueden preparar de acuerdo con los métodos que son conocidos en la técnica, en especial en donde:

- (a) para la síntesis de un compuesto de la fórmula I, en donde X es NR, si p es 0, ó si p es 2 ó 3, X es nitrógeno que, junto con $(CH_2)_p$ y los enlaces representados en las líneas punteadas (in-

terrumpidas) (incluyendo los átomos con los que están enlazados) forma un anillo, y G, Z, A, A', Y_1, Y_2, R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, m, n, p, y r tienen los significados dados bajo la fórmula I, se hace reaccionar un compuesto de amino de la fórmula II:



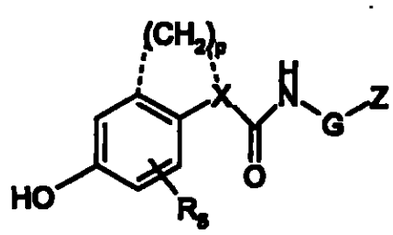
(II)

en donde X es como recién se definió, y R_4, R_5, A, A', Y_1, Y_2, m, n, p, r y los enlaces representados en líneas punteadas (interrumpidas) tienen los significados dados bajo la fórmula I, con un isocianato de la fórmula III:

O C N G Z (III)

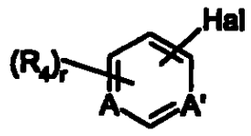
en donde G, Z, R_1, R_2 y R_3 son como se definen para los compuestos de la fórmula I, o

(b) para la síntesis de un compuesto de la fórmula I, en donde m es 0 (y por lo tanto, falta Y_2), n es 1, Y_1 es O, y G, Z, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, A, A', p y r son como se definen para los compuestos de la fórmula I, se eterifica un compuesto de hidroxilo de la fórmula IV:



(IV)

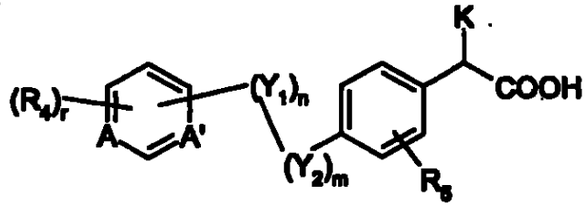
en donde G, Z, X, R_1, R_2, R_3, R_5, p y los enlaces representados en líneas punteadas (interrumpidas) tienen los significados dados bajo la fórmula I, con un compuesto de halógeno de la fórmula V:



(V)

en donde R_4 y r tienen los significados definidos para un compuesto de la fórmula I, y Hal es halógeno, en especial cloro, o

(c) para la síntesis de un compuesto de la fórmula I, en donde p es 0, X es CHK, en especial CH_2, y G, Z, K, Y_1, Y_2, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, A, A', m, n, y r tienen los significados dados para un compuesto de la fórmula I, se condensa un compuesto de carboxilo de la fórmula VI:



(VI)

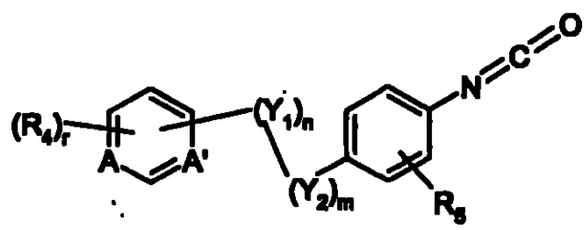
en donde K es alquilo inferior o de preferencia hidrógeno, y A, A', Y_1, Y_2, R_4, R_5, m, n, y r tienen los significados dados para

los compuestos de la fórmula I, o un derivado reactivo del mismo, con un compuesto de amino de la fórmula VII:

$$H_2N\ G\ Z \qquad (VII)$$

en donde G, Z, R_1, R_2 y R_3 son como se definen para los compuestos de la fórmula I, ó

(d) para la síntesis de un compuesto de la fórmula I, en donde X es NH, p es 0, y G, Z, A, A', Y_1, Y_2, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, m, n, y r tienen los significados dados bajo la fórmula I, se hace reaccionar un isocianato de la fórmula VIII:



(VIII)

en donde R_4, A, A', Y_1, Y_2, m, n, r, y R_5 son como se definen para los compuestos de la fórmula I, con un compuesto de amino de la fórmula IX:

$$H_2N—G—Z \qquad (IX)$$

en donde G, Z, R_1, R_2, y R_3 son como se definen para los compuestos de la fórmula I,

y si se desea, después de la reacción de (a), (b), (c), ó (d), un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I se transforma en un compuesto diferente de la fórmula I, una sal de un com-

puesto que se pueda obtener de la fórmula I se transforma en el compuesto libre o en una sal diferente, o un compuesto libre que se pueda obtener de la fórmula I se transforma en una sal; y/o una mezcla de isómeros que se pueda obtener de compuestos de la fórmula I se separa en los isómeros individuales;

en donde, para todas las reacciones mencionadas, los grupos funcionales de los materiales de partida que no vaya a tomar parte en la reacción, si se requiere, están presentes en una forma protegida mediante grupos protectores fácilmente removibles, y subsecuentemente se remueven cualesquiera grupos protectores.

Se prefieren las siguientes condiciones de reacción, respectivamente:

Dentro del alcance de este texto, solamente un grupo fácilmente removible que no sea un constituyente del producto final deseado particular de la fórmula I, se designa como un "grupo protector", a menos que el contexto lo indique de otra manera. La protección de los grupos funcionales mediante estos grupos protectores, los grupos protectores mismos, y sus reacciones de disociación, se describen, por ejemplo, en los trabajos de referencia convencionales, tales como J.F.W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides", Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (*Métodos de Qui-*

mica Orgánica), Houben Weyl, Cuarta Edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Aminoácidos, Péptidos, Proteínas*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Química de Carbohidratos: Monosacáridos y Derivados*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que se pueden remover fácilmente (es decir, sin la presentación de reacciones secundarias indeseadas), por ejemplo mediante solvólisis, reducción, fotólisis, o alternativamente bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante disociación enzimática).

Un grupo protector para un grupo OH, es decir, un grupo trialquilo inferior-sililo, tal como terbutildimetilsililo, se puede remover, por ejemplo, en la presencia de aniones de fluoruro, por ejemplo mediante su reacción con un fluoruro de amonio apropiado, tal como fluoruro de terbutilamonio, o de preferencia con HF en la presencia de una base de nitrógeno, en especial piridina, en un solvente aprótico, en especial un éter, tal como tetrahidrofurano, un nitrilo, tal como acetonitrilo, o una mezcla de los mismos, a temperaturas de entre 0 y 50°C, por ejemplo a temperatura ambiente.

Las reacciones (a) y (d) de preferencia tienen lugar en un solvente apropiado, por ejemplo un éter, tal como tetrahidrofurano (también puede haber otros solventes presentes, tales como tolueno, en especial en bajas cantidades), de preferencia a temperaturas en

el rango de 0°C a 50°C, por ejemplo a temperatura ambiente.

La reacción (b), es decir, la formación de éteres, de preferencia tiene lugar en la presencia de un alcoholato de metal, en especial un alcoholato de metal alcalino, tal como terbutilato de potasio, en un solvente apropiado, tal como N,N'-dimetilpropilenurea o una dialquilo inferior-alcanoílo inferior-amida, tal como dimetilformamida, o mezclas de los mismos, a temperaturas preferidas de entre 50°C y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, por ejemplo a 100°C.

La formación de éter también puede tener lugar bajo las condiciones de las reacciones de eterificación de tipo Hartwig-Buchwald (ver, por ejemplo, Mann y colaboradores, J. Am. Chem. Soc. 121(13), 3224-5 (1999), o Aranyos y colaboradores, J. Am. Chem. Soc. 121, 4369-78 (1999)).

La reacción (c), es decir, la formación de los enlaces de amida, de preferencia tiene lugar bajo condiciones estándares para la formación de enlaces peptídicos (reacción de condensación). En un derivado reactivo de un compuesto de la fórmula I, el grupo carboxilo se funcionaliza como un éster activado (forma reactiva). Sin embargo, los grupos carboxilo reactivos de preferencia se sintetizan *in situ* (por ejemplo, haciendo uso de los reactivos acostumbrados en la química de péptidos, por ejemplo para la preparación de 1-hidroxibenzotriazol, succinimida- ó N-hidroxisuccinimida-ésteres, o derivación *in situ* con agentes de condensación, por ejemplo con carbodi-imidas, tales como diciclohexilcarbodi-imida, con carbonili-

midazol, con N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-1-ilmetilen]-N-metilmetanaminio (HATU); con tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), con tetrafluoroborato de 2-(piridon-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU); o con hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), o reactivos similares). La reacción de condensación de preferencia tiene lugar en la presencia de un agente de condensación, en especial HBTU, en un solvente polar aprótico, de preferencia una N,N-di-(alquilo inferior)-alcanoilo inferior-amida, tal como dimetilformamida, a temperaturas preferidas en el rango de 0°C a 50°C, por ejemplo a temperatura ambiente.

Los compuestos de la fórmula I se pueden transformar en compuestos diferentes de la fórmula I.

En especial, son de interés las siguientes transformaciones:

En los compuestos de la fórmula I en donde A y/o A' es N, un N se puede oxidar hasta un N O mediante oxidación en la presencia de un peróxido, en especial un derivado de ácido peroxibenzoico, tal como ácido 3-cloroperoxibenzoico, en la presencia de una base, por ejemplo un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato de sodio, y en un solvente apropiado, por ejemplo un hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo o cloruro de metileno.

En los compuestos de la fórmula I en donde está presente un sustituyente R_4 de alcoxilo inferior, en especial metoxilo, este

sustituyente se puede transformar en el sustituyente R_4 de hidroxilo correspondiente, por ejemplo en un alcohol, tal como etanol, en la presencia de un ácido, tal como HCl, de preferencia a temperaturas elevadas, por ejemplo bajo reflujo, o en la presencia de un yoduro de trialquilo inferior-silano, en especial Me_3Si-I, en un solvente apropiado, por ejemplo un hidrocarburo clorado, tal como cloroformo o cloruro de metileno, a temperaturas elevadas, por ejemplo de 40°C a 60°C, Entonces, el grupo hidroxilo correspondiente, a manera de tautomerismo transfiriendo el hidrógeno a un átomo de carbono adyacente con un doble enlace, puede formar un grupo oxo, conduciendo de esta manera, si solamente uno de A y A' es N, a una fracción de piridin-on-ilo, si ambos son N, a una fracción de pirimidin-on-ilo.

Las sales de los compuestos de la fórmula I que tengan cuando menos un grupo formador de sal, se pueden preparar de una manera conocida por sí misma. Por ejemplo, se pueden formar sales de los compuestos de la fórmula I que tengan grupos ácidos, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con compuestos de metales, tales como sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo la sal sódica del ácido 2-etilhexanoico, con compuestos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos orgánicos, tales como los hidróxidos, carbonatos, o carbonatos ácidos correspondientes, tales como hidróxido, carbonato, o carbonato ácido de sodio o de potasio, con compuestos de calcio correspondientes, o con amoniaco o una amina orgánica adecuada, utilizándose de preferencia cantidades estequiométricas o solamente un

pequeño exceso del agente formador de sal. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la fórmula I se obtienen de la manera acostumbrada, por ejemplo mediante el tratamiento de los compuestos con un ácido o con un reactivo de intercambio de aniones adecuado. Se pueden formar sales internas de los compuestos de la fórmula I que contengan grupos formadores de sal ácidos y básicos, por ejemplo un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, por ejemplo mediante la neutralización de las sales, tales como sales de adición de ácido, hasta el punto isoeléctrico, por ejemplo con bases débiles, o mediante el tratamiento con intercambiadores de iones.

Las sales se pueden convertir de la manera acostumbrada en los compuestos libres; las sales de metales y de amonio se pueden convertir, por ejemplo, mediante su tratamiento con ácidos adecuados, y las sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante su tratamiento con un agente básico adecuado.

Las mezclas de isómeros que se puedan obtener de acuerdo con la invención, se pueden separar de una manera conocida por sí misma en los isómeros individuales; los diaestereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, dividiendo entre mezclas de solventes polifásicos, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre gel de sílice, o mediante, por ejemplo, cromatografía de líquidos a presión media sobre una columna de fase inversa, y los racematos se pueden separar, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puros y la separación de la mezcla de diaestereoisómeros que se

pueda obtener de esta manera, por ejemplo por medio de cristalización fraccionaria, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

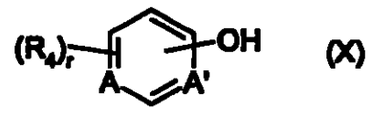
Los intermediarios y los productos finales se pueden procesar y/o purificar de acuerdo con los métodos convencionales, por ejemplo utilizando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re)cristalización, y similares.

Materiales de Partida

Dentro de la siguiente descripción de la síntesis de los materiales de partida, G, Z, X, Y_1, Y_2, R_1, R_2, R_3, R_4, R_8, A, A', m, n, p, y r tienen los significados indicados para los compuestos de la fórmula I, si no se indica de otra manera. Los materiales de partida de los fórmulas II-IX son conocidos, están comercialmente disponibles, y/o se pueden preparar de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica; en particular, se pueden preparar utilizando los procesos descritos en los Ejemplos.

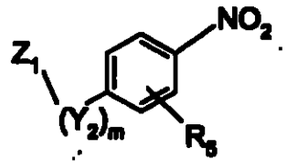
En la siguiente descripción de algunos métodos de síntesis preferidos para los materiales de partida preferidos los grupos funcionales que no vayan a tomar parte en las reacciones respectivas, pueden estar presentes en una forma protegida, y los grupos protectores se pueden remover en las etapas apropiadas; para los grupos protectores, su introducción y remoción, se hace referencia a los libros de texto convencionales y a los métodos ya mencionados anteriormente.

Un compuesto de la fórmula II, por ejemplo, en donde Y_1 es O e Y_2 está ausente o es CH_2, n es 1 y m es 0 ó 1, X es NH y p es cero, de preferencia se prepara mediante la reacción de un compuesto de hidroxilo de la fórmula X:



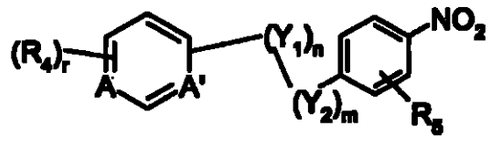
(X)

en donde A, A', R_4 y r tienen los significados indicados para la fórmula I, de preferencia solamente uno de A y A' es N, el otro es CH, y el OH está en la posición para para N, con un compuesto de la fórmula XI:



(XI)

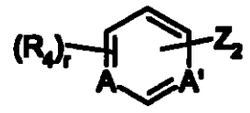
en donde R_6 es como se define para la fórmula I, Z_1 es halógeno, en especial bromo o yodo, e Y_2 está ausente (m= 0) o es CH_2 (m= 1), en la presencia de una base, en especial un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato de potasio, y de CuBr ó CuI, si se requiere en un solvente, dando como resultado un compuesto de la fórmula XII:



(XII)

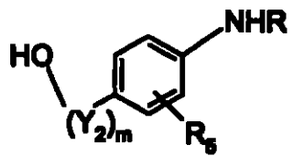
en donde A, A', R_4, R_5, Y_1, Y_2, n, m, y r tienen el significado dado bajo las fórmulas X y XI, que luego se reduce con hidrógeno en la presencia de un catalizador apropiado, en especial Raney-Co o más preferiblemente Raney-Ni, en un solvente apropiado, por ejemplo un alcohol, tal como metanol, para producir el compuesto de amino correspondiente (X es NH, p es cero) de la fórmula II.

De una manera alternativa, para la síntesis de un compuesto de la fórmula II, en donde todas las fracciones tienen los significados dados bajo las fórmulas X, XI, y XII, excepto que, en adición X es NR, en donde R tiene los significados dados para los compuestos de la fórmula I, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula XIII:



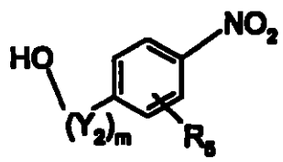
(XIII)

en donde R_4 y r tienen los significados indicados para la fórmula I, Z_2 es halógeno, en especial cloro, A es N ó CH, A' es N, y Z_2 está de preferencia en la posición para para N como A ó A', con un compuesto de la fórmula XIV:



(XIV)

en donde R tienen los significados indicados para la fórmula I, Y_2 y m, así como R_6, son como se definen bajo la fórmula XI (de preferencia, Y_2 está ausente, m = 0), en la presencia de un alcoholato de metal alcalino, tal como terbutilato de potasio, en un solvente apropiado, por ejemplo una N,N-dialquilo inferior-alcanoílo inferior-amida, tal como dimetilformamida, y/o N,N'-dimetilpropilenurea, para producir el compuesto correspondiente de la fórmula II. Todavía de una manera alternativa, se puede obtener un compuesto de la fórmula II, en donde cada uno de A y A' es nitrógeno; X es NH, y las fracciones restantes son como se definen para los compuestos de la fórmula II resultantes de un compuesto de la fórmula XII, mediante la reacción de un compuesto de la fórmula XIII en donde A y A' son N, y R_4, r y Z_2 son como se definen bajo la fórmula XIII, con un compuesto de la fórmula XV:

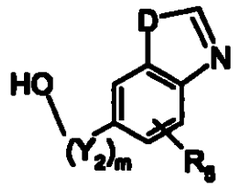


(XV)

en donde Y_2, m y R_6 tienen los significados dados para los compuestos de la fórmula XIV, en la presencia de una base, en especial un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio, en un solvente acuoso, por ejemplo agua en mezcla con una cetona, tal como acetona, dando como resultado un compuesto de la fórmula XII en donde A es N, A' es N, Y_1 es O, n es 1, Y_2 es CH_2 (m = 1) o

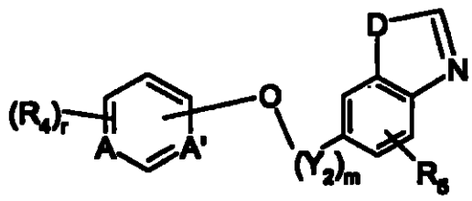
está ausente (m = 0), que luego se reduce como se describe para un compuesto de la fórmula XII hasta el compuesto de amino correspondiente de la fórmula II.

Los compuestos de la fórmula II, en donde X es nitrógeno, y p es 2 ó 3, Y_1 es O (n = 1), e Y_2 está ausente (m = 0) o es CH_2 (m = 1), mientras que A, A', R_4, R_6 y r tienen los significados dados bajo la fórmula I, se preparan de preferencia mediante la reacción de un compuesto de la fórmula XVI:



(XVI)

en donde D es CH_2 ó CH=CH, e Y_2, m y R_6 son como recién se definieron, con un compuesto de la fórmula XIII como se define anteriormente, en la presencia de un alcoholato de metal alcalino, tal como terbutilato de potasio, en un solvente apropiado, por ejemplo una N,N-dialquilo inferior-alcanoilo inferior-amida, tal como dimetilformamida, y/o N,N'-dimetilpropilenurea, para dar el compuesto correspondiente de la fórmula XVII:

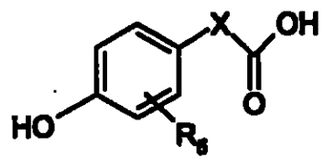


(XVII)

en donde A, A', R_4, R_5, r, Y_2, m, y D son como recién se definieron. Entonces se pueden reducir los dobles enlaces en el anillo con D, de preferencia con un hidruro complejo apropiado, en especial con cianoborohidruro de sodio ($NaBH_3CN$) en un ácido orgánico, en especial ácido acético, hasta el compuesto correspondiente de la fórmula II. De una manera alternativa, primero la reducción de los dobles enlaces en el anillo con D, y luego la reacción con un compuesto de la fórmula XIII, pueden conducir al compuesto de la fórmula II.

Un compuesto de la fórmula III u VIII, por ejemplo, se puede sintetizar a partir del compuesto de amina correspondiente (con $-NH_2$ en lugar de -N=C=O), por ejemplo mediante su reacción con fosgeno o trifosgeno, en una base de nitrógeno terciario apropiada, tal como piridina.

Los compuestos de la fórmula IV son conocidos en la materia, o se pueden preparar de acuerdo con los métodos que son conocidos en la materia; por ejemplo, los compuestos de la fórmula IV en donde X es CHK, en donde K es alquilo inferior o hidrógeno, y p es 0, se pueden obtener mediante la condensación de un compuesto de la fórmula XVIII:



(XVIII)

en donde p y X son como recién se definieron, o un derivado reactivo del mismo, con un compuesto de la fórmula VII como se define anteriormente; los derivados reactivos y las condiciones de reacción corresponden a los mencionados anteriormente para la reacción de un compuesto de la fórmula VI con un compuesto de la fórmula VII. El resultado es el compuesto correspondiente de la fórmula IV.

Los compuestos de las fórmulas V, VI, y VII son conocidos, se pueden preparar de acuerdo con los métodos que son conocidos en la técnica, o de una manera análoga a los descritos anteriormente, y/o están comercialmente disponibles.

Otros materiales de partida son conocidos en la técnica, se pueden preparar de acuerdo con los métodos que son conocidos en la técnica, por ejemplo de una manera análoga a los métodos descritos anteriormente en la presente o en los ejemplos, y/o están comercialmente disponibles. Los materiales de partida también están disponibles de acuerdo con, o de una manera análoga a, los métodos descritos en las Publicaciones Internacionales Números WO 00/42012, WO 00/41698, WO 99/32436 y WO 99/32463.

La presente invención también se refiere a los materiales de partida y/o intermediarios novedosos, y a los procesos para su preparación. Los materiales de partida utilizados y las condiciones de reacción seleccionadas, son de preferencia aquéllos que den como resultado los compuestos descritos como preferidos.

Condiciones Generales del Proceso

Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados anteriormente en la presente y más adelante en la presente, aunque se prefieren las condiciones de reacción específicamente mencionadas anteriormente o más adelante:

Todos los pasos de proceso anteriormente mencionados se pueden llevar a cabo bajo condiciones de reacción que son conocidas por sí mismas, de preferencia las mencionadas específicamente, en ausencia, o por costumbre en la presencia, de solventes o diluyentes, de preferencia solventes o diluyentes que sean inertes hacia los reactivos utilizados y los disuelvan, en ausencia o en la presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo en la forma de H^+, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos, a temperatura reducida, normal, o elevada, por ejemplo en un rango de temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente 190°C, de preferencia de aproximadamente -80°C a aproximadamente 150°C, por ejemplo de -80°C a -60°C, a temperatura ambiente, de -20°C a 40°C, o a la temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, donde sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se formen se pueden separar en los isómeros individuales, por ejemplo diaestereoisómeros o enantiómeros, o en cua-

lesquiera mezclas deseadas de isómeros, por racematos o mezclas de diaestereoisómeros, por ejemplo de una manera análoga a los métodos descritos bajo "pasos adicionales del proceso".

Los solventes a partir de los cuales se pueden seleccionar aquellos solventes que sean adecuados para cualquier reacción particular, incluyen los mencionados específicamente, o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alquilo inferior-alcanoatos inferiores, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietiléter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol, o 1- ó 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetilformamida o dimetilacetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanoico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano, o isopentano, o mezclas de estos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique de otra manera en la descripción de los procesos. Estas mezclas de solventes también se pueden utilizar en el procesamiento, por ejemplo mediante cromatografía o división.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir, por ejemplo, al solvente utilizado para la cristalización. Puede haber di-

ferentes formas cristalinas presentes.

La invención también se refiere a las formas del proceso en donde un compuesto que se pueda obtener como intermediario en cualquier etapa del proceso se utiliza como material de partida, y se llevan a cabo los pasos del proceso restantes, o en donde se forma un material de partida bajo las condiciones del proceso, o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en la forma de una sal, o un compuesto que se pueda obtener mediante el proceso de acuerdo con la invención se produce bajo las condiciones del proceso y se procesa adicionalmente *in situ*. En el proceso de la presente invención, de preferencia se utilizan los materiales de partida que den como resultado los nuevos compuestos de la fórmula I descritos al principio como especialmente valiosos. Se da una preferencia especial a condiciones de reacción que sean idénticas o análogas a las mencionadas en los Ejemplos.

Modalidades Preferidas de Acuerdo con la Invención:

En las siguientes modalidades preferidas, la expresión general puede ser reemplazada por las definiciones más específicas correspondientes proporcionadas anteriormente y más adelante, produciendo de esta manera modalidades preferidas más fuertes de la invención.

Se prefiere el USO de los compuestos de la fórmula I ó I*, sus tautómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la enfermedad dependiente de la cinasa de la proteína tirosina que

se vaya a tratar sea una enfermedad proliferativa dependiente de cualquiera o más de las siguientes cinasas de la proteína tirosina: actividad de ras, Abl, cinasa de tirosina receptora de VEGF, Flt3, y/o Bcl-Abl.

Además, se prefiere el USO de un compuesto de la fórmula I o un tautómero del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde, en el compuesto de la fórmula I:

G no está presente, o es alquileno inferior, en especial metileno o etileno, o cicloalquileno de 3 a 5 átomos de carbono, en especial ciclopropileno, y Z es un radical de la fórmula Ia, ó G no está presente y Z es un radical de la fórmula Ib;

A es CH ó N, y A' es N ó N O;

n es 1;

m es 0 ó 1;

p es 0, 2, ó 3;

r es 0 ó 1;

X es NR si p es 0, en donde R es hidrógeno o alquilo inferior, o si p es 2 ó 3, X es nitrógeno que, junto con $(CH_2)_p$ y los enlaces representados en líneas punteadas (interrumpidas) (incluyendo los átomos con los que están enlazados) forma un anillo, o

X es CHK, en donde K es hidrógeno y p es 0,

con la condición de que los enlaces representados en líneas punteadas, si p es 0, están ausentes;

Y_1 es O, S, ó CH_2;

Y_2 es O;

con la condición de que $(Y_1)_n$-$(Y_2)_m$ no incluyen los grupos O-O- ó S-O;

cada uno de R_1, R_2 y R_3, independientemente de los otros, es hidrógeno, alquilo inferior, en especial metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, o terbutilo, alquenilo inferior, en especial isopropenilo, hidroxialquilo inferior, en especial hidroxipropilo, alcoxilo inferior, en especial metoxilo, halógeno, en especial cloro o bromo, haloalquilo inferior, en especial trifluorometilo, haloalcoxilo inferior, en especial trifluorometoxilo o trifluoroetoxilo, aminoalquilo inferior, en especial aminometilo, aminoalcoxilo inferior, en especial aminoetoxilo, dialquilo inferior-amino, en especial dietilamino, hidroxialquilo inferior-amino, en especial hidroxipropilamino, bis-(alcoxilo inferior-alquilo inferior)-amino, en especial bis-(-2-metoxi-etil)-amino, dialquilo inferior-amino-alquilo inferior, en especial dimetilaminometilo, fenilo, morfolinilo, en especial morfolin-4-ilo, piperidilo, en especial piperidin-1-ilo, piperidilalquilo inferior, en especial piperidin-1-ilmetilo, alquilo inferior-piperazinilo, en especial 4-metil-piperazin-1-ilo ó 4-etil-piperazin-1-ilo, alquilo inferior-piperazinil-alquilo inferior, en especial 4-metil-piperazin-1-ilmetilo ó 4-etil-piperazin-1-ilmetilo, piridilo, en especial piridin-2-ilo, o alquilo inferior-imidazolilo, en especial 2- ó 4-metil-imidazol-1-ilo;

si r es 1, R_4 es alquilo inferior, en especial metilo, etilo, o isopropilo, hidroxilo, aminocarbonilo, alquilo inferior-carbonilo, en especial metilcarbonilo, ciclohexilo, halógeno, en especial cloro o flúor, haloalquilo inferior, en especial trifluorometilo, alcoxilo infe-

rior, en especial metoxilo, amino, alquilo inferior-amino, en especial metilamino, etilamino, isopropilamino o terbutilamino, dialquilo inferior-amino, en especial dimetilamino, alquenilo inferior-amino, en especial prop-2-enilamino ó but-3-enilamino, alquilo inferior-carbonilamino, en especial metilcarbonilamino, ciano, azido, hidroxifenilamino, en especial 3- ó 4-hidroxifenilamino, mono- ó tri-alcoxilo inferior-fenilamino, en especial metoxifenilamino o trimetoxifenilamino, alcoxilo inferior-halógeno-fenilamino, en especial metoxi-fluoro-fenilamino, fenilalquilo inferior-amino, en especial bencilamino, (mono- ó di-alcoxilo inferior)-fenilalquilo inferior-amino, en especial metoxibencilamino ó dimetoxibencilamino, aminosulfonil-fenilalquilo inferior-amino, en especial aminosulfonilbencilamino, aminoalcoxilo inferior-fenilamino, en especial aminoetoxifenilamino, alquilo inferior-aminosulfonilalquilo inferior-fenilamino, en especial metilaminosulfonilmetilfenilamino, alquilo inferior-piperazinilalquilo inferior-amino, en especial 4-metilpiperazin-1-il-propilamino, morfolinilalquilo inferior-amino, en especial morfolin-4-il-propilamino, alquilo inferior-piperidilamino, en especial 1-metil-piperidin-4-ilamino, tetrazolilo, en especial 1H-tetrazol-5-ilo, alquilo inferior-tetrazolilo, en especial alquilo inferior-tetrazol-5-ilo, tal como 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo ó 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo, ó (dialquilo inferior)-aminoalquilo inferior-tetrazolilo, en especial (dialquilo inferior)-aminoalquilo inferior-tetrazol-5-ilo, tal como 2-[3-dimetilaminopropil)-2H-tetrazol-5-ilo; y

R_5 es más preferiblemente hidrógeno, o alquilo inferior,

en especial metilo, o halógeno, en especial cloro.

Se prefiere especialmente el USO de un compuesto de la fórmula I ó un tautómero del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde, en el compuesto de la fórmula I:

A y A' son ambos N, n es 1, m es 0, p es 0 ó 2, r es 1, X es NH si p es 0, ó si p es 2, X es nitrógeno que, junto con $(CH_2)_2$ y los enlaces representados en líneas punteadas (interrumpidas) (incluyendo los átomos con los que están unidos) forma un anillo, Y_1 es O, G no está presente, Z es un radical de la fórmula Ia, cuando menos de R_1, R_2, y R_3 es una fracción orgánica básica, R_4 es amino o alquilo inferior-amino, y R_5 es hidrógeno.

Se prefiere además también el USO de un compuesto de la fórmula I* o un tautómero del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde, en el compuesto de la fórmula I*:

A es CH, N ó N O, y A' es N ó N O, con la condición de que no más de uno de A y A' pueden ser N O;

n es 1;

m es 0;

p es 0, 2, ó 3;

r es 0, 1, ó 2;

X es NR si p es 0, en donde R es hidrógeno o alquilo inferior, o si p es 2 ó 3, X es nitrógeno que, junto con $(CH_2)_p$ y los enlaces representados en líneas punteadas (interrumpidas) (incluyendo los átomos con los que están enlazados) forma un anillo, ó

X es CH_2 y p es 0,

con la condición de que los enlaces representados en líneas punteadas, si p es 0, están ausentes;

Y_1 es O ó CH_2;

cada uno de R_1, R_2 y R_3, independientemente de los otros, es hidrógeno, alquilo inferior, halógeno, en especial bromo o cloro, haloalquilo inferior, en especial trifluorometilo, alcoxilo inferior, en especial metoxilo, haloalcoxilo inferior, en especial 2,2,2-trifluoroetoxilo, fenilo, piperidilo, en especial piperidin-1-ilo, piperazinilo, en especial piperazin-1-ilo, morfolinilo, en especial morfolina, tiomorfolinilo, en especial tiomorfolino, o cualesquiera dos de ellos formen juntos un puente de alquilendioxi inferior enlazado por medio de los átomos de oxígeno, y la restante de estas fracciones es hidrógeno o una de las fracciones mencionadas;

si r no es 0, R_4 es alquilo inferior, especialmente metilo o etilo, alcoxilo inferior, en especial metoxilo, alcanoilamino inferior, en especial acetilamino, hidroxifenilamino, en especial p-hidroxifenilamino, aminoalquilo inferior-oxifenilamino, en especial 4-[[(2-aminoetil)-oxifenil]-amino, sulfamoilfenilamino, en especial 4-sulfanoilfenilamino, carbamoilfenilamino, en especial 4-carbamoilfenilamino, [N-(hidroxialquilo inferior)-carbamoil]-fenilamino, en especial [N-(2-hidroxietil)-carbamoil]-fenilamino, halógeno, en especial cloro, o hidroxilo; y

R_5 es hidrógeno, alquilo inferior, o halógeno, en especial hidrógeno.

Entre los compuestos novedosos de la fórmula I, se pre-

fieren aquéllos en donde:

G no está presente, o es alquileno inferior, en especial metileno o etileno, o cicloalquileno de 3 a 5 átomos de carbono, en especial ciclopropileno, y Z es un radical de la fórmula Ia, ó G no está presente y Z es un radical de la fórmula Ib;

A es CH ó N, y A' es N ó N O;

n es 1;

m es 0 ó 1;

p es 0, 2, ó 3;

r es 1;

X es NR si p es 0, en donde R es hidrógeno o alquilo inferior, o si p es 2 ó 3, X es nitrógeno que, junto con $(CH_2)_p$ y los enlaces representados en líneas punteadas (interrumpidas) (incluyendo los átomos con los que están enlazados) forma un anillo, o

X es CHK, en donde K es hidrógeno y p es 0,

con la condición de que los enlaces representados en líneas punteadas, si p es 0, están ausentes;

Y_1 es O, S, ó CH_2;

Y_2 es O;

con la condición de que $(Y_1)_n$-$(Y_2)_m$ no incluyen los grupos O-O- ó S-O;

cada uno de R_1, R_2 y R_3, independientemente de los otros, es hidrógeno, alquilo inferior, en especial metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, o terbutilo, alquenilo inferior, en especial isopropenilo, hidroxialquilo inferior, en especial hidroxipropilo, alcoxilo in-

ferior, en especial metoxilo, halógeno, en especial cloro o bromo, haloalquilo inferior, en especial trifluorometilo, haloalcoxilo inferior, en especial trifluorometoxilo o trifluoroetoxilo, aminoalquilo inferior, en especial aminometilo, aminoalcoxilo inferior, en especial aminoetoxilo, dialquilo inferior-amino, en especial dietilamino, hidroxialquilo inferior-amino, en especial hidroxipropilamino, bis-(alcoxilo inferior-alquilo inferior)-amino, en especial bis-(-2-metoxi-etil)-amino, dialquilo inferior-amino-alquilo inferior, en especial dimetilaminometilo, fenilo, morfolinilo, en especial morfolin-4-ilo, piperidilo, en especial piperidin-1-ilo, piperidilalquilo inferior, en especial piperidin-1-ilmetilo, alquilo inferior-piperazinilo, en especial 4-metil-piperazin-1-ilo ó 4-etil-piperazin-1-ilo, alquilo inferior-piperazinil-alquilo inferior, en especial 4-metil-piperazin-1-ilmetilo ó 4-etil-piperazin-1-ilmetilo, piridilo, en especial piridin-2-ilo, o alquilo inferior-imidazolilo, en especial 2- ó 4-metil-imidazol-1-ilo, con la condición de que, si G no está presente y Z es un radical de la fórmula Ia, R_1, R_2, y R_3 no pueden ser todos hidrógeno, y con la condición adicional de que si uno de R_1, R_2 y R_3 es halógeno, los otros dos no pueden ser ambos hidrógeno;

R_4 es alquilo inferior, en especial metilo, etilo, o isopropilo, hidroxilo, aminocarbonilo, alquilo inferior-carbonilo, en especial metilcarbonilo, ciclohexilo, halógeno, en especial cloro o flúor, haloalquilo inferior, en especial trifluorometilo, alcoxilo inferior, en especial metoxilo, amino, alquilo inferior-amino, en especial metilamino, etilamino, isopropilamino o terbutilamino, dialquilo inferior-

amino, en especial dimetilamino, alquenilo inferior-amino, en especial prop-2-enilamino ó but-3-enilamino, alquilo inferior-carbonilamino, en especial metilcarbonilamino, ciano, azido, hidroxifenilamino, en especial 3- ó 4-hidroxifenilamino, mono- ó tri-alcoxilo inferior-fenilamino, en especial metoxifenilamino o trimetoxifenilamino, alcoxilo inferior-halógeno-fenilamino, en especial metoxi-fluoro-fenilamino, fenilalquilo inferior-amino, en especial bencilamino, (mono- ó di-alcoxilo inferior)-fenilalquilo inferior-amino, en especial metoxibencilamino ó dimetoxibencilamino, aminosulfonil-fenilalquilo inferior-amino, en especial aminosulfonilbencilamino, aminoalcoxilo inferior-fenilamino, en especial aminoetoxifenilamino, alquilo inferior-aminosulfonilalquilo inferior-fenilamino, en especial metilaminosulfonilmetilfenilamino, alquilo inferior-piperazinilalquilo inferior-amino, en especial 4-metilpiperazin-1-il-propilamino, morfolinilalquilo inferior-amino, en especial morfolin-4-il-propilamino, alquilo inferior-piperidilamino, en especial 1-metil-piperidin-4-ilamino, tetrazolilo, en especial 1H-tetrazol-5-ilo, alquilo inferior-tetrazolilo, en especial alquilo inferior-tetrazol-5-ilo, tal como 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo ó 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo, ó (dialquilo inferior)-aminoalquilo inferior-tetrazolilo, en especial (dialquilo inferior)-aminoalquilo inferior-tetrazol-5-ilo, tal como 2-[3-dimetilaminopropil)-2H-tetrazol-5-ilo, con la condición de que, si X es NH, R_4 no es aminocarbonilo o alquilo inferior-carbonilo, y con la condición adicional de que si n es 1, m es 0, p es 0, r es 1, X es NH, Y_1 es O, G no está presente, y Z es un radical de la fórmula Ia, R_4, junto con el anillo de

benceno que contiene A y A', no forma metilpiridinilo, 2-hidroxi-piridin-4-ilo, ó 1-H-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo;

R_5 es más preferiblemente hidrógeno, o alquilo inferior, en especial metilo, o halógeno, en especial cloro;

o un tautómero de los mismos;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Entre los compuestos novedosos de la fórmula I, son muy preferidos aquéllos en donde:

A y A' son ambos N, n es 1, m es 0, p es 0 ó 2, r es 1, X es NH si p es 0, ó si p es 2, X es nitrógeno que, junto con $(CH_2)_2$ y los enlaces representados en líneas punteadas (interrumpidas) (incluyendo los átomos con los que están unidos) forma un anillo, Y_1 es O, G no está presente, Z es un radical de la fórmula Ia, cuando menos de R_1, R_2, y R_3 es una fracción orgánica básica, R_4 es amino o alquilo inferior-amino, y R_5 es hidrógeno, o un tautómero de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Entre los compuestos novedosos preferidos de la fórmula I*, están aquéllos en donde:

A, A', n, m, p, Y_1, Y_2, R_1, R_2, R_3, y R_4 tienen los significados dados bajo la fórmula I* anterior, y r es de 1 a 5, X es NR si p es 0, en donde R es hidrógeno o una fracción orgánica, o si p es 2 ó 3, X es nitrógeno que, junto con $(CH_2)_p$ y los enlaces representados en líneas punteadas (interrumpidas) (incluyendo los átomos con los que están enlazados) forma un anillo,

X es CH_2 y p es 0,

y, si p es 0, los enlaces representados en líneas punteadas están ausentes;

con la condición de que, si X es NH, cada uno de R_4, independientemente de los otros, si están presentes, es una fracción como se define bajo la fórmula I* anterior, pero no está enlazada con el resto de la fórmula I* por medio de un puente de -C(=O)-, -C(NR)-, ó S-(O_2), y los sustituyentes R_1, R_2, y R_3 se seleccionan a partir de las siguientes fracciones, en donde las posiciones (o = orto, m = meta, p = para) están indicadas con respecto a la posición en donde el anillo está enlazado con el resto de la molécula en la fórmula I* (por medio de la fracción NH-C(=O)-X):

si solamente R_1 es diferente de hidrógeno:

·R_1 = p-alquilo inferior, en especial p-metilo, p-etilo, ó p-n-propilo;

m-haloalquilo inferior, en especial m-trifluorometilo; o

fenilo, p-piperidin-1-ilo, ó p-piperazin-1-ilo;

si tanto R_1 como R_2 son diferentes de hidrógeno:

R_1 = m-haloalquilo inferior, en especial m-trifluorometilo, y R_2 = p-halógeno, en especial p-bromo;

R_1 = m-haloalquilo inferior, en especial m-trifluorometilo, y R_2 = p-haloalcoxilo inferior, en especial p-(2,2,2-trifluoroetoxilo);

R_1 = m-haloalquilo inferior, en especial m-trifluorometilo, y R_2 = m-alcoxilo inferior, en especial m-metoxilo;

·R_1 = m-haloalquilo inferior, en especial m-trifluorometilo, y R_2 =

p-fenilo;

R_1 = m-haloalquilo inferior, en especial m-trifluorometilo, y R_2 = p-piperidin-1-ilo ó p-piperazin-1-ilo;

R_1 = m-haloalquilo inferior, en especial m-trifluorometilo, y R_2 = p-N-morfolino ó p-N-tiomorfolino;

R_1 = m-alcoxilo inferior, en especial m-metoxilo, y R_2 = p-halógeno, en especial p-bromo (menos preferido);

R_1 = m-alcoxilo inferior, en especial m-metoxilo, y R_2 = p-haloalcoxilo inferior, en especial p-2,2,2-trifluoroetoxilo;

R_1 = m-alcoxilo inferior, en especial m-metoxilo, y R_2 = p-fenilo; ó

R_1 = m-alcoxilo inferior, en especial m-metoxilo, y R_2 = p-piperidin-1-ilo ó p-piperazin-1-ilo;

o si R_1, R_2, y R_3 son diferentes de hidrógeno:

R_1 = m-alcoxilo inferior, en especial m-metoxilo; R_2 = m-alcoxilo inferior, en especial m-metoxilo; y R_3 = p-alcoxilo inferior, en especial p-metoxilo; ó

R_1 = alcoxilo inferior, en especial metoxilo, y R_2 y R_3 forman juntos un puente de alquilendioxilo inferior, en especial -O-CH_2-CH_2-O-;

y R_8 es hidrógeno, alquilo inferior ó halógeno, en especial hidrógeno; con la condición de que si n es 1, m es 0, p es 0, r es 1, X es NH, e Y_1 es O, R_4, junto con el anillo de benceno que contiene A y A', no forma metilpiridinilo, 2-hidroxi-piridin-4-ilo, ó 1-H-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo;

o un tautómero de los mismos;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Entre los compuestos novedosos de la fórmula I*, se prefieren adicionalmente aquéllos en donde:

A es CH, N ó N O, y A' es N ó N O, con la condición de que no más de uno de A y A' pueden ser N O;

n es 1;

m es 0;

p es 0, 2, ó 3;

r es 1 ó 2;

X es NR si p es 0, en donde R es hidrógeno o alquilo inferior, o si p es 2 ó 3, X es nitrógeno que, junto con $(CH_2)_p$ y los enlaces representados en líneas punteadas (interrumpidas) (incluyendo los átomos con los que están enlazados) forma un anillo, o

X es CH_2 y p es 0,

con la condición de que los enlaces representados en líneas punteadas, si p es 0, están ausentes;

Y_1 es O ó CH_2;

R_1, R_2, y R_3 se seleccionan a partir de las siguientes fracciones, en donde las posiciones (o = orto, m = meta, p = para) están indicadas con respecto a la posición en donde el anillo está enlazado con el resto de la molécula en la fórmula I* (por medio de la fracción NH-C(=O)-X):

si solamente R_1 es diferente de hidrógeno:

R_1 = p-alquilo inferior, en especial p-metilo, p-etilo, ó p-n-propilo;

m-haloalquilo inferior, en especial m-trifluorometilo; o

fenilo, p-piperidin-1-ilo, ó p-piperazin-1-ilo;

si tanto R_1 como R_2 son diferentes de hidrógeno:

R_1 = m-haloalquilo inferior, en especial m-trifluorometilo, y R_2 = p-halógeno, en especial p-bromo;

R_1 = m-haloalquilo inferior, en especial m-trifluorometilo, y R_2 = p-haloalcoxilo inferior, en especial p-(2,2,2-trifluoroetoxilo);

R_1 = m-haloalquilo inferior, en especial m-trifluorometilo, y R_2 = m-alcoxilo inferior, en especial m-metoxilo;

R_1 = m-haloalquilo inferior, en especial m-trifluorometilo, y R_2 = p-fenilo;

R_1 = m-haloalquilo inferior, en especial m-trifluorometilo, y R_2 = p-piperidin-1-ilo ó p-piperazin-1-ilo;

R_1 = m-haloalquilo inferior, en especial m-trifluorometilo, y R_2 = p-N-morfolino ó p-N-tiomorfolino;

R_1 = m-alcoxilo inferior, en especial m-metoxilo, y R_2 = p-halógeno, en especial p-bromo (menos preferido);

R_1 = m-alcoxilo inferior, en especial m-metoxilo, y R_2 = p-haloalcoxilo inferior, en especial p-2,2,2-trifluoroetoxilo;

R_1 = m-alcoxilo inferior, en especial m-metoxilo, y R_2 = p-fenilo; ó

R_1 = m-alcoxilo inferior, en especial m-metoxilo, y R_2 = p-piperidin-1-ilo ó p-piperazin-1-ilo;

o si R_1, R_2, y R_3 son diferentes de hidrógeno:

R_1 = m-alcoxilo inferior, en especial m-metoxilo; R_2 = m-alcoxilo inferior, en especial m-metoxilo; y R_3 = p-alcoxilo inferior, en especial p-metoxilo; ó

R_1 = alcoxilo inferior, en especial metoxilo, y R_2 y R_3 forman juntos un puente de alquilendioxilo inferior, en especial -O-CH_2-CH_2-O-;

y si r no es 0, R_4 es alcoxilo inferior, en especial metoxilo, alcanoílo inferior-amino, en especial acetilamino, hidroxifenilamino, en especial p-hidroxifenilamino, aminoalquilo inferior-oxifenilamino, en especial 4-[(2-aminoetil)-oxifenil]-amino, sulfamoilfenilamino, en especial 4-sulfamoilfenilamino, carbamoilfenilamino, en especial 4-carbamoilfenilamino, [N-(hidroxialquilo inferior)-carbamoil]-fenilamino, en especial [N-(2-hidroxietil)-carbamoil]-fenilamino, o halógeno, en especial cloro;

y R_5 es halógeno, en especial cloro, alquilo inferior, en especial metilo, o de preferencia hidrógeno;

o un tautómero de los mismos;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Es muy preferido un compuesto novedoso de la fórmula I ó I*, así como su USO, proporcionado en los Ejemplos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. También es muy preferido el método de síntesis para estos compuestos de una manera análoga a los métodos descritos en los Ejemplos.

Composiciones Farmacéuticas:

La invención se refiere también especialmente a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto novedoso de la fórmula I ó I*, al uso de un compuesto de la fórmula I ó I* en el tratamiento terapéutico (en un aspecto más amplio de la invención, también profiláctico), o a un método de tratamiento de una enfermedad dependiente de la cinasa de proteína (en especial tirosina), especialmente de las enfermedades preferidas mencionadas anteriormente, a los compuestos de la fórmula I ó I* para dicho uso, y a la preparación de preparaciones farmacéuticas, en especial para estos usos.

Los compuestos farmacológicamente aceptables de la presente invención se pueden utilizar, por ejemplo, para la preparación de composiciones farmacéuticas que comprendan una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I ó I*, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo, junto o mezclado con una cantidad significativa de uno o más vehículos inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos, farmacéuticamente aceptables.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que es adecuada para administrarse a un animal de sangre caliente, en especial a un ser humano (o a las células o líneas celulares derivadas a partir de un animal de sangre caliente, en especial de un ser humano, por ejemplo linfocitos), para el tratamiento o, en un aspecto más amplio de la invención, para la prevención de (=

profilaxis contra) una enfermedad que responda a la inhibición de la actividad de la cinasa de la proteína tirosina, en especial una de las enfermedades mencionadas anteriormente como preferidas, para el USO de un compuesto de la fórmula I ó I*, la cual comprende una cantidad de un compuesto novedoso de la fórmula I ó I*, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es efectiva para dicha inhibición, junto con cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas de conformidad con la invención son aquéllas para administración enteral, tal como nasal, rectal u oral, o parenteral, tal como intramuscular o intravenosa, a animales de sangre caliente (especialmente un ser humano), que comprenden una dosis efectiva del ingrediente farmacológicamente activo, solo o junto con una cantidad significativa de un vehículo farmacéuticamente aceptable. La dosis del ingrediente activo depende de la especie de animal de sangre caliente, del peso corporal, de la edad y condición individual, de los datos farmacocinéticos individuales, de la enfermedad que se vaya a tratar, y del modo de administración.

La invención también se refiere a un método de tratamiento para una enfermedad que responda a la inhibición de una cinasa de proteína (en especial tirosina), especialmente una de las enfermedades mencionadas anteriormente como preferidas para el USO de un compuesto de la fórmula I ó I*; el cual comprende administrar una cantidad profilácticamente (contra la enfermedad mencio-

nada) o en especial terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I ó I* de acuerdo con la invención, en especial a un animal de sangre caliente, por ejemplo un ser humano, que, tomando en cuenta una de las enfermedades mencionadas, requiera dicho tratamiento.

La dosis de un compuesto de la fórmula I ó I*, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se va a administrar a los animales de sangre caliente, por ejemplo a los seres humanos de un peso corporal de aproximadamente 70 kilogramos, de preferencia es de aproximadamente 3 miligramos a aproximadamente 30 gramos, más preferiblemente de aproximadamente 10 miligramos a aproximadamente 1.5 gramos, y muy preferiblemente de aproximadamente 100 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos por persona al día, divididos de preferencia en 1 a 3 dosis individuales, las cuales, por ejemplo, pueden ser del mismo tamaño. Usualmente, los niños reciben la mitad de la dosis para adultos.

Las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 95 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 20 por ciento a aproximadamente el 90 por ciento de ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden estar, por ejemplo, en una forma de dosis unitaria, tal como en la forma de ampolletas, frascos, supositorios, grageas, tabletas o cápsulas.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan de una manera conocida por sí misma, por ejemplo

por medio de los procesos convencionales de disolución, liofilización, mezcla, granulación, o confitería.

Las soluciones del ingrediente activo, y también las suspensiones, y en especial las soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, son una forma preferida utilizada, siendo posible, por ejemplo en el caso de las composiciones liofilizadas que comprendan al ingrediente activo solo o junto con un vehículo, por ejemplo manitol, que estas soluciones o suspensiones se produzcan antes de usarse. Las composiciones farmacéuticas se pueden esterilizar y/o pueden comprender excipientes, por ejemplo conservadores, estabilizantes, agentes humectantes y/o emulsionantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores del pH, y se preparan de una manera conocida por sí misma, por ejemplo por medio de procesos convencionales de disolución o liofilización. Estas soluciones o suspensiones pueden comprender sustancias incrementadoras de la viscosidad, tales como carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa, dextrano, polivinilpirrolidona, o gelatina.

Las suspensiones en aceite comprenden, como el componente de aceite, aceites vegetales, sintéticos o semisintéticos acostumbrados para propósitos de inyección. Como tales, se pueden mencionar en especial los ésteres de ácido graso líquidos que contienen, como el componente ácido, un ácido graso de cadena larga que tenga de 8 a 22, en especial de 12 a 22 átomos de carbono, por ejemplo ácido láurico, ácido tridecílico, ácido miristico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido

araquídico, ácido behénico, o los ácidos insaturados correspondientes, por ejemplo ácido oleico, ácido elaídico, ácido erúcico, ácido brasídico o ácido linoléico, si se desea con la adición de antioxidantes, por ejemplo vitamina E, -caroteno, ó 3,5-diterbutil-4-hidroxitolueno. El componente de alcohol de estos ésteres de ácidos grasos tiene un máximo de 6 átomos de carbono, y es un mono- ó poli-hidroxi-, por ejemplo un mono-, di-, ó tri-hidroxi-alcohol, por ejemplo metanol, etanol, propanol, butanol o pentanol, o sus isómeros, pero en especial glicol y glicerol. Por consiguiente, se deben mencionar los siguientes ejemplos de ésteres de ácidos grasos: oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, "Labrafil M 2375" (trioleato de glicerol de polioxietileno, Gattefossé, París), "Mygliol 812" (triglicérido de ácidos grasos saturados con una longitud de cadena de 8 a 12 átomos de carbono, Hüls AG, Alemania), pero en especial aceites vegetales, tales como aceite de semilla de algodón, aceite de almendra, aceite de olivo, aceite de ricino, aceite de ajonjolí, aceite de semilla de soya, y más especialmente aceite de cacahuate.

Las composiciones para inyección se preparan de la manera acostumbrada bajo condiciones estériles; se aplica lo mismo también a la introducción de las composiciones en ampolletas o frascos y al sellado de los recipientes.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral se pueden obtener mediante la combinación del ingrediente activo con vehículos sólidos, si se desea se granula una mezcla resultante,

y se procesa la mezcla, si se desea o es necesario, después de la adición de excipientes apropiados, en tabletas, núcleos de grageas, o cápsulas. También es posible que se incorporen en vehículos de plástico que permitan que los ingredientes activos se difundan o se liberen en cantidades medidas.

Los vehículos adecuados son especialmente rellenos, tales como azúcares, por ejemplo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo trifosfato de calcio o fosfato ácido de calcio, y aglutinantes, tales como pastas de almidón utilizando, por ejemplo, almidón de maíz, de trigo, de arroz, o de papa, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o polivinilpirrolidona, y/o, si se desea, desintegrantes, tales como los almidones anteriormente mencionados, y/o almidón de carboximetilo, polivinilpirrolidona reticulada, agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Los excipientes son en especial acondiciones de flujo y lubricantes, por ejemplo ácido silícico, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol. A los núcleos de grageas se les proporcionan recubrimientos adecuados, opcionalmente entéricos, utilizándose, entre otras cosas, soluciones de azúcar concentradas, las cuales pueden comprender goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, o soluciones de recubrimiento en solventes orgánicos adecuados, o, para la preparación de recubrimientos entéricos, soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas, tales co-

mo ftalato de etilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Las cápsulas son cápsulas llenadas en seco hechas de gelatina, y las cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas llenadas en seco pueden comprender al ingrediente activo en la forma de gránulos, por ejemplo con rellenos, tales como lactosa, aglutinantes, tales como almidones, y/o abrillantadores, tales como talco o estearato de magnesio, y si se desea con estabilizantes. En las cápsulas blandas, el ingrediente activo de preferencia se disuelve o se suspende en excipientes oleosos adecuados, tales como ácidos grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos, siendo posible también que se agreguen estabilizantes y/o agentes antibacterianos. Se pueden agregar tintes o pigmentos a las tabletas o a los recubrimientos de grageas o a las cubiertas de cápsulas, por ejemplo para propósitos de identificación, o para indicar diferentes dosis del ingrediente activo.

Un compuesto de la fórmula I ó I* también se puede utilizar con ventaja en combinación con otros agentes antiproliferativos. Estos agentes antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de aromatasa, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos en microtúbulos, agentes alquilantes, inhibidores de histona-desacetilasa, inhibidores de farnesil-transferasa, inhibidores de COX-2, inhibidores de MMP, inhibidores de mTOR, antimetabolitos antineoplásticos, compuestos de platina, compuestos que reduzcan la actividad de la cinasa de proteína, y además compuestos anti-angiogénicos, agonistas de go-

nadorrelina, antiandrógenos, bengamidas, bisfosfonatos, anticuerpos antiproliferativos, y temozolomida (TEMODAL®).

El término "inhibidores de aromatasa", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que inhiben la producción de estrógeno, es decir, la conversión de los sustratos de androstenodiona y testosterona hasta estrol y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a, esteroides, en especial exemestano y formestano, y en particular, no esteroides, en especial aminoglutetimida, vorozol, fadrozol, anastrozol, y muy especialmente letrozol. El exemestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada AROMASIN^{MR}. El formestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada LENTARON^{MR}. El fadrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada AFEMA^{MR}. El anastrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada ARIMIDEX^{MR}. El letrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada FEMARAR^{MR} o FEMAR^{MR}. La aminoglutetimida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada ORIMETEN^{MR}.

Una combinación de la invención que comprenda un agente antineoplástico que sea un inhibidor de aromatasa, es parti-

cularmente útil para el tratamiento de los tumores de pecho positivos para el receptor de hormonas.

El término "antiestrógenos", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que antagonizan el efecto de los estrógenos al nivel del receptor de estrógeno. El término incluye, pero no se limita a, tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno, y clorhidrato de raloxifeno. El tamoxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada NOLVADEX^{MR}. El clorhidrato de raloxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada EVISTA^{MR}. El fulvestrant se puede formular como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 4,659,516, o se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada FASLODEX^{MR}.

El término "inhibidores de topoisomerasa I", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, topotecano, irinotecano, 9-nitrocamptotecina, y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (compuesto A1 en la Publicación Internacional Número WO99/17804). El irinotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada CAMPTOSAR^{MR}. El topotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada HYCAMTIN^{MR}.

El término "inhibidores de topoisomerasa II", como se uti-

liza en la presente, incluye, pero no se limita a, las antraciclinas doxorrubicina (incluyendo la formulación liposomal, por ejemplo CAELYX^{MR}), epirrubicina, idarrubicina, y nemorrubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etoposida y teniposida. La etoposida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada ETOPOFOS^{MR}. La teniposida se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada VM 26-BRISTOL^{MR}. La doxorrubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada ADRIBLASTIN^{MR}. La epirrubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada FARMORUBICIN^{MR}. Idarrubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada ZAVEDOS^{MR}. La mitoxantrona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada NOVANTRON^{MR}.

El término "agentes activos en microtúbulos" se refiere a los agentes estabilizantes de microtúbulos y desestabilizantes de microtúbulos, incluyendo, pero no limitándose a, los taxanos paclitaxel y docetaxel, los vinca-alcaloides, por ejemplo vinblastina, en especial sulfato de vinblastina, vincristina, en especial sulfato de vincristina, y vinorrelbina, discodermolida y epotilonas, tales como epotilona B y D. El docetaxel se puede administrar, por ejemplo en la forma

como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada TAXOTERE[MR]. El sulfato de vinblastina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada VINBLASTIN R.P.[MR]. El sulfato de vincristina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada FARMISTIN[MR]. La discodermolida se puede obtener, por ejemplo, como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,010,099.

El término "agentes alquilantes", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, ciclofosfamida, ifosfamida, y melfalán. La ciclofosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada CYCLOSTIN[MR]. La ifosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada HOLOXAN[MR].

El término "inhibidores de histona-desacetilasa" se refiere a los compuestos que inhiben la histona-desacetilasa, y que poseen actividad antiproliferativa.

El término "inhibidores de farnesil-transferasa" se refiere a los compuestos que inhiben la farnesil-transferasa, y que poseen actividad antiproliferativa.

El término "inhibidores de COX-2" se refiere a los compuestos que inhiben la enzima ciclo-oxigenasa tipo 2 (COX-2), y que poseen actividad antiproliferativa, tales como celecoxib (Celebrex),

rofecoxib (Vioxx®), y lumiracoxib (COX189).

El término "inhibidores de MMP", se refiere a los compuestos que inhiben la metaloproteinasa de matriz (MMP), y que poseen actividad antiproliferativa.

El término "inhibidores de mTOR" se refiere a los compuestos que inhiben al objetivo de mamífero de la rapamicina (mTOR), y que poseen actividad antiproliferativa, tales como sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican^{MR}), CCI-779 y ABT578.

El término "antimetabolitos antineoplásticos" incluye, pero no se limita a, 5-fluorouracilo, tegafur, capecitabina, cladribina, citarabina, fosfato de fludarabina, fluorouridina, gemcitabina, 6-mercaptopurina, hidroxiurea, metotrexato, edatrexato, y sales de estos compuestos, y además ZD 1694 (RALTITREXED^{MR}), LY231514 (ALIMTA^{MR}), LY264618 (LOMOTREXOL^{MR}), y OGT719.

El término "compuestos de platina", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, carboplatina, cisplatina, y oxaliplatina. La carboplatina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada CARBOPLAT^{MR}. La oxaliplatina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registra ELOXATIN^{MR}.

El término "compuestos que reducen la actividad de la cinasa de proteína y otros compuestos antiangiogénicos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los compuestos que reducen la actividad de, por ejemplo, el Factor de Crecimiento En-

dotelial Vascular (VEGF), el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF), c-Src, cinasa C de proteína, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), Bcr-Abl, c-Kit, Flt-3, el Receptor del Factor de Crecimiento Tipo Insulina-I (IGF-IR), y las cinasas dependientes de ciclina (CDKs), y los compuestos antiangiogénicos que tengan otro mecanismo de acción diferente de la reducción de la actividad de la cinasa de proteína.

Los compuestos que reducen la actividad del factor de crecimiento endotelial vascular son en especial los compuestos que inhiben al receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, en especial la actividad de la cinasa de tirosina del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, y los compuestos que se enlazan con el factor de crecimiento endotelial vascular, y son en particular los compuestos, proteínas y anticuerpos monoclonales genérica y específicamente dados a conocer en las Publicaciones Internacionales Números WO 98/35958 (que describen compuestos de la fórmula I), WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819, WO 01/55114, WO 01/58899, y en la Patente Europea Número EP 0,769,947; los descritos por M. Prewett y colaboradores, en Cancer Research 59 (1999) 5209-5218, por F. Yuan y colaboradores, en Proc. Natl. Acad. Sci. EUA, volumen 93, páginas 14765-14770, diciembre de 1996, por Z. Zhu y colaboradores, en Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214, y por J. Mordenti y colaboradores, en Toxicologic Pathology, volumen 27, número 1, páginas 14-21, 1999; en las Publicaciones Internacionales Números WO 00/37502 y WO 94/10202; An-

glostatin^{MR}, descrita por M.S. O'Reilly y colaboradores, Cell 79, 1994, 315-328; y Endostatin^{MR}, descrita por M.S. O'Reilly y colaboradores, Cell 88; 1997, 277-285; los compuestos que reducen la actividad del factor de crecimiento epidérmico son en especial los compuestos que inhiben al receptor del factor de crecimiento epidérmico, en especial la actividad de la cinasa de tirosina del receptor del factor de crecimiento epidérmico, y los compuestos que se enlazan con el factor de crecimiento epidérmico, y son en particular los compuestos genéricamente y específicamente dados a conocer en la Publicación Internacional Número WO 97/02266 (que describe compuestos de la fórmula IV), Patente Europea Número EP 0,564,409, Publicación Internacional Número WO 99/03854, Patentes Europeas Números EP 0520722; EP 0,566,226; EP 0,787,722; EP 0,837,063, Publicaciones Internacionales Números WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983, y especialmente WO 96/33980;

los compuestos que reducen la actividad de c-Src incluyen, pero no se limitan a, los compuestos que inhiben la actividad de la cinasa de la proteína tirosina c-Src como se definen más adelante, y los inhibidores de la interacción de SH2, tales como los que se dan a conocer en las Publicaciones Internacionales Números WO97/07131 y WO97/08193;

los compuestos que inhiben la actividad de la cinasa de la proteína tirosina c-Src incluyen, pero no se limitan a, los compuestos que pertenecen a las clases de estructura de las pirrolopirimidinas, en especial pirrolo[2,3-d]pirimidina, purinas, pirazopirimidinas, en

especial pirazo[3,4-d]pirimidinas, y piridopirimidinas, en especial pirido[2,3-d]pirimidinas. De preferencia, el término se refiere a los compuestos dados a conocer en las Publicaciones Internacionales Números WO 96/10028, WO 97/28161, WO97/32879, y WO97/49706;

Los compuestos que reducen la actividad de la cinasa C de proteína son en especial los derivados de estaurosporina dados a conocer en la Patente Europea Número EP 0,296,110 (preparación farmacéutica descrita en la Publicación Internacional Número WO 00/48571), cuyos compuestos son inhibidores de la cinasa C de proteína;

otros compuestos específicos que reducen la actividad de la cinasa de proteína y que también se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la presente invención son Imatinib (Gleevec®/Glivec®), PKC412, Iressa^{MR} (ZD1839), PKI166, PTK787, ZD6474, GW2016, CHIR-200131, CEP-7055/CEP-5214, CP-547632, KRN-633, y SU5416;

los compuestos antiangiogénicos que tienen otro mecanismo de acción diferente de la reducción de la actividad de la cinasa de proteína incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, talidomida (THALOMID), celecoxib (Celebrex), y ZD6126.

El término "agonista de gonadorrelina", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, abarelix, goserelina, y acetato de goserelina. La goserelina se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 4,100,274, y se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por

ejemplo bajo la marca comercial registrada ZOLADEX[MR]. El abarelix se puede formular, por ejemplo, como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,843,901.

El término "antiandrógenos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, bicalutamida (CASODEX[MR]), que se puede formular, por ejemplo, como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 4,636,505.

El término "bengamidas" se refiere a las bengamidas y sus derivados que tienen propiedades antiproliferativas.

El término "bisfosfonatos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, ácido etridónico, ácido clodrónico, ácido tiludrónico, ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido ibandrónico, ácido risedrónico, y ácido zoledrónico. El "ácido etridónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada DIDRONEL[MR]. El "ácido clodrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada BONEFOS[MR]. El "ácido tiludrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada SKELID[MR]. El "ácido pamidrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada AREDIA[MR]. El "ácido alendrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada FOSAMAX[MR]. El "ácido ibandrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo

bajo la marca comercial registrada BONDRANAT^{MR}. El "ácido risedrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada ACTONEL^{MR}. El "ácido zoledrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada ZOMETA^{MR}.

El término "anticuerpos antiproliferativos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, trastuzumab (Herceptin^{MR}), Trastuzumab-DM1, erlotinib (Tarceva^{MR}), bevacizumab (Avastin^{MR}), rituximab (Rituxan^{MR}), PRO64553 (anti-CD40), y el Anticuerpo 2C4.

Para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (AML), los compuestos de la fórmula I ó I* se pueden utilizar en combinación con terapias estándares para leucemia, en especial en combinación con las terapias utilizadas para el tratamiento de leucemia mieloide aguda. En particular, los compuestos de la fórmula I ó I* se pueden administrar en combinación con, por ejemplo, inhibidores de farnesiltransferasa y/u otros fármacos útiles para el tratamiento de leucemia mieloide aguda, tales como Daunorrubicina, Adriamicina, Ara-C, VP-16, Teniposida, Mitoxantrona, Idarrubicina, Carboplatino, y PKC412.

La estructura de los agentes activos identificados por los números de código, nombres genéricos o comerciales, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index", o de las bases de datos, por ejemplo Patents International (por

ejemplo, IMS World Publications).

Los compuestos anteriormente mencionados, los cuales se pueden utilizar en combinación con un compuesto de la fórmula I ó I*, se pueden preparar y administrar como se describe en la técnica, tal como en los documentos citados anteriormente.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance.

Abreviaturas:

abs.	absoluto
AcOEt	acetato de etilo
AcOH	ácido acético
Anal.	análisis elemental (para los átomos indicados, la diferencia entre el valor calculado y medido $\leq$ 0.4 por ciento).
salmuera	solución saturada de NaCl en agua.
cat.	catalizador
conc.	concentrado
d	día(s)
descomp.	descomposición
DIBAH	hidruro de di-isobutilaluminio
DIEA	di-isopropiletilamina
DMF	dimetilformamida
DMPU	1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-(1H)-pirimidinona

DMEU	1,3-dimetil-2-imidazolidinona
DMSO	sulfóxido de dimetilo
DMSO-d_6	sulfóxido de dimetilo per-deuterado
éter	dietiléter
EtOH	etanol
equiv	equivalente(s)
Ej.	Ejemplo
h	hora(s)
HPLC	cromatografía de líquidos de alta presión
L	litro(s)
Me	metilo
min	minuto(s)
p.f.	punto de fusión
MPLC	cromatografía de líquidos a presión media (sistema Combi Flash)
NEt_3	trietilamina
NMM	N-metilmorfolina
RMN	resonancia magnética nuclear
R_f	proporción de frentes (cromatografía de capa delgada)
ta	temperatura ambiente
TBS	terbutildimetilsililo
TBTU	tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
THF	tetrahidrofurano (destilado a partir de Na/benzofenona)
TFA	ácido trifluoroacético

TLC cromatografía de capa delgada

TPTU tetrafluoroborato de O-(2-oxo-1(2H)-piridil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

t_R tiempo de retención (HPLC)

trifosgeno carbonato de bis(triclorometilo)

Tween 80 mono-oleato de sorbitán de polioxietileno(20) (marca comercial registrada de ICI, Uniquema).

Condiciones de Cromatografía de Líquidos de Alta Presión:

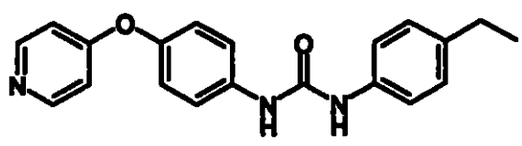
Sistema 1: La cromatografía de líquidos de alta presión se realiza sobre un Agilent HP 1100 utilizando una columna Nucleosil 100-3 C18 HD 125 x 4.0 milímetros (1 mililitro/minuto; gradiente lineal del 20 al 100 por ciento de CH_3CN (TFA al 0.1 por ciento) y H_2O (TFA al 0.1 por ciento) en 7 minutos).

Sistema 2: Gradiente lineal del 2 al 100 por ciento de CH_3CN (TFA al 0.1 por ciento) y H_2O (TFA al 0.1 por ciento) en 10 minutos + 2 minutos, 100 por ciento CH_3CN (TFA al 0.1 por ciento); detección a 215 nanómetros, velocidad de flujo de 0.7 mililitros/minuto a 25°C o a 30°C. Columna: Nucleosil 120-3 C18 (125 x 3.0 milímetros).

Sistema 3: Gradiente lineal del 20 al 100 por ciento de CH_3CN (TFA al 0.1 por ciento) y H_2O (TFA al 0.1 por ciento) en 13 minutos + 5 minutos 100 por ciento de CH_3CN (TFA al 0.1 por ciento); detección a 215 nanómetros, velocidad de flujo de 1 mililitro/minuto a 25°C o a 30°C. Columna: Nucleosil 120-3 C18 (125 x 3.0

milímetros).

Ejemplo 1:N-(4-piridin-4-il-oxi-fenil)-N'-(4-etil-fenil)-urea



Una solución de piridina (3.46 mililitros, 43 milimoles), 4-etilanilina (0.69 mililitros, 5.37 milimoles), y fosgeno (11.1 mililitros, 20 por ciento en tolueno; 21.5 milimoles) en CH_2Cl_2 (66 mililitros), se agita a 0°C durante la noche. Después de concentrar bajo presión reducida, la mezcla de reacción se pone en tetrahidrofurano (26 mililitros), se filtra, y se agrega a una solución de 4-(piridin-4-il-oxi)-fenilamina (Etapa 1.1; 0.5 gramos, 2.69 milimoles) y piridina (0.43 mililitros, 0.43 milimoles) en tetrahidrofurano (3.3 mililitros), y se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución de la reacción se filtra sobre gel de sílice (30 gramos), se recupera en AcOEt (100 mililitros), se lava con H_2O (20 mililitros), $NaHCO_3$ (5 por ciento, 20 mililitros), y salmuera (20 mililitros, dos veces), se seca sobre Na_2SO_4, se concentra bajo presión reducida, y se pasa por cromatografía por evaporación (gel de sílice, 2 x 18 centímetros; AcOEt/hexano = 2:1 4:1), dando el compuesto del Ejemplo 1 como un sólido incoloro; M+H = 334, ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.70 (s, 1H, NH), 8.60 (s, 1H, NH), 8.44 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 7.54 (d, 9.5 Hz, 2H, 4-etil-fenilo), 7.37 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina),

7.11 (d/d, 9.5 Hz, 4H, oxo-fenil-amina/4-etil-fenilo), 6.89 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 2.55 (qu, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 1.16 (t, 7.5 Hz, 3H, CH_3); R_f (AcOEt/hexano = 2:1): 0.16; p.f. = 166.5-168°C.

El material de partida se prepara como sigue:

Etapa 1.1: (4-piridin-4-il-oxi)-fenil-amina)

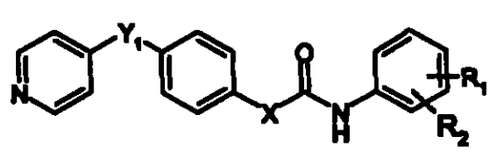
Una solución de 4-aminofenol (15 gramos, 0.135 moles), clorhidrato de 4-cloropiridina (22.5 gramos, 0.148 moles), y KOtBu (45.8 gramos, 0.404 moles) en DMPU (208 mililitros) y DMF (52 mililitros) se agita a 100°C durante 24 horas, se enfría a temperatura ambiente, se vierte en H_2O (0.6 litros), y se extrae con AcOEt (150 mililitros, 6 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavan con H_2O (100 mililitros, 2 veces), salmuera (100 mililitros, 2 veces), se secan (Na_2SO_4), se concentran bajo presión reducida, y se pasan por cromatografía por evaporación (gel de sílice, 4.5 x 25 centímetros; AcOEt/hexano = 1:9 3:7), para dar el compuesto del título de la Etapa 1.1 como un sólido incoloro: M+H = 187.2; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.37 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 6.79 (d, 9.5 Hz, 2H, fenilo), 6.78 (d, 9.5 Hz, 2H, piridinilo), 5.12 (s, 2H, NH_2); R_f (AcOEt/CH_2Cl_2 = 3:7): 0.23; p.f. 165.8-166.6°C.

Los compuestos de los Ejemplos 2 a 15 se sintetizan de una manera análoga a la preparación del compuesto del Ejemplo 1, mediante la formación de urea de los isocianatos de arilo correspondientes y la 4-(piridin-4-il-oxi)-fenilamina, metil-[4-(piridin-4-il-oxi)-fenil]amina, 4-(piridin-4-ilmetil)-fenilamina, o metil-[4-(piridin-4-

ilmetil)-fenil]amina, respectivamente. Las estructuras y los datos analíticos se dan más adelante (Tabla 1).

Materiales de partida: la metil-[4-(piridin-4-il-oxi)-fenil]amina para la síntesis de los compuestos de los Ejemplos 5 a 8 se prepara de acuerdo con el procedimiento de la preparación del compuesto de la Etapa 1.1. Después de la cromatografía por evaporación, el producto se purifica adicionalmente mediante destilación Kugelrohr (110°C, 0.3 mbar), y se cristaliza a partir de AcOEt/hexano: M+H = 201.1; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.37 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 6.78 (d, 9.5 Hz, 2H, piridinilo), 6.56 (d, 9.5 Hz, 2H, fenilo), 5.71 (s/amplia, 1H, NH), 2.65 (d, 2.5 Hz, 3H, CH_3-N); R_f (acetona/CH_2Cl_2 = 3:7): 0.23.

Tabla 1: Estructuras y datos analíticos de los compuestos de los Ejemplos 2-15



Ej.	Y_1	X	R_1, R_2	Datos Analíticos
2	O	NH	3-CF_3-	M-H = 372.1; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.07 (s, 1H, NH), 8.95 (s, 1H, NH), 8.44 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 8.02 (s, 1H, 3-CF_3-fenilo), 7.58 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 7.5 (d, 8Hz, 1H, 3-CF_3-fenilo), 7.53 (t, 8.0 Hz, 1H, 3-CF_3-fenilo), 7.30 (d, 8.0 Hz, 1H, 3-CF_3-fenilo), 7.14 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 6.89 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo); R_f (AcOEt/hexano = 2:1): 0.12; p.f. = 147-149ºC.
3	O	NH	4-n-propilo-	M+H = 348.3; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.73 (s, 1H, NH), 8.56 (s, 1H, NH), 8.42 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 7.55 (d, 9.5 Hz, 2H, 4-propil-fenilo), 7.37 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 7.09 (d/d, 9.5 Hz, 4H, oxo-fenil-amina/4-propil-fenilo), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 2.47 (t, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 1.56 (sext, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 0.88 (t, 7.5 Hz, 3H, CH_3); R_f (AcOEt/hexano = 2:1): 0.18; p.f. 173-174.5ºC.
4	O	NH	4-metilo	M+H = 320.1; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.73 (s, 1H, NH), 8.54 (s, 1H, NH), 8.40 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 7.54 (d, 9.5 Hz, 2H, 4-metil-fenilo), 7.32 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 7.09

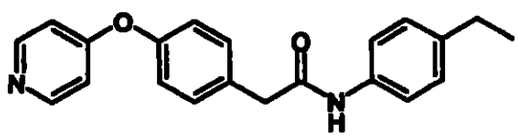
	5	O	NMe	4-etilo-	M+H = 348.1; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.49 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 8.10 (s, 1H, NH), 7.39 (d, 9.5 Hz, 2H, 4-etil-fenilo), 7.22 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 7.07 (d, 9.5 Hz, 4H, oxo-fenil-amina), 7.07 (d, 9.5 Hz, 2H, 4-etil-fenilo), 7.00 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 3.26 (s, 3H, CH_3-N), 2.49 (qu, 7.5 Hz, 3H, CH_2), 1.11 (t, 7.5 Hz, 3H, CH_3); R_f (AcOEt/hexano = 2:1): 0.10; aceite.
	6	O	NMe	3-CF_3-	M+H = 388.2; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.53 (s, 1H,NH), 8.48 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 7.83 (s, 1H, 3-CF_3-fenilo), 7.74 (d/amplia, 8.0 Hz, 1H, -CF_3-fenilo), 7.44 (t, 8.0 Hz, 1H, 3-CF_3-fenilo), 7.41 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 7.28 (d/amplia, 8.0 Hz, 1H, -CF_3-fenilo), 7.19 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 6.97 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo); R_f (AcOEt/hexano = 2.1): 0.26; p.f. =126-128.5ºC.
	7	O	NMe	4-n-propilo-	M+H = 362.1; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.46 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 8.09 (s, 1H, NH), 7.41 (d, 9.5 Hz, 2H, 4-propil-fenilo), 7.35 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 7.19 (d, 9.5 Hz, 4H, oxo-fenil-amina), 7.02 (d, 9.5 Hz, 2H, 4-propil-fenilo), 6.97 (d, 6.5

8	O	NMe	4-metilo-	M+H = 334.2; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.48 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 8.07 (s, 1H, NH), 7.41 (d, 9.5 Hz, 2H, 4-metil-fenilo), 7.31 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 7.19 (d, 9.5 Hz, 4H, oxo-fenil-amina), 7.03 (d, 9.5 Hz, 2H, 4-metil-fenilo), 6.98 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 3.24 (s, 3H, CH_3-N), 2.20 (s, 3H, CH_3); R_f (AcOEt/hexano = 2:1): 0.17; aceite.
9	O	NH	3-CF_3, 4-Br	M+H = 452.1/454.1; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.18 (s, 1H, NH), 8.96 (s, 1H, NH), 8.42 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 8.11 (s, 1H, Br/CF_3-fenilo), 7.75 (d, 8.0 Hz, 1H, Br/CF_3-fenilo), 7.56 (d, 8.0 Hz, 1H, Br/CF_3-fenilo), 7.54 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 7.11 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo); R_f (Acetonitrilo/CH_2Cl_2 = 1:3): 0.22; p.f. 180-183ºC.
10	O	NH	3-CF_3, 4-O-CH_2-CF_3	M+H = 472.1; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.89 (s, 1H, NH), 8.85 (s, 1H, NH), 8.42 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 7.88 (d, 3.0 Hz, 1H, O-CH_2-CF_3/CF_3-fenilo), 7.75 (dd, 8.0 Hz, 3.0 Hz, 1H, O-CH_2-CF_3/CF_3-fenilo), 7.54 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 7.31 (d, 8.0 Hz, 1H, O-CH_2-CF_3/CF_3-fenilo), 7.08 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 6.89 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 4.90 (qu, 7.5 Hz, 2H,

11	O	NH	5-CF_3, 3-OMe	M+H = 404.1; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.07 (s, 1H, NH), 8.87 (s, 1H, NH), 8.40 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 7.55 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 7.48 (s, 1H, CH_3-O-/CF_3-fenilo), 7.24 (s, 1H, O-CH_3/CF_3-fenilo), 7.09 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 6.80 (s, 1H, CH_3-O-/CF_3-fenilo), 3.79 (s, 3H, CH_3-O); R_f (MeOH/CH_2Cl_2 = 1:3): 0.19; p.f. 162.5-164.5°C.
12	CH_2	NH	4-n-propilo-	M+H = 346.3; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.58 (s, 1H, NH), 8.50 (s, 1H, NH), 8.44 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 7.36 (d, 9.5 Hz, 2H, 4-propil-fenilo), 7.33 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 7.22 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 7.13/7.04 (d/d, 9.5 Hz, 4H, oxo-fenil-amina/4-propil-fenilo), 3.87 (s, 2H, arilo-CH_2-arilo), 2.48 (t, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 1.56 (sext, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 0.86 (t, 7.5 Hz, 3H, CH_3); R_f (acetona/CH_2Cl_2 = 1:3): 0.27; p.f. 164-166°C.
13	CH_2	NH	4-etilo-	M+H = 332.1; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.54 (s, 1H, NH), 8.50 (s, 1H, NH), 8.43 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 7.38/7.33 (d/d, 9.5 Hz, 4H, 4-etil-fenilo, oxo-fenil-amina), 7.19 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 7.16/7.09 (d/d, 9.5 Hz, 4H, oxo-fenil-amina/4-etil-

14	CH_2	NH	4-metilo-	M+H = 317; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6); 8.54 (s, 1H, NH), 8.50 (s, 1H, NH), 8.42 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 7.37/7.31 (d/d, 9.5 Hz, 4H, 4-metil-fenilo, propil-fenilo), 7.20 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 7.14/7.06 (d/d, 9.5 Hz, 4H, oxo-fenil-amina/4-metil-fenilo), 3.87 (s, 2H, arilo-CH_2-arilo), 2.20 (s, 3H, CH_3); R_f (AcOEt/hexano = 2.1): 0.35; p.f. 197-198.5ºC.
15	CH_2	NH	3-CF_3-	M+H = 372.1; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.14 (s/amplia, 1H, NH), 8.89 (s/amplia, 1H, NH), 8.44 (d, 6.0 Hz, 2H, piridinilo), 8.00 (s, 1H, fenilo-CF_3), 7.55 (d, 7.5 Hz, 1H, fenilo-CF_3), 7.49 (t, 7.5 Hz, 1H, fenilo-CF_3), 7.40 (d, 8.0 Hz, 2H, fenilo-NH), 7.30 (d, 7.5 Hz, 4H, fenilo-CF_3), 7.23 (d, 6.0 Hz, 2H, piridinilo), 7.18 (d, 8.0 Hz, 2H, fenilo-NH), 3.90 (s, 2H, arilo-CH_2-arilo); R_f (AcOEt/hexano = 2:1): 0.23; p.f. = 127-129ºC.

Ejemplo 16: N-(4-piridin-4-il-oxi-fenil)acetil-(4-etil-fenil)-amida



La formación de ariléter de la 4-clorpiridina y la N-(4-etil-fenil)-2-(4-hidroxi-fenil)-acetamida (Etapa 16.1), se realiza de acuerdo con el procedimiento de la síntesis de la etapa 1.1: M+H = 333.1; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 10.10 (s, 1H, NH), 8.42 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 7.48/7.41 (d/d, 9.5 Hz, 4H, fenilo), 6.81 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 7.10 (d/d, 9.5 Hz, 4H, fenilo), 3.62 (s, 2H, arilo-CH_2-arilo), 2.52 (qu, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 1.12 (t, 7.5 Hz, 3H, CH_3); R_f (AcOEt/hexano = 2:1): 0.35; aceite.

El material de partida se prepara como sigue:

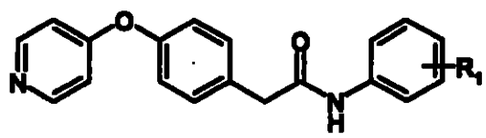
<u>Etapa 16.1: N-(4-etil-fenil)-2-(4-hidroxi-fenil)-acetamida</u>

El ácido 4-hidroxifenilacético (1.55 gramos, 10.2 milimoles), 4-etil-fenilamina (1.28 mililitros, 10.3 milimoles), TBTU (4.82 gramos, 15 milimoles), y NMM (8.79 mililitros, 80 milimoles), se agitan en dimetilformamida (30 mililitros) a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se recupera en AcOEt (0.2 litros), se lava con H_2O (40 mililitros, dos veces) y salmuera (40 mililitros, dos veces), se seca (Na_2SO_4), se concentra bajo presión reducida, y se pasa por cromatografía por evaporación (gel de sílice, 3.5 x 25 centímetros, AcOEt/hexano = 1:2 2:3), dando el compuesto del título de la Etapa 16.1 como un sólido incoloro (1.68 gramos, 6.59 milimoles; 66 por ciento): M+H = 256.1; ^{1}H-RMN (400 MHz,

DMSO-d_6): 10.0/9.24 (s/s, 1H, NH/OH), 7.46 (d, 8.5 Hz, 2H, fenilo), 7.09 (d, 8.5 Hz, 4H, fenilo), 6.66 (d, 8.5 Hz, 2H, fenilo), 3.47 (s, 2H, arilo-CH_2), 2.53 (qu, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 1.13 (t, 7.5 Hz, 3H, CH_3); R_f (AcOEt/hexano = 1:1): 0.66; p.f. = 146-148°C.

Los compuestos de los Ejemplos 17 y 18 se sintetizan de una manera análoga a la preparación del compuesto del Ejemplo 16 (los datos se enlistan en la Tabla 2).

Tabla 2: Estructuras y datos analíticos de los compuestos de los Ejemplos 17-18

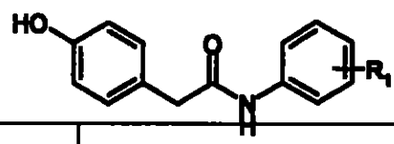


Ej.	R_1	Datos Analíticos
17	4-metilo	M+H = 319.1; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 10.10 (s, 1H, NH), 8.44 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 7.48 (d, 9.5 Hz, 2H, fenilo-NH), 7.40 (d, 9.5 Hz, 2H, fenilo-O), 7.13 (d, 9.5 Hz, 2H, fenilo-NH), 7.11 (d, 9.5 Hz, 2H, fenilo-O), 6.91 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 3.65 (s, 2H, arilo-CH_2-arilo), 2.24 (s, 3H, CH_3); R_f (AcOEt/hexano = 2:1): 0.12; p.f. = 157.5-158°C.
18	4-n-propilo	M+H = 347.3; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 10.12 (s, 1H, NH), 8.44 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 7.50 (d, 9.5 Hz, 2H, fenilo), 7.48 (d, 9.5 Hz, 2H, fenilo) 7.18 (d, 9.5 Hz, 2H, fenilo) 7.13 (d, 9.5 Hz, 2H, fenilo), 6.91 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 3.68 (s, 2H, arilo-CH_2-arilo), 2.49 (t, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 1.57 (sext, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 0.87 (t, 7.5 Hz, 3H, CH_3); R_f (AcOEt/hexano = 1:3): 0.25; aceite.

En la Tabla 3, se dan los datos analíticos de los compuestos de los materiales de partida, Etapas 17.1 y 18.1.

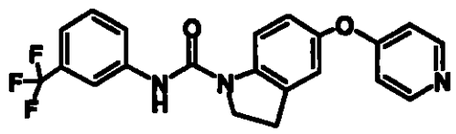
Materiales de Partida:

Tabla 3: Estructuras y datos analíticos de los compuestos de las Etapas 17.1 y 18.1



Etapa	R_1	Datos Analíticos
17.1	4-metilo	M+H = 241; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.99/9.21 (s/s, 2H, NH/OH), 7.46 (d, 9.5 Hz, 2H, fenilo), 7.10 (d, 9.5 Hz, 2H, fenilo), 7.08 (d, 9.5 Hz, 2H, fenilo), 6.68 (d, 9.5 Hz, 2H, fenilo) 3.48 (s, 2H, arilo-CH_2-arilo), 3.40 (s, 3H, CH_3); R_f (AcOEt/hexano = 1:2): 0.24.
18.1	4-propilo	M-H = 268.2; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.99/9.22 (s/s, 2H, NH/OH), 7.46 (d, 9.5 Hz, 2H, fenilo), 7.10 (d, 9.5 Hz, 2H, fenilo), 7.08 (d, 9.5 Hz, 2H, fenilo) 6.68 (d, 9.5 Hz, 2H, fenilo), 3.46 (s, 2H, arilo-CH_2-arilo), 2.47 (t, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 1.53 (sext, 7.5 Hz, 2H, CH_3) 0.83 (t, 7.5 Hz, 3H, CH_3); R_f (AcOEt/hexano = 1:1); 0.57.

Ejemplo 19: 5-(4-piridiloxi)-N-(3-trifluorometil-fenil)amino-carbonil-2,3-dihidroindol



Después de agitar una solución de isocianato de 3-

(trifluorometil)-fenilo (0.348 mililitros, 2.45 milimoles), 5-(piridin-4-il-oxi)-2,3-dihidroindol (Etapa 19.1; 0.13 gramos, 0.613 milimoles), piridina (0.104 mililitros, 1.29 milimoles) en tetrahidrofurano (4 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y se pasa por cromatografía por evaporación (gel de sílice, 2.5 x 18 centímetros, acetona/CH_2Cl_2 = 1:3) para dar el compuesto del Ejemplo 19 como un sólido beige: M+H = 400.1; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.87 (s, 1H, NH), 8.41 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 8.02 (s, 1H, 3-CF_3-fenilo), 7.93 (d, 9.5 Hz, H, indolina), 7.86 (d, 8.0 Hz, H, -CF_3-fenilo), 7.53 (t, 8.0 Hz, 1H, 3-CF_3-fenilo), 7.36 (d, 8.0 Hz, H, CF_3-fenilo), 7.07 (d, 3.5 Hz, 1H, indolina), 6.94 (dd, 9.5 Hz, 3.5 Hz, 1H, indolina), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 4.19 (t, 8.0 Hz, 2H, CH_2), 3.19 (t, 8.0 Hz, 2H, CH_2); R_f (acetona/H_2Cl_2 = 1:3): 0.22; p.f. 171-172.5°C.

Los materiales de partida se preparan como sigue:

Etapa 19.1: 5-(piridin-4-il-oxi)-2,3-dihidroindol

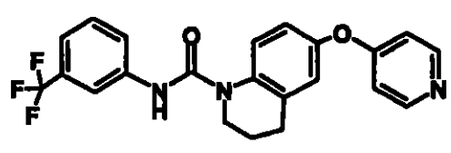
Durante 5 minutos, se agrega $NaBH_3CN$ (315 miligramos, 4.76 milimoles) a una solución de 5-piridin-4-il-oxi-indolina (Etapa 19.2; 0.2 gramos, 0.95 milimoles) en AcOH (4.75 mililitros) a 0°C. Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, se agrega hielo (10 gramos), y se evapora el AcOH bajo presión reducida. El aceite resultante se ajusta a un pH = 11 mediante la adición de NaOH 1N, se extrae con éter (20 mililitros, 3 veces). Las fases de éter combinadas se lavan con NaOH 1N (10 mililitros), H_2O (10 mili-

litros, 2 veces), y salmuera (10 mililitros, 2 veces), se secan ($MgSO_4$), se concentran bajo presión reducida, y se pasan por cromatografía por evaporación (gel de sílice, 2.5 x 18 centímetros; acetona/CH_2Cl_2 = 1:3), para dar el compuesto del título de la Etapa 19.1 como un sólido pálido: M+H = 213.1; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.37 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 6.82 (d, 3.5 Hz, 1H, indolina), 6.80 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 6.67 (dd, 9.5 Hz, 3.5 Hz, 1H, indolina), 6.50 (d, 9.5 Hz, H, indolina), 5.54 (s/amplia, 1H, NH), 3.44 (t, 8.0 Hz, 2H, CH_2), 2.92 (t, 8.0 Hz, 2H, CH_2); R_f (acetona/H_2Cl_2 = 1:3): 0.22; p.f. 115.5-117.5°C.

Etapa 19.2: 5-piridin-4-il-oxi-indolina

El compuesto del título de la etapa 19.2 se sintetiza de acuerdo con el procedimiento de la preparación del compuesto de la Etapa 1.1: M+H = 211.0; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.37 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 7.47 (d, 9.5 Hz, 1H, indol-H7), 7.44 (d, 2.0 Hz, 1H, indol-H2), 7.34 (d, 2.0 Hz, 1H, indol-H5), 6.84 (d, 9.5 Hz, H, indol-H8), 6.83 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 8.42 (d, 2.0 Hz, 1H, indol-H3); R_f (acetona/H_2Cl_2 = 1:3): 0.38; p.f. 176-177.5°C.

Ejemplo 20: 5-(4-piridil-oxi)-N-(3-trifluorometil-fenil)amino-carbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina



El compuesto del título del Ejemplo 20 se prepara de una manera análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 19, mediante la formación de urea con 6-(piridin-4-il-oxi)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (Etapa 20:1): M+H = 414.0; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.19 (s, 1H, NH), 8.42 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 7.94 (s, 1H 3-CF_3-fenilo), 7.73 (d, 9.5 Hz, H, indolina), 7.45 (t, 8.0 Hz, 1H, 3-CF_3-fenilo), 7.43 (s, 1H, 1H, dihidroquinol-H8), 7.29 (d, 8.0 Hz, H, CF_3-fenilo), 6.98 (d, 3.5 Hz, 1H, dihidroquinol-H5), 6.93 (dd, 9.5 Hz, 3.5 Hz, 1H, dihidroquinol-H7), 6.89 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 3.75 (t, 8.0 Hz, 2H, CH_2), 2.75 (t, 8.0 Hz, 2H, CH_2), 1.90 (sext, 8.0 Hz, 2H, CH_2); R_f (acetona/CH_2Cl_2 = 1:3): 0.33; p.f. = 185.5-188°C.

Los compuestos de partida se preparan como sigue:

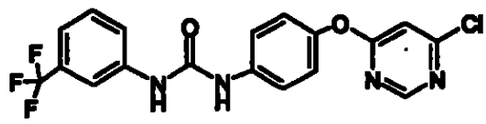
Etapa 20.1: 6-(piridin-4-il-oxi)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

El compuesto del título se prepara mediante la reducción de la quinolina correspondiente (Etapa 20.2), de una manera análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 19.1: M+H = 227.1; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.37 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 6.78 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 6.66 (m, 2H, tetrahidroquinolina), 6.46 (d, 9.5 Hz, 3.5 Hz, 1H, tetrahidroquinolina), 5.74 (s/amplia, 1H, NH), 3.17 (t, 8.0 Hz, 2H, CH_2), 2.65 (t, 8.0 Hz, 2H, CH_2), 1.74 (sext, 8.0 Hz, 2H, CH_2); R_f (acetona/H_2Cl_2 = 1:3): 0.26; p.f. 117-121.5°C.

Etapa 20.2: 6-(piridin-4-il-oxi)-quinolina

El compuesto de la Etapa 20.2 se sintetiza de acuerdo con el procedimiento de la preparación del compuesto de la Etapa 19.2: M+H = 211.0; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.87 (dd, 3.5 Hz, 2.0 Hz, 1H, quinolina-H1), 8.48 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 8.35 (dd, 7.7 Hz, 2.0 Hz, 1H, quinolina-H3), 8.11 (d, 9.0 Hz, 1H, quinolina-H8), 7.75 (d, 3.0 Hz, 1H, quinolina-H5), 7.59 (dd, 9.0 Hz, 3.0 Hz, H, quinolina-H7), 7.54 (dd, 7.7 Hz, 3.5 Hz, 1H, quinolina-H2), 7.03 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, piridinilo); R_f (acetona/H_2Cl_2 = 1:3): 0.26.

Ejemplo 21: N-(4-(6-cloropirimidin-4-il)-oxifenil)-N'-(3-trifluorometilfenil)-urea



Después de agitar isocianato de 3-trifluorometilfenilo (412 miligramos, 2.2 milimoles), 4-(6-cloro-pirimidin-4-il-oxi)-amina (Etapa 21.1; 0.25 gramos, 1.1 milimoles), y piridina (0.18 mililitros), disueltos en tetrahidrofurano (3 mililitros) durante la noche, la solución de la reacción se concentra bajo presión reducida, y se pasa por cromatografía por evaporación (gel de sílice, 2.5 x 17 centímetros; acetona/CH_2Cl_2 = 5:95 1:9) para el compuesto del Ejemplo 21 como un sólido incoloro: M+H = 408.9/410.9; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.07 (s, 1H, NH), 8.89 (s, 1H, NH), 8.63 (d, 2.0 Hz, 1H, piridinilo), 8.01 (s, 1H, 3-CF_3-fenilo), 7.57 (d/amplia, 8.0 Hz, 1H, CF_3-fenilo), 7.52 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 7.50 (m, 1H, 3-CF_3-fenilo),

7.32 (d, 2.0 Hz, 1H, piridinilo), 7.29 (d/amplia, 8.0 Hz, 1H, -CF_3-fenilo), 7.15 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo); R_f (acetona/CH_2Cl_2 = 1:9): 0.54; p.f. 187.4-189.7°C.

Los materiales de partida se preparan como sigue:

Etapa 21.1: 4-(6-cloro-pirimidin-4-il-oxi)-anilina

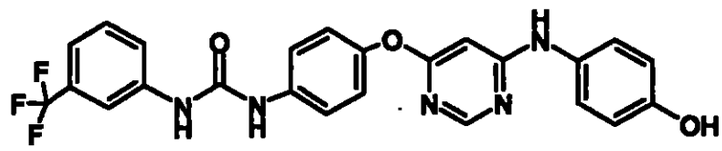
La 4-cloro-6-(4-nitro-fenoxi)-pirimidina (Etapa 21.2; 3.6 gramos, 14.3 milimoles) disuelta en MeOH (250 mililitros) se hidrogena en la presencia de Raney-Ni (3 gramos) a 40°C durante 3 días. La solución de la reacción se filtra, se concentra bajo presión reducida, y se cristaliza a partir de AcOEt/hexano, para dar el compuesto del título de la Etapa 21.1: M+H = 222/224; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.62 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.83 (d, 9 Hz, 2H, fenilo), 6.56 (d, 9 Hz, 2H, fenilo), 5.12 (s, 2H, NH_2); p.f. 135.5-138.1°C.

Etapa 21.2: 4-cloro-6-(4-nitro-fenoxi)-pirimidina

El 4-nitrofenol (2.8 gramos, 20.1 milimoles), 2,4-dicloropirimidina (3 gramos, 20.1 milimoles), NaOH (0.8 gramos, 20.1 milimoles) disueltos en H_2O/acetona (80 mililitros; 1:1), se agitan a 60-65°C durante 1 hora. La solución de la reacción se concentra bajo presión reducida, y se pasa por cromatografía por evaporación (gel de sílice, 4.5 x 22 centímetros, AcOEt/hexano = 1:4), para dar el compuesto del título de la Etapa 21.2 como un sólido incoloro: M+H = 252/254; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.67 (s, 1H, pirimidinilo), 8.34 (d, 9 Hz, 2H, fenilo), 7.58 (d, 9 Hz, 2H, fenilo), 7.53 (s, 1H, pi-

rimidinilo); R_f (AcOEt/hexano = 1:1): 0.16; p.f. 125.4-126.6°C.

Ejemplo 22: N-(4-(4-(4-hidroxifenilamino)-pirimidin-6-il)-oxifenil)-N'-(3-trifluorometilfenil)-urea



La 1-(4-{6-[4-(terbutil-dimetil-silililoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il-oxi}-fenil)-3-(3-trifluorometil-fenil)urea (Etapa 22.1; 0.7 gramos, 1.17 milimoles) se disuelve en HF/piridina (70 por ciento, 1 mililitro) y MeCN/THF (4 mililitros/2 mililitros) a 0°C. Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutraliza mediante la adición de regulador de fosfato (pH = 7, 10 mililitros), y el producto se recupera en AcOEt (10 mililitros, 2 veces), se seca ($MgSO_4$), se pasa por cromatografía por evaporación (gel de sílice, 2.5 x 17 centímetros, MeOH/CH_2Cl_2 = 1:9), para dar el compuesto del título del Ejemplo 22 como un sólido incoloro: M+H = 481.9; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.23/9.21 (s/s, 2H, NH, OH), 9.10/8.91 (s/s, 2H, NH-urea), 8.23 (s, 1H, pirimidinilo), 8.01 (s, 1H, CF_3-fenilo), 7.58 (d, 8.8 Hz, 1H, CF_3-fenilo), 7.51 (m, 3H, fenil-urea/CF_3-fenilo), 7.26 (m, 3H, fenilo-OH/CF_3-fenilo), 7.10 (d, 8.8 Hz, 2H, fenil-urea), 6.71 (d, 8.8 Hz, 2H, fenilo-OH), 5.90 (s, 1H, pirimidinilo); R_f (MeOH/CH_2Cl_2 = 1:9) = 0.29 (gel de sílice); p.f. = 142°C

(descomposición).

Los materiales de partida se preparan como sigue:

Etapa 22.1: 1-(4-{6-[4-(terbutil-dimetil-sililoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il-oxi}-fenil)-3-(3-trifluorometil-fenil)urea

Después de agitar la [6-(4-amino-fenoxi)-pirimidin-4-il][4-(terbutil-dimetil-sililoxi)-fenil]-amina (Etapa 22.2; 1 gramo, 2.45 milimoles), isocianato de 3-trifluorometil-fenilo (916 miligramos, 4.9 milimoles), NEt_3 (0.682 mililitros, 4.9 milimoles) disueltos en dimetil-formamida (6 mililitros) durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, y se pasa por cromatografía por evaporación (gel de sílice, 2.5 x 19 centímetros, AcOEt/hexano = 1:2 2:1), para dar el compuesto del título de la etapa 22.1 como un sólido incoloro: M+H = 595.9; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.36/9.07/8.85 (s/s/s, 3H, NH-urea, NH), 8.24 (s, 1H, pirimidinilo), 8.02 (s, 1H, CF_3-fenilo), 7.57 (d, 8.8 Hz, 1H, CF_3-fenilo), 7.50 (m, 3H, fenil-urea/CF_3-fenilo), 7.39 (m, 3H, fenilo-OTBS/CF_3-fenilo), 7.10 (d, 8.8 Hz, 2H, fenil-urea), 6.78 (d, 8.8 Hz, 2H, fenilo-OTBS), 5.92 (s, 1H, pirimidinilo), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.18 (s, 6H, TBS).

Etapa 22.2: [6-(4-amino-fenoxi)-pirimidin-4-il][4-terbutil-dimetil-sililoxi)-fenil]-amina

La [4-(terbutil-dimetil-sililoxi)-fenil]-[6-(4-nitro-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amina (Etapa 22.3; 1.8 gramos, 4.1 milimoles) se reduce por medio de Raney-Ni (0.4 gramos), en EtOH/THF (35/15 mililí-

tros) durante 3 horas, y se purifica mediante cromatografía por evaporación (gel de sílice, 3.0 x 18 centímetros, AcOEt/hexano = 1:1 4:1), para dar el compuesto de la Etapa 22.2 como un sólido incoloro: M+H = 409.1; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.22 (s, 1H, NH), 8.20 (s, 1H, pirimidinilo), 7.37 (d, 8.8 Hz, 2H, fenilo-OTBS), 6.77 (d, 8.8 Hz, 2H, fenilo-NH_2), 6.70 (d, 8.8 Hz, 2H, fenilo-OTBS), 6.55 (8.8 Hz, 2H, fenilo-NH_2), 5.79 (s, 1H, pirimidinilo), 5.02 (s, 2H, NH_2), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.12 (s, 6H, TBS); R_f (AcOEt/hexano = 2:1): 0.22.

Etapa 22.3: [4-(terbutil-dimetil-silíloxi)-fenil]-[6-(4-nitro-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amina

El 4-[6-(4-nitro-fenoxi)-pirimidin-4-ilamino]-fenol (Etapa 22.4; 1.5 gramos, 4.63 milimoles), cloruro de terbutildimetilsililo (1.39 gramos, 9.26 milimoles), NEt_3 (1.29 mililitros, 9.26 milimoles) disueltos en dimetilformamida (20 mililitros), se agitan durante 3.5 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción bajo presión reducida, y de disolver en regulador de fosfato (50 mililitros, pH = 7), el producto se extrae por medio de AcOEt (10 mililitros), y se purifica mediante cromatografía por evaporación (gel de sílice, 3.0 x 17 centímetros, AcOEt/hexano = 1:1 4:1), para dar el compuesto del título de la Etapa 22.3 como un sólido incoloro: M+H = 439.0; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.56 (s, 1H, NH), 8.28 (m, 3H, pirimidinilo, fenilo-NO_2), 7.40 (m, 4H, fenilo-OTBS, fenilo-NO_2), 6.81 (d, 8.8 Hz, 2H, fenilo-OTBS, 6.20 (s, 1H, pirimidinilo), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.18 (s, 6H, TBS).

Etapa 22.4: 4-[6-(4-nitro-fenoxi)-pirimidin-4-ilamino]-fenol

La 4-cloro-6-(4-nitro-fenoxi)-pirimidina (Etapa 22.5; 3 gramos, 11.9 milimoles), 4-nitrofenol (1.95 gramos, 17.9 milimoles) y di-isopropiletilamina (DIPEA) (3.04 mililitros, 17.9 milimoles), disueltos en 2-propanol (50 mililitros), se agitan a 85°C durante 18 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción bajo presión reducida, el producto se precipita como un sólido incoloro fino: M+H = 245.0; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.40/9.25 (s/s, 2H, NH/OH), 8.28 (d, 7.5 Hz, 2H, fenilo-NO_2), 8.26 (s, 1H, pirimidinilo), 7.40 (d, 7.5 Hz, 2H, fenilo-NO_2), 7.24 (d, 8.0 Hz, 2H, fenilo-OH), 6.77 (d, 8.0 Hz, 2H, fenilo-OH), 6.15 (s, 1H, pirimidinilo); R_f (AcOEt/hexano = 2:1): 0.48.

Etapa 22.5: 4-cloro-6-(4-nitro-fenoxi)-pirimidina

La 4,6-dicloropirimidina (3 gramos, 20 milimoles), 4-nitrofenol (2.8 gramos, 20 milimoles), NaOH (0.8 gramos, 20 milimoles), disueltos en H_2O/acetona (25/25 mililitros), se agitan a 45°C durante 22 horas. El producto precipitado se aísla mediante filtración: M+H = 252.0/254.0; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.67 (s, 1H, pirimidinilo), 9.32 (d, 8.2 Hz, 2H, fenilo), 7.58 (s, 1H, pirimidinilo), 7.56 (d, 8.2 Hz, 2H, fenilo); R_f (AcOEt/hexano = 1:1); 0.20.

De acuerdo con los métodos descritos anteriormente en la presente, se preparan los siguientes compuestos, con los sustituyentes dados en la Tabla 4:

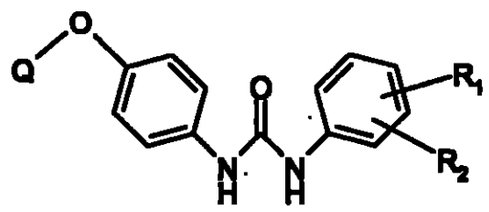
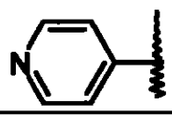
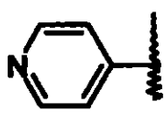
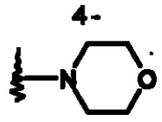
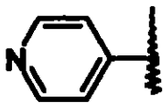
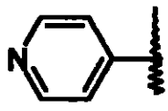
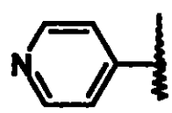
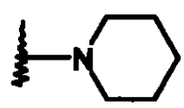
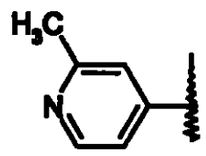
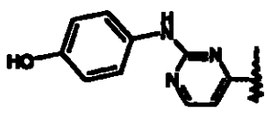
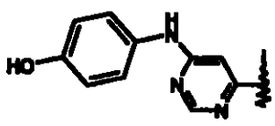


Tabla 4:

Ej.	Q	R_1	R_2
23		4-fenilo	3-trifluorometilo
24		4- 	3-trifluorometilo
25		3-metoxilo	4,5-dimetoxilo
26		3-metoxilo	4-fenilo

29		H	4- 
30		3-trifluorometilo	H
31		3-trifluorometilo	H
32		3-trifluorometilo	4-(2,2,2-trifluoroetoxilo)
			

Ejemplo 23:

M+H = 450.0; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.15 (s, 1H, NH), 8.95 (s, 1H, NH), 8.44 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 8.09 (s, 1H, CF_3/fenil-fenilo), 7.67 (d, 6.5 Hz, 1H, CF_3/fenil-fenilo), 757 (d, 8.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 7.41 (M, 3H, fenilo), 7.31 (t, 7.5 Hz, 2H, fenilo), 7.15 (d, 8.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 6.90 (m, 4H, piridinilo/piperidinil-fenilo), 2.99 (t, 6.5 Hz, 4H, CH_2, piperidinilo), 1.60 (t/amplia, 4H, CH_2, piperidinilo), 1.47 (m/amplia, 1H, piperidinilo); R_f (acetona/CH_2Cl_2 = 1:3): 0.22; p.f. 120°C (descomposición).

Ejemplo 24:

M+H = 458.9; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.97 (s, 1H, NH), 8.85 (s, 1H, NH), 8.43 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 7.89 (s, 1H, 3-CF_3-fenilo), 7.59 (d, 9.5 Hz, 1H, 3-CF_3-fenilo), 7.54 (d, 8.0 Hz, 2H, oxo-fenilo), 7.49 (t, 8.0 Hz, 1H, 3-CF_3-fenilo), 7.11 (d, 8.0 Hz, 2H, oxo-

fenilo), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 3.68 (s/amplia, 4H, morfolinilo), 2.78 (s/amplia, 4H, morfolinilo); R_f ($MeOH/CH_2Cl_2$ = 1:19): 0.11; p.f. >120°C (descomposición).

Ejemplo 25:

M+H = 396.0; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.73 (s, 1H, NH), 8.62 (s, 1H, NH), 8.42 (d/amplia, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 7.56 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 7.10 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 6.77 (s, 2H, trimetoxi-fenilo), 3.73 (s, 6H, CH_3), 3.32 (s, 3H, CH_3); R_f (acetona/CH_2Cl_2 = 1:3): 0.26; p.f. 179°C (descomposición).

Ejemplo 26:

Se sintetiza de acuerdo con la síntesis del compuesto del Ejemplo 1, empezando a partir de 2-metoxi-bifenil-4-ilamina (Etapa 26.1): M+H = 412.0; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.81/8.79 (s/s, 2H, NH), 8.41 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 7.56 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 7.44 (d, 7.0 Hz, 2H, fenilo), 7.36 (t/s, 7.0 Hz, 3H, fenilo/fenilo-OMe), 7.24 (t, 7.0 Hz, 1H, fenilo), 7.18 (d, 8.5 Hz, 1H, fenilo-OMe), 7.09 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 7.01 (d, 8.5 Hz, 1H, fenilo-OMe), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H), piridinilo), 3.73 (s, 6H, CH_3), 3.73 (s, 3H, CH_3); (R_F $MeOH/CH_2Cl_2$ = 5.95): 0.31.

Etapa 26.1:

El 2-metoxi-4-nitro-bifenilo (Etapa 26.2) (867 miligramos,

3.78 milimoles) disuelto en THF/EtOH (1:5, 20 mililitros) se hidrogena en la presencia de Pd/C (100 miligramos) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de filtrar el catalizador y de lavar con EtOH (5 mililitros), la solución de la reacción se evapora bajo presión reducida para dar el compuesto de la etapa 26.1 como un aceite incoloro: M+H = 200.0; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.37 (d, 7.0 Hz, 2H, fenilo), 7.31 (t, 7.0 Hz, 2H, fenilo), 7.17 (t, 7.0 Hz, 1H, fenilo), 6.83 (d, 8.5 Hz, 1H, fenilo-OMe), 6.30 (s, 1H, fenilo-OMe), 5.21 (s, 2H, NH_2), 3.64 (s, 3H, OMe); HPLC (Sistema 1): 3.92 minutos.

Etapa 26.2:

Al 1-bromo-2-metoxi-4-nitro-benceno (1.0 gramos, 4.3 milimoles) disuelto en dimetilformamida (37 mililitros), bajo una atmósfera de Ar, se le agregan ácido fenilborónico (578 miligramos, 4.74 milimoles), $(AcO)_2Pd$ (48 miligramos, 0.215 milimoles), tri-o-tolil-fosfano (131 miligramos, 0.431 milimoles), y K_2CO_3 (1M, 11 mililitros, 10.77 milimoles). Después de agitar a 120°C durante 1 hora, la solución de la reacción se filtra sobre Hyflo, se concentra bajo presión reducida, se divide entre AcOEt y H_2O (100 mililitros/100 mililitros), y se extrae con AcOEt (50 mililitros, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavan con H_2O (50 mililitros), se secan (Na_2SO_4), se concentran bajo presión reducida, y se pasan por cromatografía por evaporación (gel de sílice, 4.5 x 22 centímetros, hexano/AcOEt = 9:1), para dar el compuesto de la etapa 26.2 como un aceite incoloro: M+H = 231.0; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.92 (d,

7.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.57 (d, 7.0 Hz, 1H), 7.54 (d, 7.0 Hz, 1H), 7.49 (t, 7.0 Hz, 3H), 7.42 (d, 7.0 Hz, 1H), 3.92 (d, 3H, OMe); HPLC (Sistema 1): 7.06 minutos.

Ejemplo 27:

M+H·= 434.0; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.74 (s, 1H, NH), 8.62 (s, 1H, NH), 8.41 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 7.52 (d, 8.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amino), 7.29 (s, 1H, MeO-fenilo), 7.09 (d, 8.0 Hz, 2H, oxo-fenil-amino), 6.97 (d, 8.5 Hz, 1H, MeO-fenilo), 6.94 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 3.77 (s, 3H, MeO); R_f ($MeOH/CH_2Cl_2$ = 5:95): 0.27.

Ejemplo 28:

Se sintetiza de acuerdo con la síntesis del compuesto del Ejemplo 1, empezando a partir de 3-metoxi-4-piperidin-1-il-fenilamina (Etapa 28.1): M+H = 419.1; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.68/8.51 (s/s, 2H, NH), 8.39 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 7.52 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 7.17 (s, 1H, fenilo-OMe), 7.09 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 6.85 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 6.83/6.78 (d/d, 8.0 Hz, 4H, fenilo-OMe), 3.74 (s, 6H, O-CH_3), 2.80/1.60 (m/m, 4H/4H, CH_2-piperidinilo), 1.48 (m, 2H, CH_2-piperidinilo); R_f ($MeOH/CH_2Cl_2$ = 1:9): 0.42.

Etapa 28.1:

La 1-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-piperidina (Etapa 28.2) (3.9 gramos, 16.5 milimoles), disuelta en EtOH (20 mililitros) se hidrogena en la presencia de PD/C (100 miligramos) a temperatura ambiente

durante 3 horas. Después de filtrar el catalizador y de lavar con EtOH (5 mililitros), la solución de la reacción se evapora bajo presión reducida para dar el compuesto de la etapa 28.1 como un aceite incoloro: M+H = 207.1; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 6.58 (d, 8.0 Hz, 1H, fenilo), 6.19 (s, 1H, fenilo), 6.03 (d, 8.0 Hz, 1H, fenilo), 4.64 (s, 2H, NH_2), 3.66 (s, 6H, O-CH_3), 2.91/1.57 (m/m, 4H/4H, CH_2-piperidinilo), 1.42 (m, 2H, CH_2-piperidinilo); HPLC (Sistema 1): 4.36 minutos.

Etapa 28.2:

El 1-bromo-2-metoxi-4-nitro-benceno (5 gramos, 21.5 milimoles) y piperidina (8.5 mililitros, 86.2 milimoles) se agitan bajo reflujo durante 4 horas. Después de recuperar en H_2o (80 mililitros), la solución de la reacción se extrae con CH_2Cl_2 (80 mililitros, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4), se concentran bajo presión reducida, y se pasan por cromatografía por evaporación (gel de sílice, 5.5 x 22 centímetros, hexano/AcOEt = 9:1), para dar el compuesto de la Etapa 28.2 como un sólido incoloro: M+H = 237.1; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.80 (d, 8.0 Hz, 1H, fenilo), 7.63 (s, 1H, fenilo), 6.97 (d, 8.0 Hz, 1H, fenilo), 4.64 (s, 2H, NH_2), 3.88 (s, 6H, O-CH_3), 3.16/1.61 (m/m, 4H/4H, CH_2-piperidinilo), 1.58 (m, 2H, CH_2-piperidinilo); HPLC (Sistema 1): 4.90 minutos.

Ejemplo 29:

M+H = 389.2; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.64 (s, 1H, NH), 8.21 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 8.38 (s, 1H, NH), 7.51 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 7.23 (s, 1H, fenil-piperidinilo), 7.07 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 6.86 (m, 4H, piridinilo/fenil-piridinilo), 2.99/1.60 (m/m, 4H/4H, CH_2-piperidinilo), 1.48 (m, 2H, CH_2-piperidinilo); R_f (acetona/CH_2Cl_2 = 3:7): 0.14.

Ejemplo 30:

M+H = 387.9; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.07 (s, 1H, NH), 8.85 (s, 1H, NH), 8.29 (d, Hz, 6.5 Hz, 1H, piridinilo), 8.01 (s, 1H, 3-CF_3-fenilo), 7.58 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 7.50 (d, 8 Hz, 1H, oxo-fenilo), 7.53 (t, 8.0 Hz, 1H, 3-CF_3-fenilo), 7.30 (d, 8.0 Hz, 1H, 3-CF_3-fenilo), 7.04 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenilo), 6.73 (d, 3.5 Hz, 1H, piridinilo), 6.69 (dd, 3.5 Hz, 6.5 Hz, 1H, piridinilo), 2.18 (s, 3H, CH_3); R_f (acetona/CH_2Cl_2 = 1:3): 0.19; p.f. 160-163°C (descomposición).

Ejemplo 31:

Se sintetiza en analogía a la preparación del compuesto del Ejemplo 22:

M+H = 482.4; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 10.25/9.98 (s/s, 2H, NH/OH), 9.27/8.99 (s/s, 2H, NH-urea), 8.26 (d, 6.5 Hz, 1H, pirimidinilo), 7.96 (s, 1H, CF_3-fenilo), 7.70 (m, 2H, CF_3-fenilo), 7.53 (d, 8 Hz, 2H, oxo-fenil-urea), 7.44 (d, 7.0 Hz, 1H, CF_3-fenilo), 7.30 (d, 8.0 Hz, 2H, hidroxi-fenil-amino), 7.18 (d, 8.0 Hz, 2H, oxo-fenil-urea), 6.58 (d, 8.0 Hz, 2H, hidroxi-fenil-amino), 6.30 (d, 6.5 Hz, 1H, pirimi-

dinilo); HPLC (Sistema 1): 6.55 minutos.

Ejemplo 32:

Se sintetiza en analogía a la preparación del compuesto del Ejemplo 22:

M+H = 579.8; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.25/9.23 (s/s, 2H, OH), 8.94/8.88 (s/s, 2H, NH-urea), 8.23 (s, 1H, pirimidinilo), 7.94 (d, 2 Hz, 1H, CF_3-CH_2-O-/CF_3-fenilo), 7.65 (dd, 8.5 Hz, 2 Hz, 1H, CF_3-CH_2-O-/CF_3-fenilo), 7.55 (d, 9.0 Hz, 2H, oxo-fenil-amino), 7.36 (d, 8.5 Hz, 1H, CF_3-CH_2-O-/CF_3-fenilo), 7.29 (d, 9.0 Hz, 2H, oxo-fenil-urea), 7.10 (d, 8.8 Hz, 2H, oxo-fenil-urea), 6.75 (d, 9.0 Hz, 2H, oxo-fenil-amino), 5.93 (s, 1H, pirimidinilo), 4.38 (q, 8.4 Hz, 2H, CH_2); R_f (NH_3/MeOH/CH_2Cl_2 = 0.01:1:9): 0.27.

Ejemplo 33:

El compuesto del Ejemplo 2 (29 miligramos, 0.078 milimoles), y ácido m-cloroperbenzoico (28.9 miligramos, 0.17 milimoles) se agitan en CH_2Cl_2/$CHCl_3$ (1:1; 3 mililitros) durante 3 horas a 45°C. La separación se realiza mediante cromatografía de capa delgada de preparación (2 placas, 20 x 20 centímetros, MeOH/CH_2Cl_2 = 1:4): M+H = 390.0; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.39 (s, 1H, NH), 9.21 (s, 1H, NH), 8.11 (d, 9.0 Hz, 2H, piridinilo), 8.01 (s, 1H, CF_3-fenilo), 7.59 (d, 8.5 Hz, 1H, CF_3-fenilo), 7.54 (d, 10.0 Hz, 2H, oxo-fenilo), 7.49 (t, 8.5 Hz, 1H, CF_3-fenilo), 7.28 (d, 8.5 Hz, 1H, CF_3-fenilo), 7.09 (d, 10.0 Hz, 2H, oxo-fenilo), 6.93 (d, 9.0 Hz, 1H, piridinilo); R_f

($MeOH/CH_2Cl_2$ = 1:9): 0.19.

Ejemplo 34:

Se prepara de acuerdo con el procedimiento de la síntesis del compuesto del Ejemplo 22:

M+H = 525.7; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.13/8.90 (s/s, 2H, NH-urea), 8.22 (s, 1H, pirimidinilo), 7.98 (s, 1H, CF_3-fenilo), 7.56 (d, 7.5 Hz, 1H, CF_3-fenilo), 7.47 (t, 7.5 Hz, 1H, CF_3-fenilo), 7.42 (d, 8.3 Hz, 2H, oxo-fenil-urea), 7.29 (d, 7.5 Hz, 1H, CF_3-fenilo), 7.13 (d, 8.8 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 6.96 (d, 8.3 Hz, 2H, oxo-fenil-urea), 5.87 (s, 1H, pirimidinilo), 5.42 (s, 1H, NH), 3.91/2.83 (t/t/amplia, 4H, CH_2).

Ejemplo 35: N-[4-(piridin-4-il-oxi)-3-cloro-fenil]-N'-(3-trifluorometil-fenil)-urea

Se agrega trifosgeno (91 miligramos, 0.30 milimoles) disuelto en CH_2Cl_2 (9 mililitros) a una solución de 3-cloro-(4-piridin-4-iloxi)-fenilamina (Etapa 35.1) (0.2 gramos, 0.906 milimoles) y NEt_3 (0.11 mililitros, 1.5 milimoles) en CH_2Cl_2 (4.5 mililitros) durante 4 minutos a 0°C. Después de agitar la solución de la reacción durante 10 minutos a temperatura ambiente, se agrega una solución de 3-trifluorometil-fenilamina (0.114 mililitros, 0.906 milimoles) y NEt_3 (0.11 mililitros, 1.5 milimoles) en CH_2Cl_2 (4.5 mililitros). Después de agitar durante 4.5 horas, la solución de la reacción se vierte sobre una solución concentrada de $NaHCO_3$, y se extrae con CH_2Cl_2 (25 mililitros, 5 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavan con

salmuera (20 mililitros), se secan ($MgSO_4$), se concentran bajo presión reducida, y se pasan por cromatografía por evaporación (gel de sílice, 3.5 x 35 centímetros; AcOEt/hexano = 2:1 3:1) para dar el compuesto del Ejemplo 35 como un sólido ligeramente amarillento (301 miligramos, 0.74 milimoles; 81 por ciento), M+H = 408.0; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.20/9.11 (s/s, 2H, NH), 8.45 (d, 6.5 Hz, 2H, pirimidinilo), 8.01 (s, 1H, CF_3-fenilo), 7.90 (s, 1H, Cl-fenilo), 7.60 (d, 7.5 Hz, 1H, CF_3-fenilo), 7.53 (t, 7.5 Hz, 1H, CF_3-fenilo), 7.41 (d, 8.5 Hz, 1H, Cl-fenilo), 7.33 (m, 2H, fenilo-Cl/CF_3-fenilo), 6.88 (s, 2H, pirimidinilo); HPLC (Sistema 1): 5.43 minutos.

Etapa 35.1:

Se prepara de acuerdo con la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.1: M+H = 221.0; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.38 (d, 6.5 Hz, 2H, pirimidinilo), 6.98 (d, 8.5 Hz, 1H, Cl-fenilo), 6.77 (d, 7.0 Hz, 2H, Cl-fenilo), 6.73 (s, 1H, Cl-fenilo), 6.53 (s, 2H, pirimidinilo), 5.44 (s, 2H, NH_2); HPLC (Sistema 1): 5.43 minutos.

Ejemplo 36: N-[4-(piridin-4-il-oxi)-3-metil-fenil]-N'-(3-trifluorometil-fenil)-urea

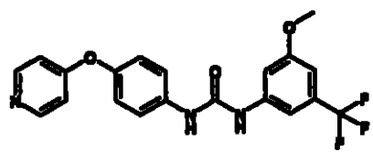
El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con la preparación del compuesto del Ejemplo 35, empezando a partir de la etapa 36:1: M+H = 388.2; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.03/8.90 (s/s, 2H, NH), 8.39 (d, 6.5 Hz, 2H, pirimidinilo), 8.01 (s, 1H, CF_3-fenilo), 7.53 (d, 7.5 Hz, 1H, CF_3-fenilo), 7.46 (m, 2H, CH_3-fenilo), 7.36 (d, 8.5 Hz, 1H, CF_3-fenilo), 7.29 (d, 7.5 Hz, 1H, CF_3-fenilo),

7.00 (d, 7.5 Hz, 1H, CH_3-fenilo), 6.76 (d, 6.5 Hz, 2H, pirimidinilo), 3.30 (s, 3H, CH_3); HPLC (Sistema 1): 5.26 minutos.

Etapa 36.1:

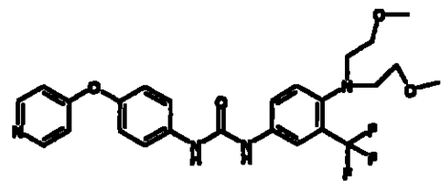
El compuesto se sintetiza de acuerdo con la preparación del compuesto de la Etapa 35.1: sólido ligeramente castaño: M+H = 201.1; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.36 (d, 6.5 Hz, 2H, pirimidinilo), 6.73 (m, 3H, pirimidinilo/fenilo-CH_3), 6.49 (s, 1H, fenilo-CH_3), 6.44 (m, 2H, fenilo-CH_3), 5.06 (s, 2H, NH_2), 1.96 (s, 3H, CH_3); R_f (hexano/AcOEt = 1:2): 0.14.

Ejemplo 37: 1-(3-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(piridin-4-iloxi)-fenil]-urea



El compuesto del título se sintetiza de una manera análoga a los procedimientos descritos: M+H = 404.1; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.07 (s, 1H, NH), 8.87 (s, 1H, NH), 8.40 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 7.55 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 7.48 (s, 1H, CH_3-O-/CF_3-fenilo), 7.24 (s, 1H, O-CH_3/CF_3-fenilo), 7.09 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 6.80 (s, 1H, CH_3-O-/CF_3-fenilo), 3.79 (s, 3H, CH_3-O); R_f (MeOH/CH_2Cl_2 = 1:3): 0.19; p.f. 162.5-164.5°C.

Ejemplo 38: 1-{4-[bis-(2-metoxi-etil)-amino]-3-trifluorometil-fenil}-3-[4-(piridin-4-iloxi)-fenil]-urea

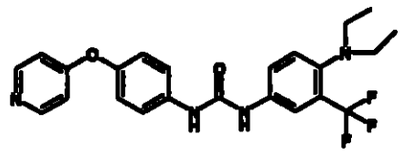


El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con la preparación del compuesto del Ejemplo 1, empezando a partir de N*1*,N*1*-bis-(2-metoxi-etil)-2-trifluorometil-bencen-1,4-diamina (Etapa 38.1): M+H = 505.0; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.97 (s, 1H, NH), 8.86 (s, 1H, NH), 8.40 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 7.88 (s, 1H, CF_3-CH_2-O-/CF_3-fenilo), 7.55 (m, 4H, oxo-fenil-amina, CF_3-CH_2-O-/CF_3-fenilo), 7.11 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 3.27 (t, 8 Hz, 4H, CH_2), 3.16 (s, 6H, CH_3-O), 3.08 (t, 8 Hz, 4H, CH_2); R_f (acetona/CH_2Cl_2 = 1:3): 0.20.

Etapa 38.1:

El compuesto se sintetiza mediante reacción de sustitución nucleofílica a partir de 1-bromo-4-nitro-2-trifluorometil-benceno con bis-(2-metoxi-etil)-amina (140°C, 4 horas), y además reducción hidrogenolítica de la función nitro hasta la amina por medio de níquel de Raney: M+H = 293.0; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.24 (d, 9 Hz, 1H), 6.77 (m, 2H), 5.37 (s/amplia, 2H, NH_2), 3.26 (t, 8 Hz, 4H, CH_2), 3.16 (s, 6H, CH_3-O), 2.98 (t, 8 Hz, 4H, CH_2); R_f (acetona/CH_2Cl_2 = 1:3): 0.50; p.f. 64.5-65°C.

Ejemplo 39: 1-(4-dietilamino-3-trifluorometil-fenil)-3-[4-(piridin-4-iloxi)-fenil]-urea

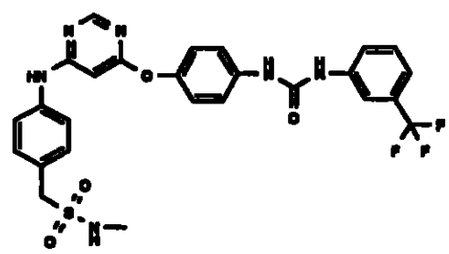


El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con la preparación del compuesto del Ejemplo 1, empezando a partir de N*1*,N*1*-dietil-2-trifluorometil-bencen-1,4-diamina (Etapa 39.1): M+H = 445.0; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.94 (s, 1H, NH), 8.86 (s, 1H, NH), 8.42 (d/amplia, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 7.89 (s, 1H, NEt_2-/CF_3-fenilo), 7.59 (d/amplia, 9.5 Hz, 1H, NEt_2-CF_3-fenilo), 7.56 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 7.43 (d, 9.5 Hz, 1H, NEt_2-CF_3-fenilo), 7.11 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 2.84 (qu, 7.5 Hz, 4H, CH_2), 0.90 (t, 7.5 Hz, 6H, CH_3); R_f (acetona/CH_2Cl_2 = 1:3): 0.21; p.f.: 60°C (descomposición).

Etapa 39.1:

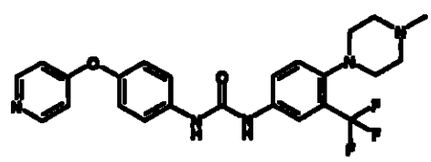
El compuesto se sintetiza de acuerdo con la preparación de la etapa 38.1: M+H = 293.0; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.24 (d, 9 Hz, 1H), 6.77 (m, 2H), 5.37 (s/amplia, 2H, NH_2), 3.26 (t, 8 Hz, 4H, CH_2), 3.16 (s, 6H, CH_3-O), 2.98 (t, 8 Hz, 4H, CH_2); R_f (acetona/CH_2Cl_2 = 1:3): 0.50

Ejemplo 40: N-metil-C-[4-(6-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenoxi}-pirimidin-4-ilamino)-fenil]-metansulfonamida



El compuesto del título se sintetiza en analogía a la preparación del compuesto del Ejemplo 22: M+H = 572.8; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.61 (s, 1H, NH), 9.01/8.87 (s/s, 2H, NH-urea), 8.36 (s, 1H, pirimidinilo), 8.02 (s, 1H, CF_3-fenilo), 7.58 (m, 3H, amino-fenilo/CF_3-fenilo), 7.50 (m, 3H, oxo-fenil-urea/CF_3-fenilo), 7.12 (d, 8.0 Hz, 2H, oxo-fenil-urea), 6.85 (q, 5.0 Hz, 1H, NH-SO_2), 6.04 (s, 1H, pirimidinilo), 4.22 (s, 2H, CH_3), 2.57 (d, 5.0 Hz, 3H, CH_3); HPLC (Sistema 1): 5.80 minutos.

Ejemplo 41: 1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-3-[4-(piridin-4-iloxi)-fenil]-urea



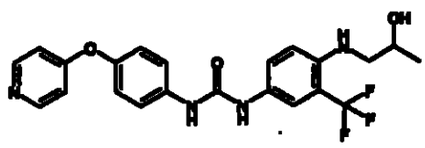
El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con la preparación del Ejemplo 1, empezando a partir de 4-(4-metil-

piperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenilamina (Etapa 41.1): M+H = 472.0; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.18 (s, 1H, NH), 9.08 (s, 1H, NH), 8.43 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 7.90 (s, 1H, 3-CF_3-fenilo), 7.59 (d, 9.5 Hz, 1H, 3-CF_3-fenilo), 7.54 (d, 8.0 Hz, 2H, oxo-fenilo), 7.49 (t, 8.0 Hz, 1H, 3-CF_3-fenilo), 7.13 (d, 8.0 Hz, 2H, oxo-fenilo), 6.89 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 2.85 (s/amplia, 4H, piperidinilo), 2.56 (s/amplia, 4H, piperidinilo), 2.32 (s/amplia, 3H, NMe); R_f ($MeOH/CH_2Cl_2$ = 1:9): 0.10; p.f. >100°C (descomposición).

Etapa 41:1:

- El compuesto se sintetiza de acuerdo con la preparación de la Etapa 39.1: M+H = 260.1; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.21 (d, 9 Hz, 1H), 6.74 (m, 2H), 5.35 (s/amplia, 2H, NH_2), 2.70 (m/amplia, 4H, CH_2), 2.36 (s/amplia, 4H, CH_2), 2.18 (s, 3H, CH_3); R_f ($MeOH/CH_2Cl_2$ = 1:5): 0.17; p.f. 121-123°C.

Ejemplo 42: 1-[4-(2-hidroxi-propilamino)-3-trifluorometil-fenil]-3-[4-(piridin-4-iloxi)-fenil]-urea



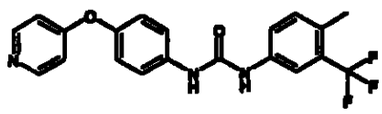
El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con la preparación del Ejemplo 22, empezando a partir de 4-(4-

metilpiperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenilamina (Etapa 42.1): M+H = 447.0; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.70 (s, 1H), 8.48 (s, 1H, NH), 8.39 (d/amplia, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 7.62 (s, 1H, HO-propilo-NH-/CF_3-fenilo), 7.53 (d, 11 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 7.37 (d/amplia, 9.5 Hz, 1H, HO-propil-NH-/CF_3-fenilo), 7.09 (d, 11 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 6.78 (d, 9.5 Hz, 1H, HO-propil-NH-/CF_3-fenilo), 4.90 (t/amplia, 1H, NH), 4.84 (d, 6.5 Hz, 1H, OH), 3.81 (sept/amplia, 1H, CH), 3.11/2.90 (m/m, 2H, CH_2), 1.10 (d, 6.5 Hz, 3H, CH_3); R_f (acetona/CH_2Cl_2 = 1:3): 0.11; p.f. 140°C (descomposición).

Etapa 42.1:

El compuesto se sintetiza de acuerdo con la preparación de la etapa 39.1: M+H = 236.2; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 6.74 (s, 1H), 6.72 (d, 9 Hz, 1H), 6.60 (d, 9.0 Hz, 1H), 4.80 (s/amplia, 1H, NH), 4.67 (2, 2H, NH_2), 4.37 (m/amplia, 1H, OH), 3.80 (m/amplia, 1H, CH), 3.02 (m/amplia, 1H, CH_2), 2.79 (m/amplia, 1H, CH_2), 1.07 (s, 3H, CH_3); R_f (hexano/AcOEt = 1:1): 0.13; p.f.= 91-93°C.

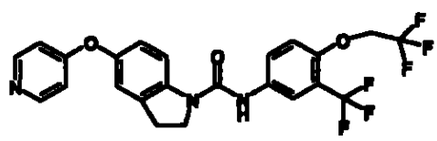
Ejemplo 43: 1-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-3-[4-(piridin-4-iloxi)-fenil]-urea



El compuesto se sintetiza de una manera análoga a los

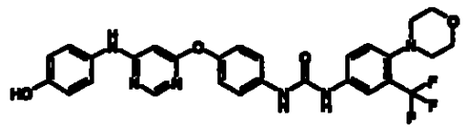
procedimientos descritos: M+H = 388.2; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.96 (s, 1H, NH), 8.42 (d/amplia, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 7.93 (s, 1H, CF_3/Me-fenilo), 7.56 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 7.52 (d, 9.0 Hz, 1H, CF_3/Me-fenilo), 7.33 (d, 9.0 Hz, 1H, CF_3/Me-fenilo), 7.10 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 2.36 (s, 3H, CH_3); R_f (acetona/CH_2Cl_2 = 1:3): 0.25; p.f.: 149°C (descomposición).

Ejemplo 44: [4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-trifluorometil-fenil]-amida del ácido 5-(piridin-4-iloxi)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico



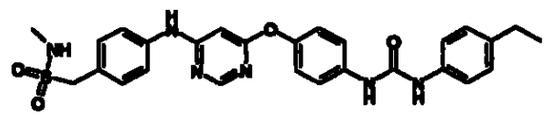
Se prepara en analogía a la síntesis del compuesto del Ejemplo 20: M+H = 497.9; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.73 (s, 1H, NH), 8.40 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 7.92 (m, 2H, indolil/3-CF_3-fenilo), 7.82 (d, 8.0 Hz, H, 3-CF_3-fenilo), 7.36 (t, 8.0 Hz, 1H, 3-CF_3-fenilo), 7.04 (s, 1H, indolina), 6.95 (dd, 9.5 Hz, 3.5 Hz, 1H, indolina), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, piridinilo), 4.89 (q, 9.0 Hz, 2H, CF_3-CH_2), 4.26 (t, 7.5 Hz, 2H, CH_2-indolinilo), 3.17 (t, 7.5 Hz, 2H, CH_2-indolinilo); R_f (acetona/CH_2Cl_2 = 1:3): 0.20.

Ejemplo 45: 1-{4-[6-(4-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-3-(4-morfolin-4-il-3-trifluorometil-fenil)-urea



El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con la síntesis del compuesto del Ejemplo 22: M+H = 564.8; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.23 (s, 2H, NH, OH), 8.96/8.78 (s/s, 2H, NH-urea), 8.21 (s, 1H, pirimidinilo), 7.92 (s, 1H, morfolinil-fenilo), 753 (m, 3H, morfolinil-fenilo/oxo-fenil-amino), 7.24 (d, 8.5 Hz, 1H, morfolinil-fenilo), 7.08 (d, 9.0 Hz, 2H, oxo-fenil-urea), 6.69 (d, 9.0 Hz, 2H, oxo-fenil-amino), 5.87 (s, 1H, pirimidinilo), 3.65 (m, 4H, CH_2); R_f (NH_3/MeOH/CH_2Cl_2 = 0.01:1:9): 0.33.

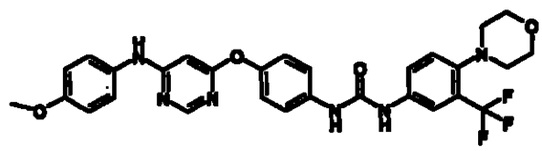
Ejemplo 46: C-[4-(6-{4-[3-(4-etil-fenil)-ureido]-fenoxi}-pirimidin-4-ilamino)-fenil]-N-metil-metansulfonamida



Se agrega lentamente 1-etil-4-isocianato-benceno (25.7 miligramos, 0.175 milimoles) a la C-{4-[6-(4-amino-fenoxi)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-N-metil-metansulfonamida (45 miligramos, 0.117 milimoles) y piridina (18.9 mililitros, 0.234 milimoles) disueltas en THF/DMF (2:1, 3 mililitros) a 0°C. Después de agitar a temperatura

ambiente durante 4 horas, el solvente se evapora bajo presión reducida, y el producto se aísla mediante cromatografía de capa delgada de preparación (4 placas de 20 x 20 centímetros, acetona/CH_2Cl_2 = 3.7), dando el compuesto del Ejemplo 46 como un sólido blanco: M+H = 532.5; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.70/8.57 (s/s, 2H, NH-urea), 8.33 (s, 1H, pirimidinilo), 7.59 (d, 9.5 Hz, 2H, fenilo-CH_2), 7.55 (d, 9.5 Hz, 2H, amino-fenilo), 7.36 (d, 9.5 Hz, 2H, etil-fenilo), 7.25 (d, 9.5 Hz, 2H, fenilo-CH_2), 7.10 (d, 9.5 Hz, 4H, etil-fenilo/amino-fenilo), 6.83 (m, 2H, NH-sulfonamida), 6.05 (s, 1H, pirimidinilo), 4.22 (s, 2H, CH_2), 2.57 (m, 5H, CH_2-etilo/NH-CH_3), 1.16 (t, 7.5 Hz, 3H, CH_3-etilo); R_f (acetona/CH_2Cl_2 = 3:7): 0.32.

Ejemplo 47: 1-{4-[6-(4-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-3-(4-morfolin-4-il-3-trifluorometil-fenil)-urea



La [6-(4-amino-fenoxi)-pirimidin-4-il]-(4-metoxi-fenil)-amina (Etapa 47.1, 200 miligramos, 0.648 milimoles) y trietilamina (0.075 mililitros, 0.54 milimoles) disueltas en CH_2Cl_2 (6 mililitros), se agregan lentamente a una solución de trifosgeno (64 miligramos, 0.213 milimoles) en CH_2Cl_2 (10 mililitros) a 4°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, se agrega una solución de 4-morfolin-4-il-3-trifluorometil-fenilamina (160 miligramos, 0.648 mi-

limoles) y trietilamina (0.075 mililitros, 0.54 milimoles) en CH_2Cl_2 (6 mililitros), y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas. Después de agregar una solución concentrada de $NaHCO_3$ (20 mililitros), el producto se extrae con CH_2Cl_2 (20 mililitros, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (20 mililitros), se secan (Na_2SO_4), y se concentran bajo presión reducida. El producto se purifica mediante cromatografía por evaporación (gel de sílice, 2.5 x 20 centímetros, MeOH/CH_2Cl_2 = 5:95), dando un sólido blanco: M+H = 580.9; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.32 (s, 1H, NH), 9.35/8.78 (s/s, 2H, NH-urea), 8.23 (s, 1H, pirimidina), 7.89 (s, fenilo-CF_3), 7.58 (d, 8.5 Hz, 1H, fenilo-CF_3), 7.53 (d, 8.5 Hz, 1H, fenilo-CH_3), 7.49/7.40/7.08/6.86 (d/d/d/d, 9.0 Hz, 8H, fenil-oxo/fenilo-OMe), 5.91 (s, 1H, pirimidinilo), 3.70 (s, 3H, CH_3-o), 3.66/2.79 (m/m, 4H/4H, morfolinilo); R_f (MeOH/CH_2Cl_2 = 5:95): 0.16; HPLC (Sistema 1): 6.31 minutos.

Etapa 47.1: [6-(4-amino-fenoxi)-pirimidin-4-il]-(4-metoxi-fenil)-amina

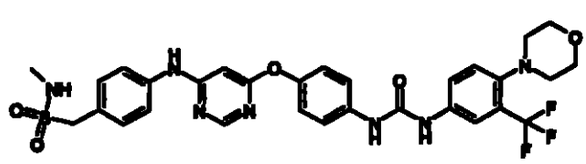
La (4-metoxi-fenil)-[6-(4-nitro-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amina (Etapa 47.2; 1.06 gramos, 3.13 milimoles) disuelta en THF/EtOH (1:2, 27 mililitros) se hidrogena en la presencia de Raney-Ni (0.2 gramos), durante 36 horas. Después de filtrar el catalizador y de lavar con EtOH (20 mililitros), el solvente se evapora bajo presión reducida y se pasa por cromatografía por evaporación (gel de sílice, 4.5 x 26 centímetros, MeOH/CH_2Cl_2 = 5:95), dando un sólido blanco:

M+H = 309.1; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.23 (s, 1H, NH-pirimidinilo), 8.22 (s, 1H, pirimidina), 7.40/6.85/6.79/6.57 (d/d/d/d, 9.0 Hz, 8H, fenil-oxo/fenilo-OMe), 5.81 (s, 1H, pirimidinilo), 5.07 (s, 2H, NH_2), 3.72 (s, 3H, CH_3-O); R_f (MeOH/CH_2Cl_2 = 1:9); 0.44; HPLC (Sistema 1): 3.45 minutos.

Etapa 47.2: (4-metoxi-fenil)-[6-(4-nitro-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amina

La 4-cloro-6-(4-nitro-fenoxi)-pirimidina (1 gramo, 3.97 milimoles), p-anisidina (514 miligramos, 4.178 milimoles), y diisopropiletilamina (0.715 mililitros, 4.178 milimoles) disueltas en 2-propanol (27 mililitros), se agitan bajo reflujo bajo Ar. Después de 16 horas, se agrega p-anisidina (245 miligramos, 1.99 milimoles), y la mezcla de reacción se agita durante 20 horas adicionales. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se precipita el compuesto de la etapa 47.2 como cristales blancos: M+H = 339.1; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.49 (s, 1H, NH-pirimidinilo), 8.25 (s, 1H, pirimidina), 8.23/7.40/6.90 (d/d/d, 9.0 Hz, 2H/4H/2H, fenil-oxo/fenilo-OMe (6.18 (s, 1H, pirimidinilo), 3.72 (s, 3H, CH_3-O); R_f (MeOH/CH_2Cl_2 = 1:9): 0.44; HPLC (Sistema 1): 6.15 minutos.

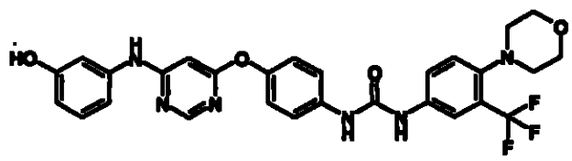
Ejemplo 48: N-metil-C-[4-(6-{4-[3-(4-morfolin-4-il-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenoxi}-pirimidin-4-ilamino)-fenil]-metansulfonamida



La 4-morfolin-4-il-3-trifluorometil-fenilamina (28.8 miligramos, 0.117 milimoles), trietilamina (0.05 mililitros, 0.36 milimoles), y trifosgeno (35 miligramos, 0.117 milimoles) se disuelven en $CHCl_3$ (2 mililitros) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, se agregan C-{4-[6-(4-amino-fenoxi)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-N-metil-metansulfonamida (45 miligramos, 0.117 milimoles) y trietilamina (0.05 mililitros) disueltas en DMF/DMSO (4:1; 5 mililitros), y se continúa la agitación durante 16 horas. Después de evaporar el solvente bajo presión reducida, el producto se aísla mediante cromatografía de capa delgada de preparación (4 placas de 20 x 20 centímetros, acetona/CH_2Cl_2 = 3.7), dando el compuesto del Ejemplo 48 como un sólido blanco: M+H = 658.1; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.57 (s, 1H, fenilo-NH-fenilo), 8.97/8.81 (s/s, 2H, NH-urea), 8.34 (s, 1H, pirimidinilo), 7.89 (s, 1H, fenilo-CF_3), 7.58 (d, 9.0 Hz, 3H, fenilo-CF_3/fenilo-CH_2), 7.50 (d, 9.0 Hz, 3H, fenilo-CF_3/oxo-fenilo), 7.24 (d, 9.0 Hz, 2H, fenilo-CH_2), (d, 9.0 Hz, 2H, oxo-fenilo), 6.83 (d, 4.0 Hz, 1H, NH-sulfonamida), 6.06 (s, 1H, pirimidinilo), 4.23 (s, 2H, CH_2), 3.64/2.78 (m/m, 4H/4H, morfolinilo), 2.52 (d, 4.0 Hz, CH_3-N); R_f (acetona/CH_2Cl_2 = 3:7): 0.40.

Ejemplo 49: 1-{4-[6-(3-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-3-(4-morfolin-4-il-3-trifluorometil-fenil)-urea

151
150



A una solución de 1-(4-{6-[3-(terbutildimetilsilaniloxi)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-3-(4-morfolin-4-il-3-trifluorometil-fenil)-urea (Etapa 49.1) (283 miligramos, 0.415 milimoles) en MeCN/THF (1.9 mililitros/0.95 mililitros), se le agrega HF (30 por ciento en piridina; 0.5 mililitros) a 4°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se agrega regulador de fosfato (pH = 7, 10 mililitros), y el producto se extrajo con AcOEt (20 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con H_2o (20 mililitros), se secan ($MgSO_4$), se concentran bajo presión reducida, y se pasan por cromatografía por evaporación (gel de sílice, 3.0 x 20 centímetros, $MeOH/CH_2Cl_2$ = 5:95) dando un sólido blanco: M+H = 566.9; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.40/9.35 (s/s, 2H, NH-urea), 9.05/8.87 (s/s, 2H, OH/NH), 8.33 (s, 1H, piridinilo), 7.92 (s, 1H, fenilo-CF_3), 7.62 (d, 8.5 Hz, 1H, fenilo-OH), 7.52 (d, 9.0 Hz, 3H, fenil-oxo/fenilo-CF_3), 7.15 (s, 1H, fenilo-OH), 7.13 (d, 9.0 Hz, 2H, fenil-oxo), 7.06 (t, 9.0 Hz, 1H, fenilo-OH), 6.97 (d, 9.0 Hz, 1H, fenilo-OH), 6.41 (d, 8.5 Hz, 1H, fenilo-CF_3), 6.06 (s, 1H, pirimidinilo), 3.69/2.81 (m/m, 4H/4H, morfolinilo); R_f ($MeOH/CH_2Cl_2$ = 1:9): 0.31; HPLC (Sistema 1): 5.80 minutos.

Etapa 49.1: 1-(4-{6-[3-(terbutildimetilsilaniloxi)-fenilamino]-

pirimidin-4-iloxi)-fenil)-3-(4-morfolin-4-il-3-trifluorometil-fenil)-urea

Se agregan [6-(4-amino-fenoxi)-pirimidin-4-il]-[3-(terbutil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-amina (Etapa 49.2; 121 miligramos, 0.489 milimoles) y trietilamina (0.057 mililitros, 0.83 milimoles) disueltas en CH_2Cl_2 (6 mililitros) a una solución de trifosgeno (48 miligramos, 0.161 milimoles) en CH_2Cl_2 (10 mililitros) a 4°C bajo Ar. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, se agregan 4-morfolin-4-il-3-trifluorometil-fenilamina (121 miligramos, 0.489 milimoles) y trietilamina (0.057 mililitros) disueltas en CH_2Cl_2 (6 mililitros), y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de agregar $NaHCO_3$ concentrado (20 mililitros), la mezcla de reacción se extrae con CH_2Cl_2 (20 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con H_2O, se secan (Na_2SO_4), se concentra bajo presión reducida, y se pasan por cromatografía por evaporación (gel de sílice, 2.5 x 22 centímetros, MeOH/CH_2Cl_2 0 2.098) para dar el compuesto de la Etapa 49.1 como un sólido blanco: M+H = 680.9; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.49 (s, 1H, NH-pirimidinilo), 8.94/8.80 (s/s, 2H, NH-urea), 8.33 (s, 1H, pirimidinilo), 7.89 (s, 1H, fenilo-CF_3), 7.59 (s, 8.5 Hz, 1H, fenilo-CF_3), 7.50 (d, 9.0 Hz, 3H, fenilo-OTBS/fenil-oxo), 7.23 (s/amplia, 1H, fenilo-OTBS), 7.16 (t, 8.0 Hz, 1H, fenilo-OTBS), 7.11 (d, 9.0 Hz, 3H, fenilo-OTBS/fenil-oxo), 6.44 (d/amplia, 8.0 Hz, 1H, fenilo-CF_3), 6.02 (s, 1H, pirimidinilo), 3.69/2.80 (m/m, 4H/4H, morfolinilo), 0.92 (s, 9H, terbutilo-Si), 0.20 (s, 6H, Me-Si);R_f (MeOH/CH_2Cl_2 = 5:95): 0.31; HPLC

(Sistema 1): 8.54 minutos.

Etapa 49.2: [6-(4-amino-fenoxi)-pirimidin-4-il]-[3-terbutildimetilsilaniloxi)-fenil]-amina

La [3-(terbutildimetilsilaniloxi)-fenil]-[6-(4-nitro-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amina (Etapa 49.3, 1.01 gramos, 2.306 milimoles) disuelta en EtOH/THF (2:1; 26 mililitros) se hidrogena en la presencia de Raney-Ni (0.2 gramos), durante 22 horas. Después de filtrar el catalizador y de lavar con EtOH (20 mililitros), la solución de la reacción se evapora, y el producto crudo se pasa por cromatografía por evaporación (gel de sílice, 4.5 x 28 centímetros $MeOH/CH_2Cl_2$ = 2:98), para dar el compuesto de la Etapa 49.2 como un sólido blanco: M+H = 409.1; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.39 (s, 1H, NH-pirimidinilo), 8.35 (s, 1H, pirimidinilo), 7.23 (s, 1H, fenil-OTBS), 7.17 (d, 8.5 Hz, 1H, fenilo-OTBS), 7.11 (t, 8.5 Hz, 1H, fenilo-OTBS), 7.16 (t, 8.0 Hz, 1H, fenilo-OTBS), 7.11 (d, 9.0 Hz, 1H, fenilo-OTBS), 6.82/6.58 (d/d, 8.5 Hz/8.5 Hz, 4H, fenil-oxo), 6.44 (d, 8.5 Hz, 1H, fenilo-OTBS), 5.92 (s, 1H, pirimidinilo), 5.09 (s, 2H, NH_2), 0.96 (s, 9H, terbutil-Si), 0.19 (s, 6H, Me-Si); R_f ($MeOH/CH_2Cl_2$ = 5:95): 0.32; HPLC (Sistema 1): 6.31 minutos.

Etapa 49.3: [3-(terbutildimetilsilaniloxi)-fenil]-[6-(4-nitro-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amina

La 3-[6-(4-nitro-fenoxi)-pirimidin-4-ilamino]-fenol (Etapa 49.4; 830 miligramos, 2.56 milimoles), terbutildiclorosilano (579 mili-

gramos, 3.84 milimoles), y trietilamina (0.536 mililitros, 3.84 milimoles) disueltos en dimetilformamida (11 mililitros), se agitan bajo Ar durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de agregar H_2O (20 mililitros), la mezcla de reacción se extrae con CH_2Cl_2 (20 mililitros, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavan con H_2O (10 mililitros), se secan (Na_2SO_4), se concentran bajo presión reducida, y se pasan por cromatografía por evaporación (gel de sílice, 5.5 x 30 centímetros, MeOH/CH_2Cl_2 = 5:95), para dar el compuesto de la Etapa 49.3 como un sólido blanco: M+H = 439.0; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.65 (s, 1H, NH-pirimidinilo), 8.35 (s, 1H, pirimidinilo), 7.23 (s, 1H, fenilo-OTBS), 7.17 (m, 2H, fenilo-OTBS), 6.50 (d, 8.0 Hz, 1H, fenilo-OTBS), 8.29/7.43 (d/d, 8.5 Hz, 4H, fenil-oxo), 6.28 (s, 1H, pirimidinilo), 0.96 (s, 9H, terbutil-Si), 0.19 (s, 6H, Me-Si); R_f (MeOH/CH_2Cl_2 = 5:95): 0.34; HPLC (Sistema 1): 8.87 minutos.

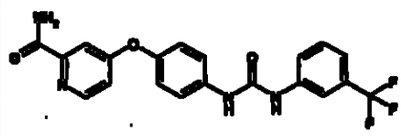
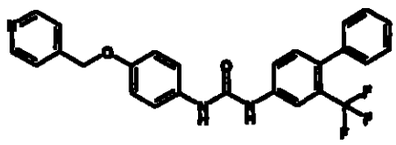
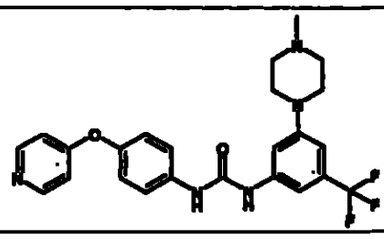
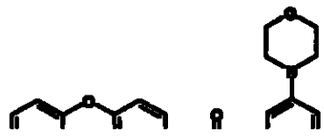
Etapa 49.4: 3-[6-(4-nitro-fenoxi)-pirimidin-4-ilamino]-fenol

La 4-cloro-6-(4-nitro-fenoxi)-pirimidina (1 gramo, 3.97 milimoles), 3-amino-fenol (456 miligramos, 4.175 milimoles), diisopropiletilamina (0.715 mililitros, 4.175 milimoles) disueltos en 2-propanol (17 mililitros) se agitan bajo reflujo. Después de 16 y de 22 horas, se agrega la misma cantidad de 3-aminofenol y diisopropiletilamina a la mezcla de reacción. Después de 42 horas, el solvente se evapora bajo presión reducida, y la mezcla de reacción se pasa por cromatografía por evaporación (gel de sílice, 4.5 x 26 centímetros, MeOH/CH_2Cl_2 = 5:95), para dar el compuesto de la Eta-

pa 49.4 como un sólido blanco: M+H = 325.1; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.59/9.37 (s/s, 2H, NH-pirimidinilo/OH), 8.35 (s, 1H, pirimidinilo), 8.27/7.43 (d/d, 9.5 Hz/9.5 Hz, 2H/2H, fenilo-NO_2), 7.12 (s, 1H, fenilo-OH), 7.09 (t, 8.5 Hz, 1H, fenilo-OH), 6.94/6.44 (d/d, 8.5 Hz/8.5 Hz, 2H, fenilo-OH), 6.31 (s, 1H, pirimidinilo); R_f ($MeOH/CH_2Cl_2$ = 1:9): 0.58; HPLC (Sistema 1): 5.43 minutos.

Los siguientes compuestos se sintetizan de acuerdo con el procedimiento de la síntesis del compuesto del Ejemplo 1 (Tabla 5).

Tabla 5:

Ej.	Estructura	Datos Analíticos
50		M+H = 417.0; R_f (AcOEt/hexano = 2:1): 0.21; Anal.: C: 57.11 (57.70) %, H: 3.61 (3.63) %, N: 13.43 (13.46) %.
51		M+H = 464.0; R_f (AcOEt/hexano = 2:1): 0.13; Anal.: C: 66.50 (67.38) %, H: 4.59 (4.35) %, N: 8.64 (9.07) %.
52		M+H = 472.0; R_f (CH_2Cl_2/MeOH = 4:1): 0.41.
53		M+H = 479.0; R_f (CH_2Cl_2/MeOH = 95:5): 0.12; HPLC (Sistema 1): 5.01 minutos.

El material de partida de 4-(piridin-4-ilmetoxi)-fenilamina (Etapa 51.1) para la síntesis de los compuestos de los Ejemplos 51 y 54, se genera a partir de 4-(4-nitro-fenoximetil)-piridina mediante hidrogenación en la presencia de Raney-Ni en EtOH a 40°C durante 3 horas: M+H = 201.0; R_f (CH_2Cl_2/acetona = 85:15): 0.17.

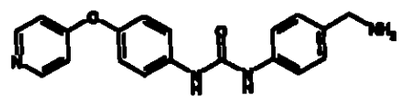
4-(4-nitro-fenoximetil)-piridina:

Se agrega 4-hidroximetil-piridina (2.23 gramos, 20 milimoles) a una suspensión de KOH (1.32 gramos, 20 milimoles) y Aliquat 336 (0.937 mililitros). Después de agitar durante 5 minutos a temperatura ambiente, se agrega 1-l-cloro-4-nitro-benceno (2.68 gramos, 16.7 milimoles). La mezcla de reacción resultante se agita adicionalmente a temperatura ambiente durante 5 minutos, y luego a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtra sobre gel de sílice (15 gramos), se concentra bajo presión reducida, y se pasa por

cromatografía por evaporación (gel de sílice, 3 x 50 centímetros, acetona/CH_2Cl_2 = 5:95 15:85) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo: M+H = 231.0; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.58 (d, 6.5 Hz, 2H, pirimidinilo), 8.22 (d, 8.5 Hz, 2H, fenilo-NO_2), 7.44 (d, 6.5 Hz, pirimidinilo), 7.21 (d, 8.5 Hz, 2H, fenilo-NO_2), 5.34 (s, 2H, CH_2); R_f (acetona/CH_2Cl_2 = 15:85): 0.32; HPLC (Sistema 1): 3.40 minutos.

Las 3-trifluorometil-anilinas sustituidas para la síntesis de los compuestos de los Ejemplos 52 y 53 se preparan a partir del 1-bromo-3-nitro-5-trifluorometil-benceno, mediante sustitución nucleofílica del bromo por la amina correspondiente, y la subsecuente hidrogenación de la función nitro hasta la amina por medio de Raney-Ni.

Ejemplo 55: 1-(4-aminometil-fenil)-3-[4-(piridin-4-iloxi)-fenil]-urea



El benciléster del ácido 4-{3-[4-(piridin-4-iloxi)-fenil]-ureido}-bencil)-carbámico (Etapa 55.1) (0.1 gramos, 0.213 milimoles) disuelto en EtOH/THF (2:1, 6 mililitros) se hidrogena en la presencia de Pd/C (Engelhard 4505, 100 miligramos) durante 5 horas. Después de filtrar el catalizador, la solución de la reacción se concentra bajo presión reducida, y se pasa por cromatografía por evaporación (gel

de sílice, 2.5 x 46 centímetros, CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 concentrado = 9:1:0.01 85:15:0.1), para dar el compuesto del Ejemplo 55 como un sólido blanco: M+H = 335.0; R_f (CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 concentrado = 85:15:0.1): 0.15; HPLC (Sistema 1): 5.74 minutos.

Etapa 55:1 Benciléster del ácido 4-{3-[4-(piridin-4-iloxi)-fenil]-ureido}-bencil)-carbámico

El compuesto se sintetiza en analogía a la preparación del compuesto del Ejemplo 1, empezando a partir del benciléster del ácido (4-amino-bencil)-carbámico (Etapa 55.2): M+H = 469.1; R_f (CH_2Cl_2/MeOH = 85:15): 0.26; HPLC (Sistema 1): 4.85 minutos.

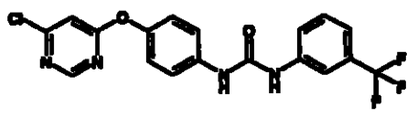
Etapa 55.2: Benciléster del ácido (4-amino-bencil)-carbámico

Después de agitar el terbutiléster del ácido [4-(benciloxicarbonilamino-metil)-fenil]-carbámico (Etapa 55.3) (1.06 gramos, 2.97 milimoles) en TFA/H_2O (95:5, 10 mililitros), el solvente se evapora al vacío. El residuo se recupera en $NaHCO_3$ (20 mililitros), y se extrae con AcOEt (20 mililitros). La fasé orgánica se seca ($MgSO_4$), se concentra bajo presión reducida, y se pasa por cromatografía por evaporación (gel de sílice, 4.5 x 52 centímetros, MeOH/$CH_{2z}Cl_2$ = 5:95), para dar el compuesto de la Etapa 55.2 como un sólido incoloro: M+H = 257.1; R_f (CH_2Cl_2/MeOH = 95:5): 0.67; HPLC (Sistema 1): 3.62 minutos.

Etapa 55.3: Terbutiléster del ácido [4-(benciloxicarbonilamino-metil)-fenil]-carbámico

A una solución de 4-(aminometil)-1-N-Boc-anilina (1 gramo, 4.5 milimoles) disuelta en CH_2Cl_2 (10 mililitros), se le agregan trietilamina (0.626 mililitros, 4.5 milimoles) y benciléster del ácido clorofórmico (0.698 mililitros, 4.95 milimoles), la solución de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se recupera en CH_2Cl_2 (10 mililitros), y se lava con una solución concentrada de $NaHCO_3$ (20 mililitros) y H_2o (20 mililitros). La fase acuosa se lava con CH_2Cl_2 (20 mililitros). Las fases orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4), se concentran bajo presión reducida, y se pasan por cromatografía por evaporación, gel de sílice, 3.5 x 60 centímetros, AcOEt/hexano = 1:4), para dar el compuesto de la Etapa 55.3 como un sólido blanco: M+H = 355.1; R_f (AcOEt/hexano = 1:4): 0.15; HPLC (Sistema 1): 6.53 minutos.

Ejemplo 56: 1-[4-(6-cloro-pirimidin-4-iloxi)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea



Después de agitar el isocianato de 3-trifluorometil-fenilo (412 miligramos, 2.2 milimoles), 4-(6-cloro-pirimidin-4-iloxi)-anilina (Etapa 56.1; 0.25 gramos, 1.1 milimoles), y piridina (0.18 mililitros) durante la noche, la solución de la reacción se concentra bajo presión reducida, y se pasa por cromatografía por evaporación (gel de sílice, 2.5 x 17 centímetros; acetona/CH_2Cl_2 = 5:95 1:9), para dar

el compuesto del Ejemplo 56 como un material sólido blanco: M+H = 408.9/410.9; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.07 (s, 1H, NH), 8.89 (s, 1H, NH), 8.63 (d, 2.0 Hz, 1H, piridinilo), 8.01 (s, 1H, 3-CF_3-fenilo), 7.57 (d/amplia, 8.0 Hz, 1H, CF_3-fenilo), 7.52 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 7.50 (m, 1H, 3-CF_3-fenilo), 7.32 (d, 2.0 Hz, 1H, piridinilo), 7.29 (d/amplia, 8.0 Hz, 1H, CF_3-fenilo), 7.15 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), (d, 6.5 Hz, 2, piridinilo); R_f (acetona/CH_2Cl_2 = 1:9): 0.54; p.f. 187.4-189.7°C.

Etapa 56.1: 4-(6-cloro-pirimidin-4-iloxi)-anilina

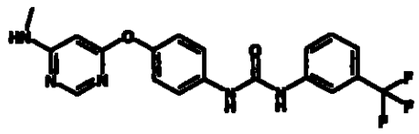
La 4-cloro-6-(4-nitro-fenoxi)-pirimidina (Etapa 56.2; 3.6 gramos, 14.3 milimoles) disuelta en MeOH (250 mililitros) se hidrogena en la presencia de Raney-Ni (3 gramos) a 40°C durante 3 días. La solución de la reacción se filtra, se concentra bajo presión reducida, y se cristaliza a partir de AcOEt/hexano, para dar el compuesto de la Etapa 56.1: M+H = 222/224; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.62 (s, 1H, piperidinilo), 7.13 (s, 1H, piperidinilo), 6.83 (d, 9 Hz, 2H, fenilo), 6.56 (d, 9 Hz, 2H, fenilo), 5.12 (s, 2H, NH_2); p.f. = 135.5-138.1°C.

Etapa 56.2: 4-cloro-6-(4-nitro-fenoxi)-pirimidina

El 4-nitrofenol (2.8 gramos, 20.1 milimoles), 2,4-dicloro-piridimina (3 gramos, 20.1 milimoles), NaOH (0.8 gramos, 20.1 milimoles) disueltos en H_2O/acetona (80 mililitros; 1:1), se agitan a 60-65°C durante 1 hora. La solución de la reacción se concentra bajo presión reducida, y se pasa por cromatografía por evaporación (gel

de sílice, 4.5 x 22 centímetros, AcOEt/hexano = 1:4), para dar el compuesto de la Etapa 56.2 como un material sólido blanco: M+H = 252/254; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.67 (s, 1H, piperidinilo), 8.34 (d, 9 HZ, 2H, fenilo), 7.58 (d, 9 Hz, 2H, fenilo), 7.53 (s, 1H, piperidinilo); R_f (AcOEt/hexano = 1:1): 0.16; p.f. 125.4-126.6°C.

Ejemplo 57: 1-[4-(6-metilamino-pirimidin-4-iloxi)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea

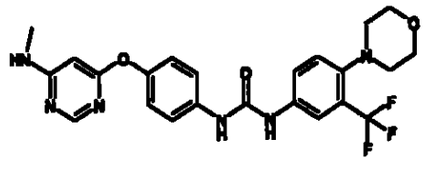
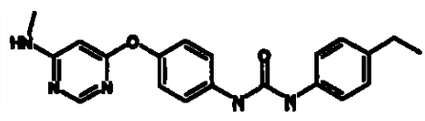


La 1-[4-(6-cloro-pirimidin-4-iloxi)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea (Ejemplo 56) (42.7 miligramos, 0.1 milimoles) se disuelve en metilamina (30 por ciento en EtOH, 1 mililitro) en un tubo sellable, y se calienta bajo Ar durante 10 minutos a 50°C. Después de evaporar el solvente, el producto se purifica mediante cromatografía de capa delgada de preparación (placas de 220 x 20 centímetros, acetona/CH_2Cl_2 = 3:7), para dar el compuesto del título como un sólido blanco: M+H = 404.1; ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.22 (s, 1H, piridinilo), 7.84 (s/amplia, 1H, NH), 7.62 (s, 1H, 3-CF_3-fenilo), 7.52 (d, 8.0 Hz, 1H, CD_3-fenilo), 7.35 (t, 8.0 Hz, 1H, 3-CF_3-fenilo), 7.28 (m, 3H, CF_3-fenilo/oxo-fenil-amina), 6.97 (d, 9.5 Hz, 2H, oxo-fenil-amina), 5.62 (d/amplia, 2, piridinilo), 5.44 (s/amplia, 1H, NH), 2.89 (s/amplia, CH_3-N); R_f (acetona/CH_2Cl_2 = 3:7): 0.36.

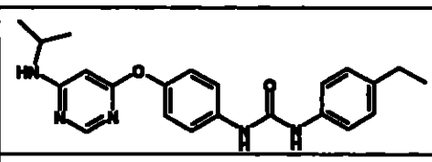
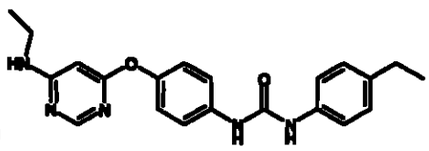
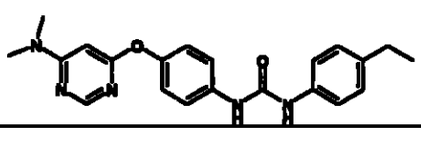
Los siguientes compuestos se sintetizan en analogía a la

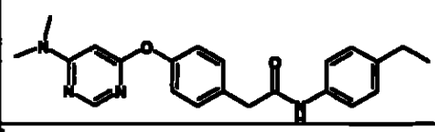
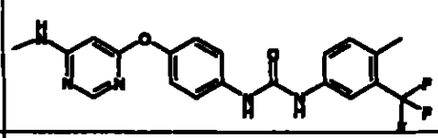
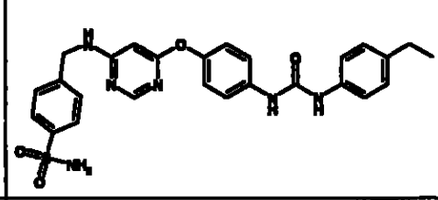
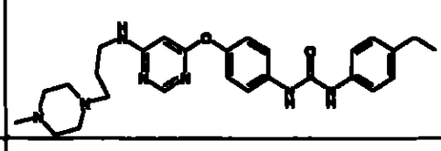
preparación del compuesto del Ejemplo 56, agitando el cloruro correspondiente y la amina en un rango de temperatura de entre 20°C y 80°C, durante un período de tiempo de entre 10 minutos hasta varias horas. Las estructuras y los datos analíticos de los compuestos se dan en la Tabla 6.

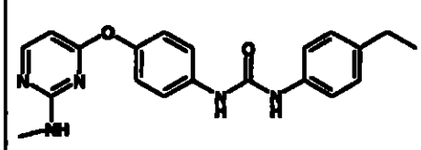
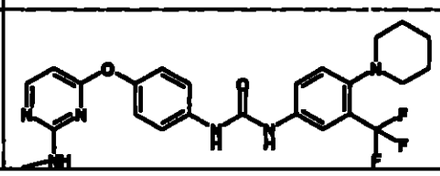
Tabla 6:

Ej.	Estructura	Datos Analíticos
58		M+H = 489.1; R_f (CH_2Cl_2/acetona = 7:3): 0.12; ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.21 (s, 1H, pirimidinilo), 7.71 (s/amplia, 1H, urea), 7.53 (d, 8.0 Hz, 1H, arilo), 7.51 (s, 1H, arilo), 7.42 (s/amplia, 1H, urea), 7.25 (m, 3H, arilo), 6.98 (d, 9.0 Hz, 2H, amino-fenil-oxilo), 5.67 (s, 1H, pirimidinilo), 5.36 (m/amplia, 1H, NH-Me), 3.78 (m, 4H, morfolinilo), 2.91 (d/amplia, 3H, NH-Me), 2.84 (m, 4H, morfolinilo).
59		M+H = 364.0; R_f (CH_2Cl_2/MeOH = 95:5): 0.16;

+63
162

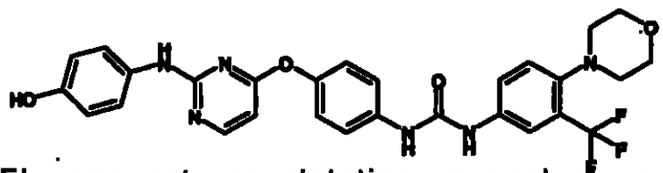
60		M+H = 392.0; R_f (CH_2Cl_2/MeOH = 95:5): 0.21; HPLC (Sistema 1): 5.52 minutos.
61		M+H = 378.0; R_f (CH_2Cl_2/MeOH = 95:5): 0.16; HPLC (Sistema 1): 5.26 min; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.69/8.34 (s/s, 2H, urea), 8.10 (s/amplia, 1H, pirimidinilo), 7.44/7.33/7.09/7.03 (d/d/d/d, 8.5 Hz, 8H, arilo), 7.00 (s/amplia, 1H, NH), 5.65 (s/amplia, 1H, pirimidinilo), 3.25 (s/amplia, 2H, CH_2), 2.54 (qu, 8.0 Hz, 2H, CH_2), 1.16/1.09 (t/t, 8.0 Hz, CH_3).
62		M+H = 378.0; R_f (CH_2Cl_2/MeOH = 95:5): 0.29; HPLC (Sistema 1): 5.33 minutos.
63		M+H = 378.0; R_f (hexano/AcOEt = 2:3):

66		M+H = 377.1; R_f (hexano/AcOEt = 2:3): 0.20; HPLC (Sistema 1): 5.22 minutos.
67		R_f (CH_2Cl_2/acetona = 7:3): 0.19; p.f. = 202-203°C (descomposición).
68		M+H = 518.9; R_f (CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 conc.= 9:1:0.01): 0.31; HPLC (Sistema 1): 5.32 minutos.
69		M+H = 490.1; R_f (CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 conc.=9:1:0.01): 0.17; HPLC (Sistema 1): 4.24 minutos.
70		M+H = 477.0; R_f (CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 conc.=

72		M+H = 364.1; R_f (hexano/AcOEt = 1:1): 0.12; HPLC (Sistema 1): 5.18 minutos; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.66/8.54 (s/s, 2H, urea), 8.12 (s/amplia, 1H, pirimidinilo), 7.47/7.33/7.09/7.09 (d/d/d/d, 8.5 Hz, 8H, arilo), 7.03 (s/amplia, 1H, NH), 6.08 (s/amplia, 1H, pirimidinilo), 2.70 (s/amplia, 3H, Me-NH), 2.55 (qu, 8.0 Hz, 2H, CH_2), 1.13 (t, 8.0 HZ, CH_3).
73		M+H = 487.0; R_f (AcOEt/hexano = 2:1): 0.45; HPLC (Sistema 1): 6.44 minutos.

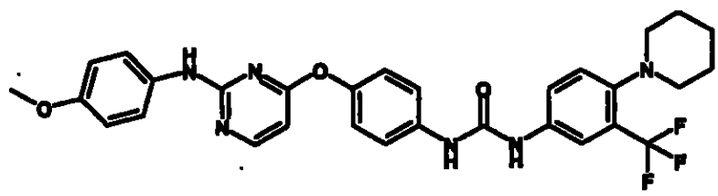
La 4-piperidin-1-il-3-trifluorometil-fenilamina (Etapa 73.1) para la síntesis del compuesto del Ejemplo 74, se sintetiza de acuerdo con la preparación del compuesto de la Etapa 38.1: M+H = 245.1; R_f (AcOEt/hexano = 1:5): 0.11.

Ejemplo 74: 1-{4-[2-(4-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-3-(4-morfolin-4-il-3-trifluorometil-fenil)-urea



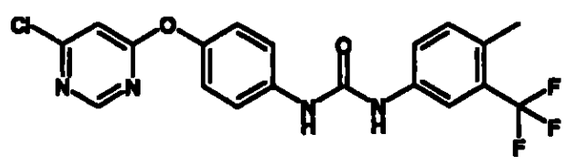
El compuesto se sintetiza en analogía a la preparación del compuesto del Ejemplo 22: M+H = 566.8; R_f(CH_2Cl_2/MeOH): 0.21, HPLC (Sistema 1): 5.59 minutos.

Ejemplo 75: 1-{4-[2-(4-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-3-(4-piperidin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-urea



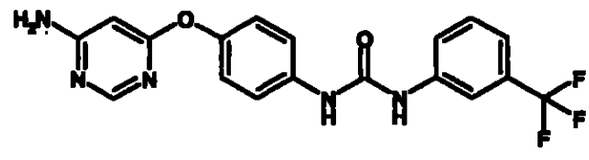
El compuesto se sintetiza en analogía a la preparación del compuesto del Ejemplo 22: M+H = 578.9; R_f(hexano/AcOEt = 1:1); 0.26; HPLC: 6.44 min (Sistema 1).

Ejemplo 76: 1-[4-(6-cloro-pirimidin-4-iloxi)-fenil]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-urea



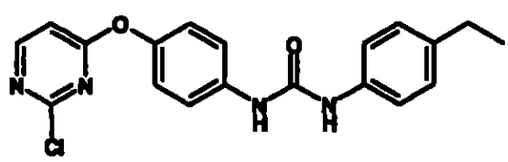
El compuesto del título se sintetiza en analogía a la preparación del compuesto del Ejemplo 48, empezando a partir del compuesto de la Etapa 56.1: M+H = 423.1.1/M+18 = 440.1; R_f(CH_2Cl_2/acetona = 9:1); 0.42; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.93/8.80 (s/s, 2H, urea), 7.91 (d, 2 Hz, 1H, pirimidinilo), 7.51 (d, 9.5 Hz, 2H, fenilo), 7.47 (d, 8.0 Hz, 1H, fenilo-CF_3), 7.29 (d, 8 Hz, 1H, fenilo-CF_3), 7.27 (s, 1H, fenilo-CF_3), 7.13 (d, 9.5 Hz, 2H, fenilo), 4.08 (m, 1H, pirimidinilo), 2.63 (s/amplia, 3H, CH_3); p.f. = 183.0-184.5°C.

Ejemplo 77: 1-[4-(6-amino-pirimidin-4-iloxi)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea



El compuesto del Ejemplo 56 (50 miligramos, 0.122 milimoles) se disuelve en 2 mililitros de EtOH y 2 mililitros de NH_3 (25 por ciento acuoso), y se agita a 80°C en un tubo sellado durante 13 horas. Después de evaporar el solvente bajo presión reducida, el producto se aísla mediante cromatografía de capa delgada (dos placas de 20 x 20 centímetros, MeOH al 10 por ciento en CH_2Cl_2): M+H = 390.0; R_f (CH_2Cl_2/MeOH = 9:1): 0.15; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.07/8.87 (s/s, 2H, urea), 7.98 (s/amplia, 1H, pirimidinilo), 7.56 (d, 8.0 Hz, H, fenilo-CF_3), 7.47 (d, 8.0 Hz, 1H, fenilo-CF_3), 7.49 (d, 8.5 Hz, 2H, fenilo), 7.46 (s, 1H, fenilo-CF_3), 7.27 (d, 8.0 Hz, 1H, fenilo-CF_3), 7.04 (d, 8.5 Hz, 2H, fenilo), 6.77 (s/amplia, 2H, NH_2), 5.64 (s/amplia, 1H, pirimidinilo).

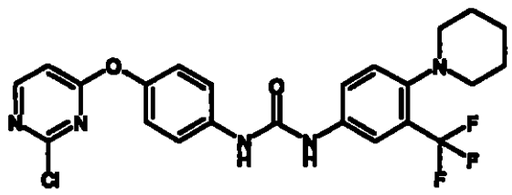
Ejemplo 78: 1-[4-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-fenil]-3-(4-etil-fenil)-urea



El compuesto del título se sintetiza en analogía a la preparación del compuesto del Ejemplo 56:M+H = 369.0/371.0; R_f(hexano/AcOEt = 1:1): 0.31; Anal.: C:62.20% (61.88%), H: 4.85% (4.65%), N: 14.73% (15.19%).

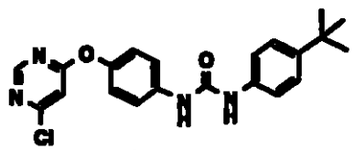
Ejemplo 79: 1-[4-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-fenil]-3-(4-

piperidin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-urea



El compuesto del título se sintetiza en analogía a la preparación del compuesto del Ejemplo 56: M+H = 491.9/493.9; R_f (hexano/AcOEt = 1:1): 0.38; Anal.: C: 55.67% (56.16%), H: 4.32% (4.30%), N: 13.62% (14.24%).

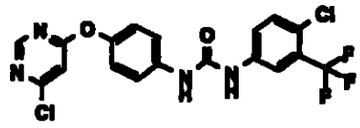
Ejemplo 80: N-(4-(6-cloropirimidin-4-il-oxi)-fenil)-N'-(4-terbutilfenil)-urea



A una solución de 4-(6-cloro-pirimidin-4-il-oxi)-anilina (Etapa 21.1; 3.77 gramos, 15 milimoles) en tetrahidrofurano (55 mililitros) bajo una atmósfera de N_2, se le agrega isocianato de 4-terbutilfenilo (5.26 gramos, 30 milimoles) disuelto en tetrahidrofurano (5 mililitros). Durante la agitación durante 1 hora a temperatura ambiente, se forma una suspensión. Luego la mezcla se vuelve a disolver en AcOEt y una solución de $NaHCO_3$ en agua, se separa la capa acuosa, y se extrae dos veces con AcOEt. Las fases orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan (Na_2SO_4), y se concentran al

vacio. La agitación del sólido resultante en Et_2O finalmente produce el compuesto del título: p.f.: 111-112°C; ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 8.75 (s, HN), 8.65 (s, 1H), 8.62 (s, HN), 7.51 (d, 2H), 7.36 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 1.27 (Me_3C).

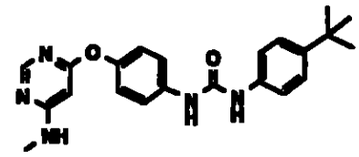
Ejemplo 81: N-(4-(6-cloropirimidin-4-il-oxi)-fenil)-N'-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-urea



A una solución de 4-(6-cloro-pirimidin-4-il-oxi)-anilina (Etapa 21.1; 3.77 gramos, 15 milimoles) en tetrahidrofurano (40 mililitros) bajo una atmósfera de N_2, se le agrega isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo (4.98 gramos, 22.5 milimoles) disuelto en tetrahidrofurano (20 mililitros). Después de 1 hora a temperatura ambiente, la solución se diluye con AcOEt y $NaHCO_3$ en agua, la capa acuosa se separa y se extrae dos veces con AcOEt. Las fases orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan (Na_2SO_4), y se concentran al vacio. La agitación del sólido resultante en Et_2O finalmente produce el compuesto del título: p.f.: 180-181°C; ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 9.22 (s, HN), 8.97 (s, HN), 8.65 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (d, 2H); Anal.: CHNClFO.

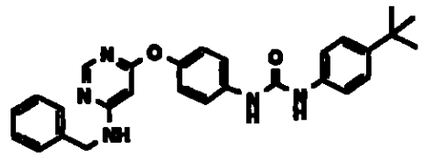
Ejemplo 82: N-(4-(4-metilaminopirimidin-6-il-oxi)-fenil)-N'-(4-

terbutilfenil)-urea



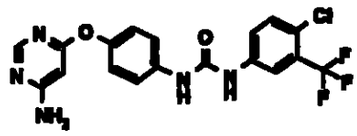
Bajo una atmósfera de N_2, una solución de N-(4-(4-cloropirimidin-6-il-oxi)-fenil)-N'-(4-terbutilfenil)-urea (319 miligramos, 0.80 milimoles) en metilamina/etanol (8.03M; 5 mililitros) se agita durante 50 minutos a 40°C. Luego la mezcla de reacción se concentra al vacío, el residuo se vuelve a disolver en agua y AcOEt, la capa acuosa se separa y se extrae dos veces con AcOEt. Las fases orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan (Na_2SO_4), y se concentran al vacío después de agregar 2 gramos de SiO_2. El polvo resultante se pone encima de una columna de SiO_2, y se eluye con AcOEt/hexano, 9:1, produciendo el compuesto del título: p.f.: 245-246°C; ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 8.7 (s, HN), 8.6 (s, HN), 8.13 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.78 (s, HN), 5.79 (s, 1H), 2.83 (MeN), 1.30 (Me_3C).

Ejemplo 83: N-(4-(4-benciliaminopirimidin-6-il-oxi)-fenil)-N'-(4-terbutilfenil)-urea



Bajo una atmósfera de N_2, una suspensión de N-(4-(4-cloropirimidin-6-il-oxi)-fenil)-N'-(4-terbutilfenil)-urea (397 miligramos, 1.00 milimoles) y bencilamina (327 M) en isopropanol (3 mililitros), se agita durante 21 horas a 70°C. Luego la mezcla de reacción se concentra al vacío, el residuo se vuelve a disolver en una solución saturada de $NaHCO_3$ y en AcOEt, la capa acuosa se separa y se extrae dos veces con AcOEt. Las fases orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan (Na_2SO_4), y se concentran. El producto crudo se disuelve en CH_2Cl_2, y después de la adición de SiO_2, se concentran nuevamente. El polvo resultante se pone encima de una columna de SiO_2 y se eluye con AcOEt/hexano, 3:1, produciendo el compuesto del título: p.f. 118-120°C; ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 8.73 (s, HN), 8.62 (s, HN), 8.13 (s, 1H), 7.84 (s, HN), 7.46 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.28 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.03 (d, 2H), 5.78 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 1.26 (Me_3C).

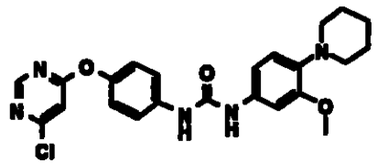
Ejemplo 84: N-(4-(4-aminopirimidin-6-il-oxi)-fenil)-N'-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-urea



En un tubo sellado bajo una atmósfera de N_2, la N-(4-(4-coropirimidin-6-il-oxi)-fenil)-N'-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-urea (443 miligramos, 1.00 milimoles), y NH_3 acuoso al 25 por ciento (2 mililitros) en etanol (2 mililitros) se agitan durante 22 horas a 80°C.

Luego la mezcla de reacción se diluye con agua y AcOEt, la capa acuosa se separa y se extrae tres veces con AcOEt. Las fases orgánicas se lavan con tres porciones de agua y salmuera, se secan (Na_2SO_4), y se concentran. La cromatografía en columna (SiO_2; CH_2Cl_2/MeOH 9:1) produce el compuesto del título: p.f.: 197-198°C; ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 9.20 (s, HN), 8.93 (s, HN), 8.12 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.82 (s, H_2N), 5.67 (s, 1H).

Ejemplo 85: N-(4-(4-cloropirimidin-6-il-oxi)-fenil)-N'-(3-metoxi-4-piperidin-1-il-fenil)-urea



Una solución de trifosgeno (1.4 gramos, 4.7 milimoles) en CH_2Cl_2 (95 mililitros) bajo una atmósfera de N_2, se enfría mediante un baño de hielo. Luego se agrega por goteo 3-metoxi-4-piperidin-1-il-fenilamina (Etapa 85:1; 2.95 gramos, 14.3 milimoles) y NEt_3 (2.0 mililitros, 14.3 milimoles) en CH_2Cl_2 (48 mililitros), y la suspensión resultante se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente. Luego se agrega por goteo una solución de 4-(6-cloro-pirimidin-4-il-oxi)-anilina (Etapa 21.1; 3.17 gramos, 14.3 milimoles) y NEt_3 (2.0 mililí-

tros, 14.3 milimoles) en CH_2Cl_2 (48 mililitros), mediante lo cual se forma una solución castaña, la cual se agita durante 4.5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agrega a una solución saturada de $NaHCO_3$ (0.3 litros), y se extrae con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4), y se concentra. El producto crudo se disuelve en AcOEt/metanol, luego se agrega SiO_2, y el solvente se evapora al vacío. El polvo resultante se pone encima de una columna de cromatografía (SiO_2; AcOEt/hexano 4:1), y el compuesto del título se eluye con AcOEt/hexano, 4:1: p.f.: 175°C; ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 8.68 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.13 (m, 3H), 6.85 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.82 (m, 4H), 1.60 (m, 4H), 1.49 (m, 2H).

Los materiales de partida se preparan como sigue:

Etapa 85.1: 3-metoxi-4-piperidin-4-il-fenilamina

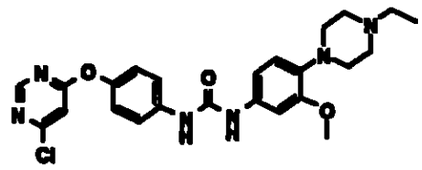
La 1-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-piperidina (Etapa 85.2; 4.0 gramos, 17 milimoles) en etanol/tetrahidrofurano, 5:1 (90 mililitros) se hidrogena en la presencia de Pd/C al 10 por ciento ("Engelhard 4505"; 0.4 gramos). Luego el catalizador se filtra, y el filtrado se concentra, produciendo el compuesto del título: ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 6.58 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 6.04 (dd, 1H), 4.66 (s, H_2N), 3.65 (s, H_3CO), 2.70 (m, 4H), 1.56 (m, 4H), 1.43 (m, 2H).

Etapa 85.2: 1-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-piperidina

El 2-bromo-5-nitroanisol (5.0 gramos, 21.5 milimoles) y

piperidina (8.5 mililitros) se agitan durante 5 horas a 105°C bajo una atmósfera de N_2. Se agrega agua (80 mililitros), y la mezcla se extrae dos veces con CH_2Cl_2 (80 mililitros, 2 veces). Las fases orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan (Na_2SO_4), y se concentran. El producto crudo se disuelve en AcOEt, luego se agrega SiO_2, y el solvente se evapora al vacío. El polvo resultante se pone encima de una columna de cromatografía (SiO_2; AcOEt/hexano, 9:1), y el compuesto del título se eluye con hexano/AcOEt 9:1 4:1: MS: $[M+1]^+$ = 237; R_f = 0.2 (AcOEt/hexano 9:1).

Ejemplo 86: N-(4-(6-cloropirimidin-4-il-oxi)-fenil)-N'-(4-(4-etil-piperazin-1-il)-3-metoxi-fenil)-urea



El compuesto del título se prepara a partir de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-3-metoxi-fenilamina (Etapa 86.1; 3.99 gramos, 16.5 milimoles) y 4-(6-cloro-pirimidin-4-il-oxi)-anilina (Etapa 21.1; 3.67 gramos, 16.5 milimoles), de una manera análoga al Ejemplo 85: p.f.: 170-171°C; ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 8.67 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.12 (d, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.86 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.33 (q,

2H), 0.98 (t, H_3C); Anal.: CHNCl.

Los materiales de partida se preparan como sigue:

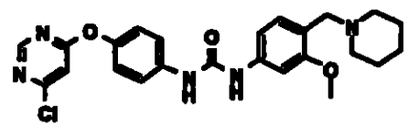
Etapa 86.1: 4-(4-etil-piperazin-1-il)-3-metoxi-fenilamina

La 1-etil-4-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-piperazina (Etapa 86.2; 2.89 gramos, 11 milimoles) en etanol/tetrahidrofurano, 5:1 (70 mililitros), se hidrogena en la presencia de Pd/C al 10 por ciento ("Engelhard 4505"; 0.3 gramos). Luego el catalizador se filtra, y el filtrado se concentra, produciendo el compuesto del título: ^{1}H-RMN (CD_3OD): 6.79 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 3.80 (s, H_3CO), 2.97 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 2.52 (q, 2H), 1.14 (t, H_3C).

Etapa 86.2: 1-etil-4-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-piperazina

El 2-bromo-5-nitroanisol (4.7 gramos, 20 milimoles) y N-etil-piperazina (10.3 mililitros) se agitan durante 13 horas a 110°C bajo una atmósfera de N_2. Se agrega agua (80 mililitros), y la mezcla se extrae dos veces con CH_2Cl_2 (80 mililitros, 2 veces). Las fases orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan (Na_2SO_4), y se concentran. La cromatografía en columna (SiO_2: CH_2Cl_2/MeOH 19:1 9:1) da el compuesto del título: p.f. 84-85°C.

Ejemplo 87: N-(4-(4-cloropirimidin-6-il-oxi)-fenil)-N'-(3-metoxi-4-(piperidin-1-ilmetil)-fenil)-urea



El compuesto del título se prepara a partir de 3-metoxi-4-(piperidin-1-ilmetil)-fenilamina (Etapa 87.1), y 4-(6-cloro-pirimidin-4-il-oxi)-anilina (Etapa 21.1), de una manera análoga al Ejemplo 85: MS: $[M+1]^+$ = 468.

Los materiales de partida se preparan como sigue:

Etapa 87.1: 3-metoxi-4-(piperidin-1-ilmetil)-fenilamina

La hidrogenación de la 1-(2-metoxi-4-nitrobencil)-piperidina (Etapa 87.2) en tetrahidrofurano con níquel de Raney como catalizador, proporciona el compuesto del título: MS: $[M+1]^+$ = 221.

Etapa 97.2: 1-(2-metoxi-4-nitro-bencil)-piperidina

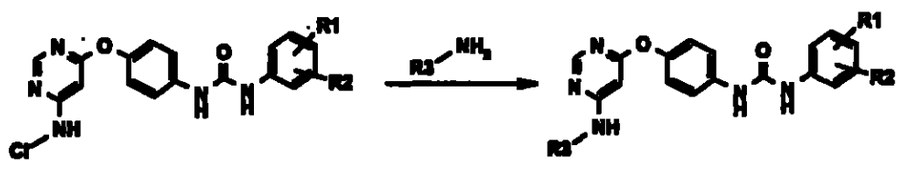
Se disuelve (2-metoxi-4-nitro-fenil)-piperidin-1-il-metanona (Etapa 87.3; 200 miligramos, 0.76 milimoles) en tetrahidrofurano (8 mililitros) a -20°C. Luego se agregó DIBAH (1M en tetrahidrofurano; 2.3 mililitros). Después de 90 minutos a -20°C, se agrega otra porción de DIBAH (0.8 mililitros), y se continúa la agitación durante 2 horas. Entonces la mezcla de reacción se hidroliza con agua (30 mililitros) y una solución saturada de tartrato de sodio y potasio (25 mililitros), y se extrae tres veces con AcOEt. Las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4), y se concentran. El producto crudo se disuelve en AcOEt, se agrega luego SiO_2, y se evapora el solvente al vacío. El polvo resultante se pone encima de una columna de cromatografía (SiO_2; AcOEt), y el compuesto del título se eluye con AcOEt: ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 7.83 (dd, 1H), 7.73

(d, 1H), 7.60 (d, 1H), 3.91 (s, H_3CO), 3.49 (s, 2H), 2.36 (m, 4H), 1.52 (m, 4H), 1.39 (m, 2H).

Etapa 87.3: (2-metoxi-4-nitro-fenil)-piperidin-1-il-metanona

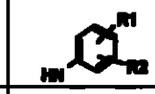
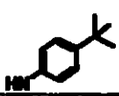
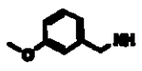
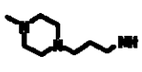
A una suspensión helada de ácido 2-metoxi-4-nitro-benzoico (5.915 gramos, 30 milimoles) en acetonitrilo (50 mililitros) y CH_2Cl_2 (40 mililitros) bajo una atmósfera de N_2, se le agregan TPTU (8.912 gramos, 30 milimoles) y NEt_3 (8.36 mililitros, 60 milimoles). Después de agitar durante 40 minutos, se agrega piperidina (3.26 mililitros, 33 milimoles), y la mezcla de reacción se calienta lentamente a temperatura ambiente. Después de 16 horas, se agregan AcOEt (0.5 litros), agua (0.4 litros), y una solución saturada de $NaHCO_3$ (0.2 litros), se separa la fase acuosa y se extrae tres veces con AcOEt. Las capas orgánicas se lavan con una solución de ácido cítrico al 10 por ciento, agua y salmuera, se secan (Na_2SO_4), y se concentran. La cristalización a partir de AcOEt/hexano produce el compuesto del título: p.f.: 104°C; ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 7.88 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 3.93 (s, H_3C), 3.7-3.5 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 1.64-1.5 (m, 4H), 1.42 (m, 2H).

Ejemplo 88: Los siguientes compuestos se pueden preparar de una manera análoga a los procedimientos descritos (Tabla 7):

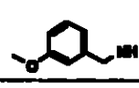
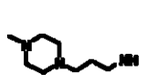
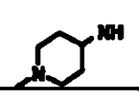
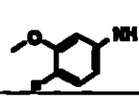
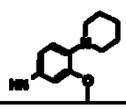


~~179~~
178

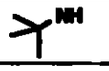
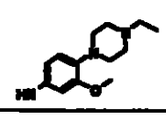
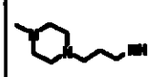
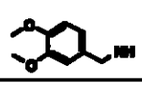
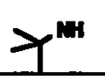
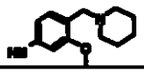
Tabla 7:

			Condiciones de reacción	p.f. [°C]	MS $[M+1]^+$	Anal.
a)			EtOH 20 h, ta	153-156	406	
b)			limpio 20h, ta	184-185	420	
c)			NH_3 25% en H_2O; dioxano; 12h, 80°C	117-118	378	
d)			limpio 2h, 40°C	107-108	498	
e)			isopropanol 12h, 60°C	96-97	518	
						

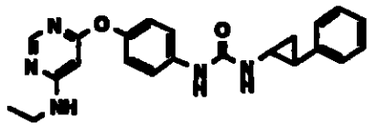
180
179

j)			EtOH 20h, ta	154-156	452	
k)			limpio 20h, ta	220-221	466	
l)			isopropanol 17h, 60°C	178-179	544	
m)			isopropanol 4h, 60°C	92-93	564	
n)			isopropanol 24h, 80°C	126-128	521	
o)			isopropanol 26h, 85°C	152-154	548	
p)		NH	EtOH 90 min, 50°C	191-192	449	CHN

~~181~~
180

t)			5h ta	191-192	475	CHN
u)						
v)		NH	EtOH 1h, ta	178-180	478	
w)			EtOH 11h, ta		492	
x)			isopropanol 19h, 50°C		604	
y)			isopropanol 15h, 70°C	189-190	614	CHN
z)						
aa)		NH				
ab)			EtOH, NaI		477	

Ejemplo 89: (±)-*trans*-N-(4-(4-etilaminopirimidin-6-il-oxi)-fenil)-N'-(2-fenilciclopropil)-urea (método A)



A una solución de 4-(4-etilaminopirimidin-6-il-oxi)-anilina (Etapa 89.1; 271 miligramos, 1.177 milimoles) en tetrahidrofurano (5 mililitros) bajo una atmósfera de N_2, se le agrega isocianato de trans-2-fenil-ciclopropilo (188 miligramos, 1.18 milimoles; Aldrich). Luego la solución se agita durante 8 horas, mientras que se forma un precipitado. La filtración y el lavado con tetrahidrofurano y éter producen el compuesto del título: p.f.: 205-206°C; ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 8.50 (s, HN), 8.1 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.15 (m, 3H),

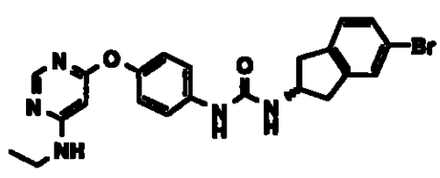
7.01 (d, 2H), 6.67 (s, HN), 5.67 (s, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.17 (m, 2H), 1.09 (t, 3H); Anal.: CHN.

Los materiales de partida se preparan como sigue:

Etapa 89.1: 4-(4-etilaminopirimidin-6-il-oxi)-anilina

Una suspensión de 4-(6-cloro-pirimidin-4-il-oxi)-anilina (Etapa 21.1; 5.0 gramos, 22.6 milimoles) en etilamina disuelta en etanol (aproximadamente 35 por ciento; 5 mililitros) bajo una atmósfera de N_2, se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Luego la solución castaña resultante se diluye con agua y AcOEt, la capa acuosa se separa y se extrae dos veces con AcOEt. Las fases orgánicas se lavan con tres porciones de agua y salmuera, se secan (Na_2SO_4), y se concentran. La recristalización a partir de AcOEt en ebullición da el compuesto del título: p.f. 143-145°C; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 8.24 (s, 1H), 7.24 (s, HN), 6.91 (d, 2H), 6.69 (d, 2H), 5.63 (s, 1H), 4.97 (s, H_2N), 3.25 (m, 2H), 1.25 (t, 3H). Se puede aislar más producto a partir del filtrado de la recristalización mediante cromatografía en columna (SiO_2; AcOEt AcOEt/EtOH 19:1).

Ejemplo 90: N-(4-(4-etilaminopirimidin-6-il-oxi)-fenil)-N'[(R)-5-bromo-indan-2-il]-urea (método B)



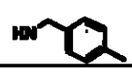
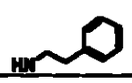
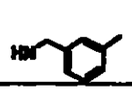
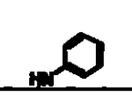
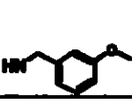
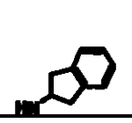
Una solución de trifosgeno (117 miligramos, 0.393 milimoles) en CH_2Cl_2 (12 mililitros) bajo una atmósfera de N_2, se enfría con un baño de hielo. Se agrega por goteo una solución de [(R)-5-bromo-indan-2-il-amina (250 miligramos, 1.178 milimoles; para la preparación, ver *Adv. Synth. Catal. 2001*, 343, 461) y NEt_3 (164 microlitros; 1.177 milimoles) en CH_2Cl_2 (10 mililitros), el embudo de goteó se enjuaga con CH_2Cl_2 (2 mililitros), y la suspensión resultante se agita durante 60 minutos a temperatura ambiente. Luego se agrega por goteo una solución de 4-(4-etilaminopirimidin-6-il-oxi)-anilina (258 miligramos, 1.12 milimoles) y NEt_3 (164 microlitros; 1.177 milimoles) en CH_2Cl_2 (10 mililitros), y el embudo de goteo se enjuaga con CH_2Cl_2 (2 mililitros). Se forma una solución castaña, la cual se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Luego se agrega SiO_2 a la mezcla resultante. Después de la concentración al vacío, el polvo se pone encima de una columna de MPLC (Sio_2). La elución con SiO_2/AcOEt, 4:1 AcOEt, la concentración parcial, y la filtración del material cristalizado, producen el compuesto del título: p.f. 247°C; ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 8.33 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 6.43 (d, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.2 (m, 4H), 2.75 (ABxd, 2H), 1.07 (t, 3H); Anal.: CHNBr.

Ejemplo 91: Los siguientes compuestos se pueden preparar de una manera análoga a los procedimientos descritos (Tabla 8):

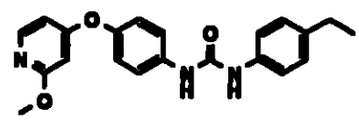


ó

Tabla 8:

	R HN	Condiciones de reacción	p.f. [°C]	MS $[M+1]^+$	Anal.
a)		A: THF; 16h, ta	230-232	378	CHN
b)		A: THF; 16h, ta	222	378	CHN
c)		A: THF; 6h, ta	226-227	378	CHN
d)		A: THF; 16h, ta	209-210	350	CHN
e)		A: THF; 8h, ta	224	394	
f)		B: CH_2Cl_2, Et_3N	241	390	CHN

Ejemplo 92: N-(4-(2-metoxipiridin-4-il-oxi)-fenil)-N'-(4-etil-fenil)-urea



El compuesto del título se prepara a partir de 4-(4-amino-fenoxi)-2-metoxi-piridina (Etapa 92.1; 91 miligramos, 0.42 milimoles) e isocianato de 4-etilfenilo (124 microlitros, 0.84 milimoles), de una manera análoga al Ejemplo 89: p.f.: 196°C; Anal.: CHN.

Los materiales de partida se preparan como sigue:

Etapa 92.1: 4-(4-amino-fenoxi)-2-metoxi-piridina

La hidrogenación de la 2-metoxi-4-(4-nitro-fenoxi)-piridina (Etapa 92.2; 0.12 gramos, 0.5 milimoles) en AcOEt (10 mililitros) en

la presencia de níquel de Raney (20 miligramos) proporciona, después de la filtración y de la concentración del filtrado, el compuesto del título: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 7.97 (d, 1H), 6.86 (d, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.48 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.89 (s, H_3CO), 3.70 (s, H_2N).

Etapa 92.2: 2-metoxi-4-(4-nitro-fenoxi)-piridina (A) y 1-metil-4-(4-nitro-fenoxi)-1H-piridin-2-ona (B)

En un tubo sellado bajo una atmósfera de N_2, la 4-(4-nitro-fenoxi)-1H-piridin-2-ona (Etapa 92.3; 800 miligramos, 3.45 milimoles), Ag_2CO_3 (552 miligramos, 2.0 milimoles), yoduro de metilo (474 microlitros, 7.6 milimoles), y acetonitrilo (70 mililitros) se agitan durante 16 horas a 60°C. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite, el filtrado se concentra y se pasa por cromatografía (SiO_2; AcOEt) produciendo el (A) seguido por el (B): ^{1}H-RMN (DMSO-d_6) (A): 8.32 (d, 2H), 8.18 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.49 (s, 2H), 3.86 (s, H_3CO); (B): 8.30 (d, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 6.15 (d, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.40 (s, H_3CO).

Etapa 92.3: 4-(4-nitro-fenoxi)-1H-piridin-2-ona

Una suspensión de 2,4-dihidro-piridina (2.33 gramos, 21 milimoles), 4-fluoro-nitrobenceno (2.22 mililitros, 21 milimoles), y Cs_2CO_3 (10.2 gramos, 31.3 milimoles) en N-metil-pirrolidina (30 mililitros) se agita durante 3 horas a 100°C bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se vierte en agua, y el precipitado se filtra y se lava con agua. El sólido se disuelve en CH_2Cl_2/MeOH. Luego se

agrega SiO_2 (aproximadamente 20 gramos), y la mezcla se concentra al vacío. El polvo resultante se pone encima de una columna de SiO_2, y se eluye con tolueno/AcOEt 3:1 AcOEt AcOEt/EtOH 9:1, produciendo el compuesto del título: p.f.: 227-228°C; ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 11.60 (s, HN), 8.31 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 6.07 (dd, 1H), 5.67 (d, 1H).

Ejemplo 93: N-(4-(1-H-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il-oxi)-fenil)-N'-(4-terbutilfenil)-urea



El compuesto del título se prepara a partir de 3-(4-amino-fenoxi)-1H-piridin-6-ona (Etapa 93:1; 1.00 milimoles) e isocianato de 4-terbutilfenilo (346 microlitros, 2.0 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros) de una manera análoga al Ejemplo 89: p.f.: 234°C; Anal.: CHN.

Los materiales de partida se preparan como sigue:

Etapa 93.1: 3-(4-amino-fenoxi)-1H-piridin-6-ona

La hidrogenación de 3-(4-nitro-fenoxi)-1H-piridin-6-ona (Etapa 93.2; 464 miligramos, 2.0 milimoles) en DMEU (10 mililitros) en la presencia de níquel de Raney (100 miligramos) proporciona, después de la filtración y de la concentración del filtrado, el compuesto del título: ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 11.2 (s, HN), 7.25 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.68 (d, 2H), 6.51 (s, 2H), 6.35 (d, 1H), 4.87 (s, H_2N).

189
188

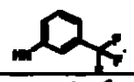
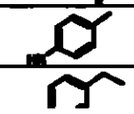
Etapa 93.2: 3-(4-nitro-fenoxi)-1H-piridin-6-ona

Una suspensión de 2,5-dihidro-piridina (4.65 gramos, 41.9 milimoles), 4-fluoro-nitrobenceno (2.22 mililitros, 21 milimoles), y Cs_2CO_3 (13.7 gramos, 41.9 milimoles) en N-metil-pirrolidina (60 mililitros) se agita durante 18 horas a 90°C bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluye con agua y AcOEt, la capa acuosa se separa y se extrae dos veces con AcOEt. Las fases orgánicas se lavan con una solución de $NaHCO_3$ y salmuera, se secan (Na_2SO_4), y se concentran parcialmente. De esta manera, se cristaliza el compuesto del título, y se puede filtrar y lavar con AcOEt: p.f.: 214-217°C; ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 11.6 (s, HN), 8.22 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 6.14 (d, 2H), 6.46 (d, 1H).

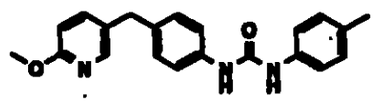
Ejemplo 94: Los siguientes compuestos se pueden preparar de una manera análoga a los procedimientos descritos (Tabla 9):



Tabla 9:

	R / HN	p.f. [°C]	MS [M+1]$^+$	Anal.
a)			390	
b)		257-260	336	

Ejemplo 95: N-(4-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-fenil)-N'-(4-metil-fenil)-urea



El compuesto del título se prepara a partir de 4-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-fenilamina (Etapa 95:1; 300 miligramos, 1.40 milimoles), e isocianato de 4-metilfenilo (0.35 mililitros, 2.8 milimoles) en tetrahidrofurano (11 mililitros) de una manera análoga al Ejemplo 89: ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 8.68 (s, 2 HN), 8.02 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 3.79 (2s, 5H), 2.21 (s, 3H).

Los materiales de partida se preparan como sigue:

Etapa 95.1: 4-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-fenilamina

El *Rac*-(6-metoxi-piridin-3-il)-(4-nitro-fenil)-metanol (Etapa 95.2; 5.4 gramos, 21 milimoles) en metanol (0.3 litros) se hidrogena con Pd/C al 10 por ciento ("Engelhard 4505"; aproximadamente 5 gramos) como catalizador durante 3 días bajo una presión de H_2 de

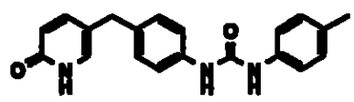
1 atmósfera. Luego se filtra el catalizador, el filtrado se concentra y se pasa por cromatografía (SiO_2; hexano/AcOEt 3:2 1:1) produciendo el compuesto del título: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 7.99 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.62 (d, 2H), 3.93 (s, H_3CO), 3.78 (s, 2H), 3.6 (sb, H_2N).

Etapa 95.2: ***Rac*-(6-metoxi-piridin-3-il)-(4-nitro-fenil)-metanol**

Una solución de n-butil-litio (1.6 M en hexano; 28 mililitros, 44.8 milimoles) en éter (40 mililitros) se enfría hasta -50°C en un recipiente seco bajo una atmósfera de N_2. Luego se agrega por goteo una solución de 5-bromo-2-metoxi-piridina (5.7 mililitros, 44 milimoles) en éter (48 mililitros), mediante lo cual se forma una suspensión amarillenta, y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora a -50°C. En un segundo recipiente, se prepara 4-nitro-benzaldehído (6.04 gramos, 40 milimoles) en tetrahidrofurano (60 mililitros) a -60°C. Luego la suspensión amarillenta de 5-litio-2-metoxi-piridina se transfiere mediante una cánula al segundo recipiente. Después de 30 minutos de agitación a -40°C, se agrega una mezcla de agua (20 mililitros) y una solución saturada de NH_4Cl (10 mililitros). La mezcla resultante se vierte en agua y AcOEt, la capa acuosa se separa y se extrae dos veces con AcOEt. Las fases orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan (Na_2SO_4), y se concentran. La cromatografía en columna (SiO_2; hexano/AcOEt 3:1 2:1) produce el compuesto del título: p.f.: 142°C; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 8.20 (d, 2H), 8.15 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.47 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.91 (d, 1H), 3.93 (s, H_3CO),

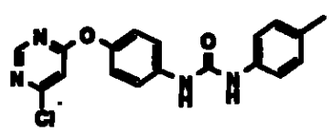
2.50 (s, HO).

Ejemplo 96: N-(4-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilmetil)-fenil]-N'-(4-metil-fenil)-urea



Una suspensión de N-(4-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-fenil)-N'-(4-metil-fenil)-urea (Ejemplo 95; 0.28 gramos, 0.81 milimoles) y yoduro de trimetilsililo (0.6 mililitros) en cloroformo (10 mililitros) se agita durante 16 horas a 60°C. Luego se agrega CH_2Cl_2 (4 mililitros), agua (10 mililitros), y una solución saturada de $NaHCO_3$ (5 mililitros), y la suspensión se agita vigorosamente. La filtración, el lavado con CH_2Cl_2 y agua, seguido por cromatografía en columna (SiO_2; AcOEt/MeOH 9:1 4:1 MeOH) produce el compuesto del título: ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 11.4 (s, HN), 8.52 (s, HN), 8.47 (s, HN), 7.33 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.24 (d, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.22 (s, 3H).

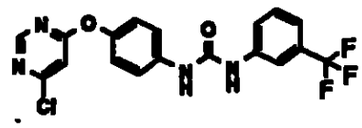
Ejemplo 97: 1-[4-(6-cloro-pirimidin-4-iloxi)-fenil]-3-p-tolil-urea



La 4-(6-cloro-pirimidin-4-iloxi)-fenilamina (331 miligra-

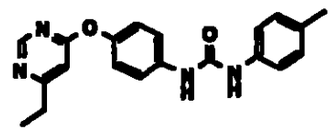
mos, 1.50 milimoles) se disuelve en dimetilformamida (3 mililitros) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Se agrega por goteo piridina (133.2 microlitros, 1.65 milimoles) seguida por la adición por goteo de isocianato de p-tolilo (221 microlitros, 1.80 milimoles). La reacción se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. El solvente se remueve al vacío, y el producto residual crudo se tritura con acetato de etilo/hexanos, 9:1, para dar el compuesto del título como un polvo blanco: p.f. = 217-219°C; $C_{18}H_{16}N_4O_2Cl$; M+ = 355.1; ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 8.78 (s, 1H, HN), 8.61 (s, 1H), 8.59 (s, 1H, HN), 7.52 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.17 (d 2H), 7.05 (d, 2H), 2.21 (s, 3H).

Ejemplo 98: 1-[4-(6-cloro-pirimidin-4-iloxi)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea



El compuesto del título se prepara en analogía al Ejemplo 97, y se purifica mediante cromatografía por evaporación (SiO_2, gradiente de hexanos/acetato de etilo, 7:3 a 4:6) para producir un polvo blanco; p.f. = 180-183°C; ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 9.15 (s, 1H, HN), 8.90 (s, 1H, HN), 8.81 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.59-7.40 (m, 3H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.16 (d, 2H).

Ejemplo 99: 1-[4-(6-etil-pirimidin-4-iloxi)fenil]-3-p-tolil-urea



La 1-[4-(6-cloro-pirimidin-4-iloxi)-fenil]-3-p-tolil-urea (Ejemplo 97; 106 miligramos, 0.3 milimoles) se disuelve en tetrahidrofurano (10 mililitros) bajo una atmósfera de argón, y se agrega CuCN (215 miligramos, 2.4 milimoles). Luego la mezcla se enfría a -78°C, y se agrega EtMgBr (1.8 mililitros de una solución 3M en tetrahidrofurano) por medio de una cánula. La mezcla de reacción se deja agitándose durante 30 minutos a -78°C, y luego se calienta a temperatura ambiente, dando como resultado una suspensión castaña. Se agita durante 30 minutos adicionales a temperatura ambiente, y luego se remueve el solvente al vacío. El producto residual crudo se vuelve a disolver en CH_2Cl_2/MeOH 1:1, y se purifica mediante cromatografía por evaporación (SiO_2, gradiente de hexanos/acetato de etilo, 1:1 a 3:7) para dar el compuesto del título, el cual se purifica adicionalmente mediante cromatografía de capa delgada de preparación (SiO_2, hexanos/AcOEt 3:7): p.f. = 160-162°C; $C_{20}H_{20}N_4O_2$: M^+ = 349.1; ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 9.55 (s, 1H, HN), 9.45 (s, 1H, HN), 8.64 (s, 1H), 7.55 (d, 2H); 7.40 (d, 2H), 7.10-7.06 (m, 4H), 6.92 (s, 1H), 2.70 (q, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.22 (t, 3H).

Los siguientes Ejemplos 100 a) - g) de la Tabla 10 se preparan en analogía al procedimiento del Ejemplo 99:

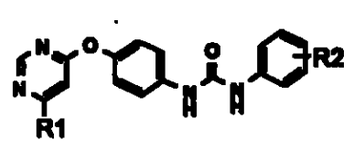
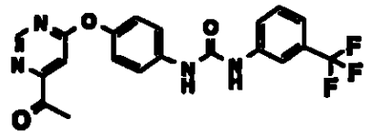


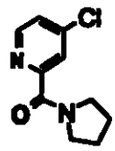
Tabla 10:

Ej.	R1	R2	^{1}H-RMN (DMSO-d_6):	p.f. [°C]	MS [M+1]$^+$
a)	isopropilo	4-Me	8.99 (s, 1H, HN); 8.70 (s, 1H, HN), 8.65 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.19-6.99 (m, 4H), 6.95 (s, 1H), 3.12-2.95 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.22 (d, 6H).	160-162	363.2
b)	Et	3-CF_3	9.26 (s, 1H, HN), 9.10 (s, 1H, HN), 8.63 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.55-7.50 (m, 3H), 7.31 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 6.95 (s, 1H), 2.72 (q, 2H), 1.21 (t, 3H).	140-142	402.9
c)	ciclohexilo	4-Me	8.75 (s, 1H, HN), 8.53 (s, 1H), 8.59 (s, 1H, HN), 7.48 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.19-7.00 (m, 4H), 6.91 (s, 1H), 2.69-2.63 (m, 1H), 1.93-1.75 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.52-1.45 (m, 2H), 1.36-1.32 (m, 1H).	179-181	403.1
d)	Me	4-Me	8.77 (s, 1H, HN), 8.63 (s, 1H, HN), 8.61 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.19-7.01 (m, 4H), 6.92 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).	180-182	335.1
e)	ciclohexilo	3-CF_3	9.24 (s, 1H, HN), 8.90 (s, 1H, HN), 8.64 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.55-7.41 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 2.65-6.61 (m, 1H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.49-1.44 (m, 2H), 1.36-1.32 (m, 1H).	149-151	457.2
f)	isopropilo	3-CF_3	9.24 (s, 1H, HN), 8.90 (s, 1H, HN), 8.65 (s, 1H), 8.02 (, s1H), 7.58 (d, 1H), 7.53-7.49 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.97 (s, 1H), 3.09-2.90 (m, 1H), 1.22 (d, 6H).	168-168	417.0
g)	Me	3-CF_3	9.20 (s, 1H, HN), 8.61 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.53-7.49 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 6.94 (s, 1H), 2.43 (s, 3H).	149-151	389.1

Ejemplo 101: 1-[4-(6-acetil-pirimidin-4-iloxi)-fenil]-3-(3-trifluorometilfenil)-urea

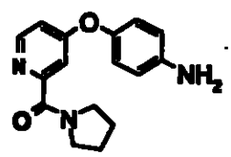


Etapa 101.1: (4-cloro-piridin-2-il)-pirrolidin-1-il-metanona



El metiléster del ácido 4-cloro-piridin-2-carboxílico (200 miligramos, 1.17 milimoles), y $MgCl_2$ (555 miligramos, 0.58 milimoles) se suspenden en tetrahidrofurano (5 mililitros) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 5 minutos, y luego se agrega pirrolidina (193 microlitros, 2.33 milimoles), y la mezcla se agita durante 15 minutos adicionales. Se procesa mediante la adición de una solución acuosa de HCl (1M, 1.2 mililitros) y extracción con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, y se secan sobre $MgSO_4$. Los volátiles se remueven bajo presión reducida, para dar el compuesto del título como un aceite amarillo: $C_{10}H_{11}ClN_2O$: M^+ = 211.3; ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 8.55 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 3.62-3.42 (m, 4H), 1.93-1.75 (m, 4H).

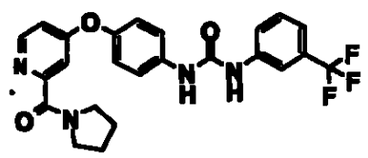
Etapa 101.2: [4-(4-amino-fenoxi)-piridin-2-il]pirrolidin-1-il-metanona



El 4-aminofenol (122 miligramos, 1.12 milimoles) se disuelve en dimetilformamida (3 mililitros), y se trata con terbutilato de

potasio (131 miligramos, 1.16 milimoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas para dar una suspensión castaña. Se agregan (4-cloro-piridin-2-il)-pirrolidin-1-il-metanona (Etapa 101.1; 236 miligramos, 1.12 milimoles) y K_2CO_3 (82 miligramos, 0.59 milimoles). Luego la mezcla de reacción se agita durante 12 horas a 80°C. Se deja enfriar a temperatura ambiente nuevamente, y el solvente se remueve al vacío. El aceite castaño residual se recupera en acetato de etilo y se lava con salmuera. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se concentra, y el producto residual crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación (SiO_2; gradiente de CH_2Cl_2/MeOH 99:1 a 92:8) para dar el compuesto del título como un sólido ligeramente castaño: $C_{18}H_{17}N_3O_2$: M^+ = 284.2.

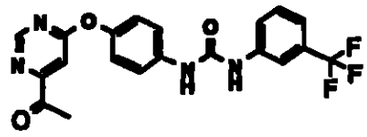
101.3: 1-{4-[2-pirrolidin-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-fenil}-3-p-tolil-urea



La [4-(4-amino-fenoxi)-piridin-2-il]pirrolidin-1-il-metanona (Etapa 101.2; 118 miligramos, 0.42 milimoles) se disuelve en dimetilformamida (3 mililitros), y se enfría en un baño de hielo. Se agregan piridina (37 microlitros, 0.46 milimoles) e isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo (70 microlitros, 0.50 milimoles), y la mezcla de reacción se deja llegar hasta la temperatura ambiente. Después de

30 minutos, se procesa mediante la remoción de todos los volátiles bajo presión reducida y purificación del producto residual crudo mediante cromatografía por evaporación (SiO_2; gradiente de CH_2Cl_2/MeOH 99:1 a 95:5) para dar el compuesto del título como un sólido ligeramente castaño: $C_{24}H_{21}F_3N_4O_3$: M^+ = 471.5; ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 9.09 (s, 1H, HN), 8.92 (s, 1H, HN), 8.42 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.61-7.42 (m, 4H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.49-3.39 (m, 2H), 1.87-1.72 (m, 4H).

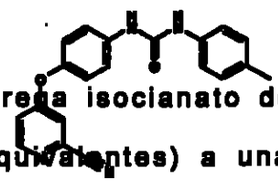
Etapa 101.4: 1-[4-(6-acetil-pirimidin-4-iloxi)-fenil]-3-(trifluorometil-fenil)-urea



La 1-{4-[2-pirrolidin-1-carbonil)-piridin-4-iloxi]-fenil}-3-p-tolil-urea (Etapa 101.3; 23 miligramos, 0.05 milimoles) se disuelve en tetrahidrofurano (200 microlitros), y se enfría a -78°C. Se agrega por goteo metil-litio (98 microlitros, 0.10 milimoles, de una solución 1.6M en dietiléter). La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a -78°C, y luego se deja llegar a la temperatura ambiente, y se agita durante 2 horas adicionales. Se procesa mediante la remoción de todos los volátiles al vacío, el residuo se recupera en acetato de etilo,

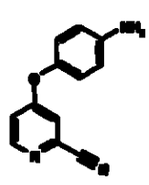
y se lava con salmuera, y después se purifica mediante cromatografía de capa delgada de preparación (SiO_2, hexanos/acetato de etilo, 7:3), para dar el compuesto del título como un sólido blanco: p.f. = 149-151°C; $C_{21}H_{16}F_3N_3O_3$: M^+ = 416.1; ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 9.36 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.58 (d, 3H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.15 (d, 2H), 2.16 (s, 3H).

Ejemplo 102: 1-[2-(2-ciano-piridin-4-iloxi)-fenil]-3-p-tolil-urea



Se agrega isocianato de p-tolilo (66.4 microlitros, 0.521 milimoles, 1.1 equivalentes) a una solución de 4-(4-amino-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo (100 miligramos, 0.473 milimoles) en tetrahidrofurano absoluto (1.45 mililitros), bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluye con 3 mililitros de una solución de hexano/CH_2Cl_2 (2/1), y se filtra a través de un embudo sinterizado de vidrio. El residuo se lava con la mezcla de solventes anteriormente mencionada, y se seca al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige: ES-MS: 345.0 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 9.04 minutos (Sistema 2); R_f (0.19 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10).

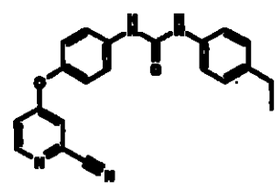
4-(4-amino-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo:



Se agrega 4-amino-fenol (2.54 gramos, 22.8 milimoles, 1.1 equivalentes) en una porción, a una suspensión de NaH (polvo de flujo libre al 60 por ciento humedecido con aceite, 1.25 gramos, 31.2 milimoles, 1.5 equivalentes) en dioxano absoluto (30 mililitros), bajo una atmósfera de argón. Cuando cesa el desprendimiento de hidrógeno, se agrega N-óxido de 4-nitro-piridina (3 gramos, 20.8 milimoles) en una porción. La mezcla oscuro resultante se calienta a 100°C (temperatura del baño de aceite) durante 22 horas, y luego se deja enfriar a temperatura ambiente. Se agrega Me_3SiCN (3.5 mililitros, 27.0 milimoles, 1.3 equivalentes). Después de 5 minutos, la mezcla de reacción se enfría con un baño de agua a 10°C y se agrega por goteo cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (2.5 mililitros, 27.0 milimoles, 1.3 equivalentes). La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente. Cuando la reacción llega a ser exotérmica, se aplica el baño de agua (10°C) durante unos cuantos minutos. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente, se agita durante 1 hora, se apaga mediante la adición de MeOH (30 mililitros), y se concentra al vacío. Después de la adición de CH_2Cl_2 al residuo, la suspensión resultante se filtra a través de un embudo sinterizado de vidrio (lavando con una cantidad copiosa del mismo solvente). El filtrado se concentra al vacío, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (200 gramos)

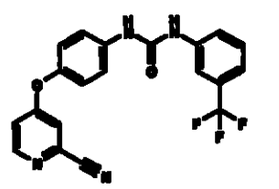
(CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10), para proporcionar el compuesto del título como un sólido castaño: ES-MS: 211.9 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 4.86 minutos (Sistema 2); R_f = 0.44 (CH_2Cl_2/Et_2O, 80/20).

Ejemplo 103: 1-[4-(2-ciano-piridin-4-iloxi)-fenil]-3-(4-etil-fenil)-urea



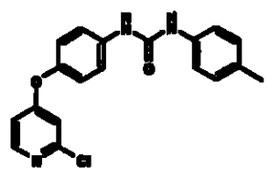
El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 102, pero utilizando isocianato de 4-etil-fenilo. Después de una agitación de 2.5 horas, la mezcla de reacción se concentra al vacío, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (18 gramos) (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10), para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige: ES-MS: 359.0 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 9.41 minutos (Sistema 2); R_f = 0.22 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10).

Ejemplo 104: 1-[4-(2-ciano-piridin-4-iloxi)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea



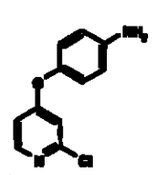
El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 102, pero utilizando isocianato de , , -trifluoro-m-tolilo. Después de una agitación de 3 horas, la mezcla de reacción se concentra al vacío, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (18.5 gramos) (CH_2Cl_2, luego CH_2Cl_2/MeOH, 99/1), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro: ES-MS: 398.9 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 9.54 minutos (Sistema 2); R_f = 0.067 (CH_2Cl_2/MeOH, 99/1).

Ejemplo 105: 1-[4-(2-cloro-piridin-4-iloxi)-fenil-3-p-tolil-urea



El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 102, pero utilizando 4-(2-cloro-piridin-4-iloxi)-fenilamina, y agitando la mezcla de reacción durante 3 horas. El compuesto del título se obtiene como un sólido blanco: ES-MS: 354.0 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 9.53 minutos (Sistema 2); R_f = 0.19 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10).

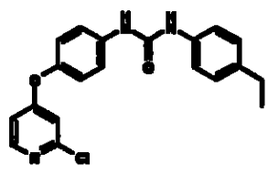
4-(2-cloro-piridin-4-iloxi)-fenilamina:



Se agrega 4-amino-fenol (1.05 gramos, 9.40 milimoles, 1.1 equivalentes) en una porción, a una suspensión de NaH (polvo de flujo libre al 60 por ciento humedecido con aceite, 0.513 gramos, 12.8 milimoles, 1.5 equivalentes) en dioxano absoluto (6.5 mililitros), bajo una atmósfera de argón. Cuando cesa el desprendimiento de hidrógeno, se agrega una solución de 2-cloro-4-nitropiridina (1.35 gramos, 8.54 milimoles) en dioxano (6 mililitros). La mezcla oscura resultante se calienta a 100°C (temperatura del baño de aceite) durante 70.5 horas, se deja enfriar a temperatura ambiente, se apaga mediante la adición de MeOH, y se concentra parcialmente al vacío. El residuo oleoso se disuelve en CH_2Cl_2/MeOH (80/20), y se filtra a través de un embudo sinterizado de vidrio que contiene gel de sílice (18 gramos), eluyendo con CH_2Cl_2/MeOH (90/10). El filtrado se concentra parcialmente al vacío, se diluye con CH_2Cl_2/MeOH (90/10), y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (70 gramos) (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10, luego 85/15). Una segunda purificación en cromatografía en columna proporciona el compuesto del título como un sólido amarillo: ES-MS: 221.1 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 6.56 minutos (Sistema 2); R_f = 0.27 (CH_2Cl_2/Et_2O, 80/20).

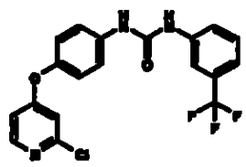
La 2-cloro-4-nitropiridina se prepara de acuerdo con un procedimiento de la literatura [M.A. Walters, J.J. Shay, Tetrahedron Letters, 36 (42), 7575-7578 (1995)], y se utiliza como un material crudo.

Ejemplo 106: 1-[4-(2-cloro-piridin-4-iloxi)-fenil]-3-(4-etil-fenil)-urea



El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 102, pero utilizando 4-(2-cloro-piridin-4-iloxi)-fenilamina (Ejemplo 105), e isocianato de 4-etil-fenilo. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas. El compuesto del título se obtiene como un sólido beige: ES-MS: 368.0 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 9.85 minutos (Sistema 2); R_f = 0.36 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10).

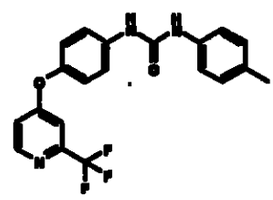
Ejemplo 107: 1-[4-(2-cloro-piridin-4-iloxi)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea



El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 102, pero utilizando 4-(2-cloro-piridin-4-iloxi)-fenilamina (Ejemplo 105) e isocianato de , , -trifluoro-m-tolilo. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas. El compuesto del título se obtiene como un sólido beige: ES-MS: 407.9 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R =

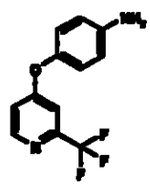
9.99 minutos (Sistema 2); R_f = 0.30 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10).

Ejemplo 108: 1-p-tolil-3-[4-(2-trifluorometil-piridin-4-iloxi)-fenil]-urea



El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 102, pero utilizando 4-(2-trifluorometil-piridin-4-iloxi)-fenilamina, y agitando la mezcla de reacción durante 4 horas. El compuesto del título se obtiene como un sólido blanco: ES-MS: 388.0 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 9.00 minutos (Sistema 2); R_f = 0.28 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10).

4-(2-trifluorometil-piridin-4-iloxi)-fenilamina:



Una suspensión de 4-(4-nitro-fenoxi)-2-trifluorometil-piridina (1.16 gramos, 4.08 milimoles) y níquel de Raney (0.4 gramos, en EtOH) en MeOH (70 mililitros) se agita a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de hidrógeno durante 7 horas. Luego se

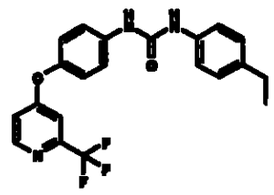
agrega níquel de Raney adicional (la punta de la espátula), y la mezcla de reacción se agita durante 17 horas. La mezcla se filtra a través de un cojín de Celite, y la torta del filtro se lava con una cantidad copiosa de MeOH. Después de remover los solventes al vacío, el residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (50 gramos) (CH_2Cl_2/Et_2O, 95:5), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco: ES-MS: 255.0 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 5.97 (Sistema 2); R_f = 0.40 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10).

4-(4-nitro-fenoxi)-2-trifluorometil-piridina:

Una mezcla de 2-trifluorometil-piridin-4-ol (0.675 gramos, 4.14 milimoles), 1-fluoro-4-nitro-benceno (0.54 mililitros, 4.97 milimoles, 1.2 equivalentes), y NaOH (0.203 gramos, 4.97 milimoles, 1.2 equivalentes) en dimetilformamida absoluta, se calienta a 100°C (temperatura del baño de aceite) durante 21.5 horas, bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se filtra a través de un embudo sinterizado de vidrio, y se concentra al vacío. El sólido amarillo residual se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (100 gramos) (CH_2Cl_2/hexano, 70/30), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco: ES-MS: 285.0 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 8.71 minutos (Sistema 2); R_f = 0.25 (CH_2Cl_2/hexano, 70/30).

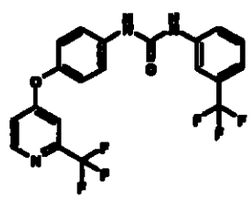
El 2-trifluorometil-piridin-4-ol se prepara de acuerdo con un procedimiento de tres pasos reportado [V. I. Tyvorskii, D. N. Bobrov; Chemistry of Heterocyclic Compounds, 33(8), 995-996 (1997)].

Ejemplo 109: 1-(4-etil-fenil)-3-[4-(2-trifluorometil-piridin-4-iloxi)-fenil]-urea



El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 102, pero utilizando 4-(2-trifluorometil-piridin-4-iloxi)-fenilamina (Ejemplo 108), e isocianato de 4-etil-fenilo. La mezcla de reacción se agita durante 4.5 horas. El compuesto del título se obtiene como un sólido blanco: ES-MS: 401.9 $(M+H)^+$; un solo pico en t_R = 9.33 (Sistema 2); R_f = 0.37 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10).

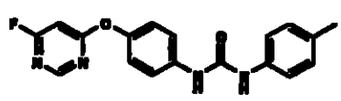
Ejemplo 110: 1-(3-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-trifluorometil-piridin-4-iloxi)-fenil]-urea



El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 102, pero utilizando 4-(2-trifluorometil-piridin-4-iloxi)-fenilamina (Ejemplo 108) e isocianato de , , -trifluoro-m-tolilo. La

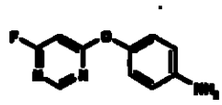
mezcla de reacción se agita durante 4 horas. EL compuesto del título se obtiene como un sólido blanco: ES-MS: 441.8 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 9.44 minutos (Sistema 2); R_f = 0.38 (CH_2Cl_2/Et_3O, 90/10).

Ejemplo 111: 1-[4-(6-fluoro-pirimidin-4-iloxi)-fenil]-3-p-tolil-urea



El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 102, pero utilizando 4-(6-fluoro-pirimidin-4-iloxi)-fenilamina, y agitando la mezcla de reacción durante 4 horas. El compuesto del título se obtiene como un sólido blanco: ES-MS: 339.0 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 8.20 minutos (Sistema 2); R_f = 0.18 (CH_2Cl_2/Et_3O, 90/10).

4-(6-fluoro-pirimidin-4-iloxi)-fenilamina:



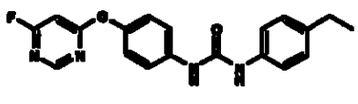
Se agrega 4-amino-fenol (0.135 gramos, 1.21 milimoles) en una porción, a una suspensión de NaH (polvo de flujo libre al 60 por ciento humedecido con aceite, 58.2 miligramos, 1.45 milimoles, 1.2 equivalentes) en dioxano absoluto (1.4 mililitros), bajo una at-

mósfera de argón. Cuando cesa el desprendimiento de hidrógeno, se agrega una solución de 4,6-difluoro-pirimidina (0.141 gramos, 1.21 milimoles) en dioxano (0.4 mililitros). La mezcla oscura resultante se agita durante 1.5 horas a temperatura ambiente, se apaga mediante la adición de MeOH (2 mililitros), y se concentra al vacío. Después de la adición de CH_2Cl_2, la suspensión resultante se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/Et_3O, 90/10, luego 85/15), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco: ES-MS: 204.0 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 4.96 minutos (Sistema 2); R_f = 0.30 (CH_2Cl_2/Et_3O, 85/15).

4,6-difluoro-pirimidina:

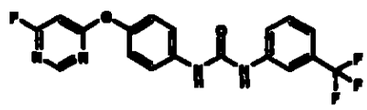
Una mezcla de 4,6-dicloro-pirimidina (5 gramos, 33.6 milimoles), fluoruro de potasio (6.3 gramos, 107 milimoles, 3.2 equivalentes), y bromuro de tetrabutilamonio (0.134 gramos, 0.403 milimoles, 0.012 equivalentes) en sulfolano (22.4 mililitros) se calienta a 180-190°C (temperatura del baño de aceite) durante 3.5 horas. La destilación de la mezcla de reacción proporciona el compuesto del título como un líquido incoloro: ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 8.62 (s, 1H), 6.65-6.55 (m, 1H); un solo pico en t_R = 3.5 minutos (Sistema 2).

Ejemplo 112: 1-(4-etil-fenil)-3-[4-(6-fluoro-pirimidin-4-iloxi)-fenil]-urea



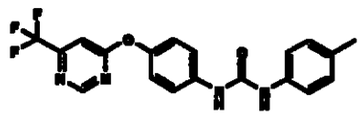
El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 102, pero utilizando 4-(6-fluoro-pirimidin-4-iloxi)-fenilamina (Ejemplo 111) e isocianato de 4-etil-fenilo. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas. El compuesto del título se obtiene como un sólido blanco: ES-MS: 353.0 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 8.61 minutos (Sistema 2); R_f = 0.14 (CH_2Cl_2/Et_3O, 90/10).

Ejemplo 113: 1-[4-(6-fluoro-pirimidin-4-iloxi)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea



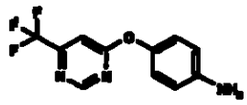
El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 102, pero utilizando 4-(6-fluoro-pirimidin-4-iloxi)-fenilamina (Ejemplo 111) e isocianato de , , -trifluoro-m-tolilo. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas. El compuesto del título se obtiene como un sólido blanco: ES-MS: 392.9 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 8.90 minutos (Sistema 2); R_f = 0.14 (CH_2Cl_2/Et_3O, 90/10).

Ejemplo 114: 1-p-tolil-3-[4-(6-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi)-fenil]-urea



El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 102, pero utilizando 4-(6-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi)-fenilamina, y agitando la mezcla de reacción durante 4 horas. El producto se recupera mediante filtración al vacío a través de un embudo sinterizado de vidrio, se lava con tetrahidrofurano, y se seca al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco: ES-MS: 389.0 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 9.38 minutos (Sistema 2).

4-(6-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi)-fenilamina:

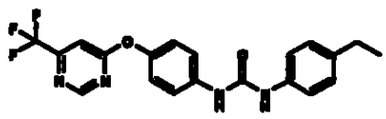


Se agrega 4-amino-fenol (1.2 gramos, 10.9 milimoles) en una porción, a una suspensión de NaH (polvo de flujo libre al 60 por ciento humedecido con aceite, 0.48 gramos, 12.0 milimoles, 1.1 equivalentes) en dioxano absoluto (18 mililitros), bajo una atmósfera de argón. Cuando cesa el desprendimiento de hidrógeno, se agrega una solución de 4-cloro-6-trifluorometil-pirimidina (2.0 gramos, 10.9 milimoles) en dioxano (2.0 mililitros). La mezcla oscura resultante se calienta a 60-65°C (temperatura del baño de aceite) durante 40 minutos, se deja enfriar a temperatura ambiente, se apaga mediante la adición de MeOH, y se concentra al vacío. El residuo se purifica dos

veces mediante cromatografía en columna de gel de sílice (200 gramos) (CH_2Cl_2/MeOH, 99/1, luego 98/2), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco: ES-MS: 256.0 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 6.35 minutos (Sistema 2); R_f = 0.33 (CH_2Cl_2/MeOH, 98/2).

La 4-cloro-6-trifluorometil-pirimidina se prepara de acuerdo con un procedimiento de la literatura (Kanne, David B.; Prisbylla, Michael P.: Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,714,438 A, 1998).

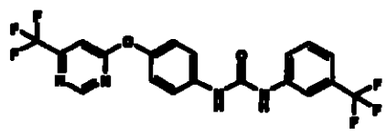
Ejemplo 115: 1-(4-etil-fenil)-3-[4-(6-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi)-fenil]-urea



El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 102, pero utilizando 4-(6-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi)-fenilamina (Ejemplo 114) e isocianato de 4-etil-fenilo. La mezcla de reacción se agita durante 2.5 horas. El compuesto del título se obtiene como un sólido blanco: ES-MS: 403.0 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 9.72 minutos (Sistema 2).

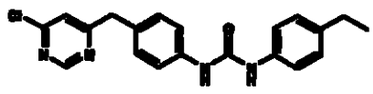
Ejemplo 116: 1-(3-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-trifluorometil-

pirimidin-4-iloxi)-fenil]-urea



El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 102, pero utilizando 4-(6-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi)-fenilamina (Ejemplo 114) e isocianato de , , -trifluoro-m-tolilo. La mezcla de reacción se agita durante 2.5 horas. El compuesto del título se obtiene como un sólido blanco: ES-MS: 442.9 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 9.83 minutos (Sistema 2).

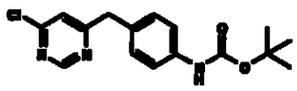
Ejemplo 117: 1-[4-(6-cloro-pirimidin-4-ilmetil)-fenil]-3-(4-etil-fenil)-urea



Una solución 4N de HCl en dioxano (1.2 mililitros, 4.96 milimoles, 30 equivalentes) se agrega a una solución de terbutiléster del ácido [4-(6-cloro-pirimidin-4-ilmetil)-fenil]-carbámico (50 miligramos, 0.156 milimoles) en CH_2Cl_2 (0.67 mililitros), bajo una atmósfera de argón. La suspensión blanca resultante se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, y se concentra al vacío para proporcionar 50.9 miligramos de la 4-(6-cloro-pirimidin-4-ilmetil)-fenilamina cruda como un sólido blanco. Se agregó DIEA (80 microlitros, 0.454 mili-

moles, 2 equivalentes) a una suspensión de 4-(6-cloro-pirimidin-4-ilmetil)-fenilamina cruda (50 miligramos, 0.227 milimoles) en tetrahidrofurano (0.4 mililitros), bajo una atmósfera de argón. Luego se agrega isocianato de 4-etil-fenilo (40 microlitros, 0.250 milimoles, 1.1 equivalentes). La solución amarilla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20 gramos) (CH_2Cl_2/MeOH, 98/2). Una segunda purificación proporciona el compuesto del título como un sólido blanco: ES-MS: 367.0 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 8.94 minutos (Sistema 2); R_f = 0.32 (CH_2Cl_2/MeOH, 95/5).

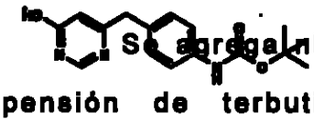
Terbutiléster del ácido [4-(6-cloro-pirimidin-4-ilmetil)-fenil]-carbámico



Se agregan en secuencia clorhidrato de trietilamina (0.93 gramos, 6.60 milimoles), N,N-dimetilanilina (0.8 mililitros, 6.60 milimoles), y $POCl_3$ (3.7 mililitros, 39.6 milimoles, 6 equivalentes) a una solución de terbutiléster del ácido [4-(6-hidroxi-pirimidin-4-ilmetil)-fenil]-carbámico (2.0 gramos, 6.60 milimoles) en CH_3CN (16.5 mililitros), a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de argón. La solución amarilla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se agrega a una mezcla agitada de H_2O/hielo (1/1, volumen/volumen; 80 mililitros, volumen total). El producto se extrae en

CH_2Cl_2 (200 mililitros, 2 veces). La fase orgánica se lava con una solución saturada acuosa de Na_2CO_3 (70 mililitros), se seca (Na_2SO_4), se filtra, y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (170 gramos) (CH_2Cl_2/Et_3O, 95/5, luego 90/10), para proporcionar el compuesto del título: ES-MS: 320.1 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 8.76 minutos (Sistema 2); R_f = 0.13 (CH_2Cl_2/Et_3O, 95/5).

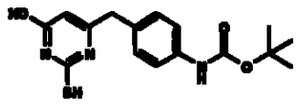
Terbutiléster del ácido [4-(6-hidroxi-pirimidin-4-ilmetil)-fenil]-carbámico



Se agrega níquel de Raney (6.0 gramos, en EtOH) a una suspensión de terbutiléster del ácido [4-(6-hidroxi-2-mercapto-pirimidin-4-ilmetil)-fenil]-carbámico (2.0 gramos, 5.99 milimoles) en MeOH (58 mililitros), bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 2 horas (el baño de aceite se calienta previamente a 90-95°C), se deja enfriar a temperatura ambiente, se filtra a través de un cojín de Celite, y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (160 gramos) (CH_2Cl_2/MeOH, 95/5, luego 90/10), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco: ES-MS: 302.1 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 6.54 minutos (Sistema 2); R_f = 0.34 (CH_2Cl_2/MeOH, 90/10).

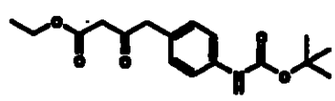
Terbutiléster del ácido [4-(6-hidroxi-2-mercapto-pirimidin-4-

ilmetil)-fenil]-carbámico



Una mezcla de etiléster del ácido 4-(4-terbutoxicarbonilamino-fenil)-3-oxo-butírico (10.5 gramos, 32.7 milimoles), tiourea (2.5 gramos, 32.7 milimoles), y terbutóxido de potasio (8.3 gramos, 71.9 milimoles, 2.2 equivalentes) en butan-1-ol (30 mililitros) se calienta a 50°C (temperatura del baño de aceite) durante 23 horas, bajo una atmósfera de argón. La suspensión amarilla resultante se diluye con butan-1-ol (30 mililitros), se neutraliza mediante la adición de HCl 1N (65 mililitros), se diluye con H_2O (20 mililitros), y se extrae con $CHCl_3$ (100 mililitros, 2 veces). La fase orgánica se seca (Na_2SO_4), se filtra (lavando la torta del filtro con una cantidad copiosa de $CHCl_3$), y se concentra al vacío. Después de la purificación con cromatografía en columna de gel de sílice (300 gramos) ($CHCl_3$/MeOH, 90/10), el producto se trata con CH_2Cl_2 (200 mililitros). La suspensión resultante se deja agitándose a temperatura ambiente durante 20 minutos, luego se diluye con hexano (200 mililitros), y se filtra a través de un embudo sinterizado de vidrio. El residuo blanco se lava con una mezcla (120 mililitros) de CH_2Cl_2/hexano (1/1, volumen/volumen), y se seca al vacío para proporcionar el compuesto del título: ES-MS: 334.0 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 7.04 minutos (Sistema 2); R_f = 0.34 (CH_2Cl_2/MeOH, 90/10).

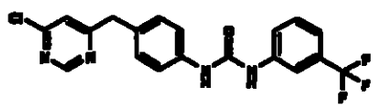
Etiléster del ácido 4-(4-terbutoxicarbonilamino-fenil)-3-oxo-butírico:



Una suspensión de etiléster del ácido 4-(4-nitro-fenil)-3-oxo-butírico (8.3 gramos, 33.0 milimoles), dicarbonato de diterbutilo (14.4 gramos, 66.0 milimoles, 2 equivalentes), y paladio (10 por ciento) sobre carbono (0.825 gramos) en EtOH (200 mililitros) y tetrahidrofurano (50 mililitros), se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de un cojín de Celite, y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (300 gramos) (CH_2Cl_2/AcOEt, 90/10), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco: ES-MS: 320.1 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 8.76 minutos (Sistema 2); R_f = 0.54 (CH_2Cl_2/AcOEt, 90/10).

El etiléster del ácido 4-(4-nitro-fenil)-3-oxo-butírico se puede preparar de acuerdo con los protocolos reportados [M. Ohkubo, A. Kuno, H. Sakai, Y. Sugiyama, H. Takasugi; Chem. Pharm. Bull. 42 (6), 1279-1285 (1994)].

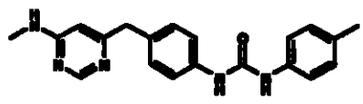
Ejemplo 118: 1-[4-(6-cloro-pirimidin-4-ilmetil)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea



- El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 117, pero utilizando isocianato de , , -trifluoro-m-tolilo, y agitando la mezcla de reacción durante 3.5 horas. Después de la purificación por cromatografía, el producto se lava repetidamente con pequeñas porciones de CH_2Cl_2, y se seca al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco: ES-MS: 406.9 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 8.84 minutos (Sistema 2); R_f = 0.29 (CH_2Cl_2/MeOH, 95/5).

Ejemplo 119: 1-[4-(6-metilamino-pirimidin-4-ilmetil)-fenil]-3-p-tolil-urea

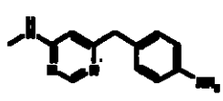
-



El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 102, pero utilizando (6(4-amino-bencil)-pirimidin-4-il]-metil-amina, y agitando la mezcla de reacción durante 6 horas. El compuesto del título se obtiene como un sólido blanco: ES-MS: 348.0 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 6.67 minutos (Sistema 2).

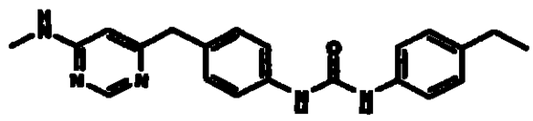
[6-(4-amino-bencil)-pirimidin-4-il]-metil-amina:

-



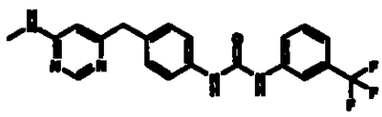
Una solución 4N de HCl en dioxano (11.7 mililitros, 46.9 milimoles, 30 equivalentes) se agrega a una solución de terbutiléster del ácido [4-(6-cloro-pirimidin-4-ilmetil)-fenil]-carbámico (Ejemplo 117) (0.50 gramos, 1.56 milimoles) en CH_2Cl_2 (6.7 mililitros), bajo una atmósfera de argón. La suspensión blanca resultante se agita a temperatura ambiente durante 6.5 horas. Se agrega una solución adicional de HCl 4N (1.1 mililitros, 4.6 milimoles, 3.0 equivalentes). La mezcla de reacción se deja agitándose durante 0.5 horas, y se concentra al vacío para proporcionar 0.467 gramos de la 4-(6-cloro-pirimidin-4-ilmetil)-fenilamina cruda como un sólido blanco. Se agrega una solución 8M de metilamina EtOH (5.1 mililitros, 40.0 milimoles, 30 equivalentes) a una solución de 4-(6-cloro-pirimidin-4-ilmetil)-fenilamina cruda (0.300 gramos, 1.37 milimoles) en EtOH (2.7 mililitros), bajo una atmósfera de argón. La mezcla se calienta a 50°C (temperatura del baño de aceite) durante 5 horas, se deja enfriar a temperatura ambiente, y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (48 gramos) (CH_2Cl_2/MeOH, 85/15), para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro: ES-MS: 215.0 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 3.03 minutos (Sistema 2); R_f = 0.49 (CH_2Cl_2/MeOH, 85/15).

Ejemplo 120: 1-(4-etil-fenil)-3[4-(6-metilamino-pirimidin-4-ilmetil)-fenil]-urea



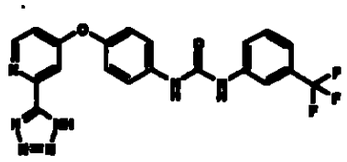
El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 102, pero utilizando [6-(4-amino-bencil)-pirimidin-4-il]-metil-amina (Ejemplo 119) e isocianato de 4-etil-fenilo. La mezcla de reacción se agita durante 6 horas. El compuesto del título se obtiene como un sólido blanco: ES-MS: 362.0 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 7.14 minutos (Sistema 2).

Ejemplo 121: 1-[4-(6-metilamino-pirimidin-4-ilmetil)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea



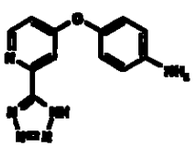
El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 102, pero utilizando [6-(4-amino-bencil)-pirimidin-4-il]-metil-amina (Ejemplo 119) e isocianato de , , -trifluoro-m-tolilo. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas. El compuesto del título se obtiene como un sólido blanco: ES-MS: 402.0 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 7.34 minutos (Sistema 2); R_f = 0.32 (CH_2Cl_2/MeOH, 90/10).

Ejemplo 122: 1-{4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-4-iloxi]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea



El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 102, pero utilizando 4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-4-iloxi]-fenilamina e isocianato de , , -trifluoro-m-tolilo. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas. El producto crudo se lava con una solución de CH_2Cl_2/MeOH (95/5), y se seca al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige: ES-MS: 441.9 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 7.93 minutos (Sistema 2); R_f = 0.36 (CH_2Cl_2/MeOH, 80/20).

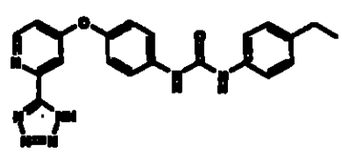
4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-4-iloxi]-fenilamina:



Una mezcla de 4-(4-amino-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo (Ejemplo 102) (2.6 gramos, 12.3 milimoles), azida de sodio (6.6 gramos, 102 milimoles, 8.3 equivalentes), y cloruro de amonio en dimetilformamida absoluta (180 mililitros), se calienta a 70°C durante 3.5 horas, bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se filtra a través de un embudo sinterizado de vidrio, y se concentra al vacío. El residuo se purifica me-

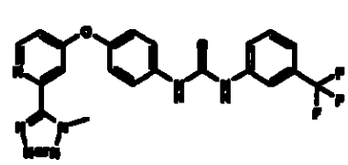
diante cromatografía en columna de gel de sílice (390 gramos) (CH_2Cl_2/MeOH, 80/20), para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige: ES-MS: 255.0 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 3.98 minutos (Sistema 2); R_f = 0.20 (CH_2Cl_2/MeOH, 75/25).

Ejemplo 123: 1-(4-etil-fenil)-3-{4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-4-iloxi]-fenil}-urea



El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 102, pero utilizando 4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-4-iloxi)-fenilamina (Ejemplo 122) e isocianato de 4-etil-fenilo. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas. El producto crudo se lava con una solución de CH_2Cl_2/MeOH (95/5), y se seca al vacío para proporcionar el compuesto el título como un sólido beige: ES-MS: 402.0 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 7.73 minutos (Sistema 2); R_f = 0.20 (CH_2Cl_2/MeOH, 80/20).

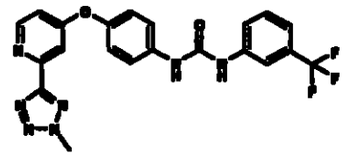
Ejemplo 124: 1-{4-[2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-piridin-4-iloxi]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea



223
222

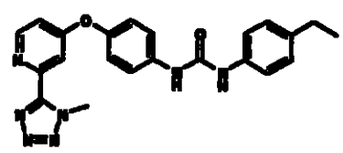
Se agrega yodometano (0.21 mililitros, 3.40 milimoles, 1.5 equivalentes) a una mezcla fría (0°C) de 1-{4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-4-iloxi]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea (Ejemplo 122) (1.0 gramos, 2.27 milimoles) y carbonato de potasio (0.94 gramos, 6.80 milimoles, 3.0 equivalentes) en dimetilformamida absoluta (5.8 mililitros), bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 2 horas, se deja calentar a temperatura ambiente, y se agita durante 20 horas adicionales. La suspensión castaña resultante se filtra y se concentra al vacío. Se agregan MeOH (10 mililitros) y dimetilformamida (0.5 mililitros) al residuo, y la suspensión resultante se filtra. El sólido blanco se lava con MeOH y se seca al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. El filtrado se concentra al vacío, y el residuo se purifica mediante MPLC (CH_3CN/H_2O/TFA), para proporcionar compuesto adicional como un sólido beige: ES-MS: 455.9 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 9.15 minutos (Sistema 2).

Ejemplo 125: 1-{4-[2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-piridin-4-iloxi]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea



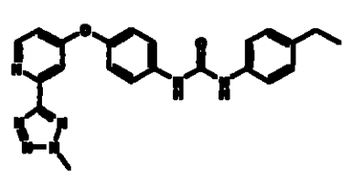
La purificación en MPLC del residuo obtenido a partir del filtrado concentrado del Ejemplo 124, proporciona el compuesto de título como un sólido beige: ES-MS: 455.9 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 8.24 minutos (Sistema 2)

Ejemplo 126: 1-(4-etil-fenil)-3-{4-[2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-piridin-4-iloxi]-fenil}-urea



El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 124, pero utilizando 1-(4-etil-fenil)-3-{4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-4-iloxi]-fenil}-urea (Ejemplo 123). El producto crudo se purifica mediante MPLC (CH_3CN/H_2O/TFA) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco: ES-MS: 416.0 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 8.97 minutos (Sistema 2).

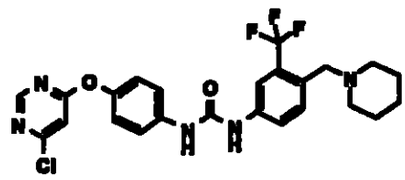
Ejemplo 127: 1-(4-etil-fenil)-3-{4-[2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-piridin-4-iloxi]-fenil}-urea



La purificación en MPLC del producto crudo del Ejemplo

126 proporciona el compuesto del título como un sólido blanco: ES-MS: 416.0 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 8.06 minutos (Sistema 2).

Ejemplo 128: N-(4-(4-cloropirimidin-6-il-oxi)-fenil)-N'-(3-trifluorometil-4-(piperidin-1-ilmetil)-fenil)-urea



El compuesto del título se prepara a partir de 3-trifluorometil-4-(piperidin-1-ilmetil)-fenilamina (Etapa 128.1) y 4-(6-cloro-pirimidin-4-il-oxi)-anilina (Etapa 21.1), de una manera análoga al Ejemplo 85: MS: $[M+H]^+$ = 505, ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 8.99 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.31 (sb, 4H), 1.49 (m, 4H), 1.39 (m, 2H).

Los materiales de partida se preparan como sigue:

Etapa 128.1: 3-trifluorometil-4-(piperidin-1-ilmetil)-fenilamina

A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-(4-piperidin-1-ilmetil-3-trifluorometil-fenil)-acetamida (Etapa 128.2; 1.427 gramos, 4.03 milimoles) en metanol en ebullición (42 mililitros), se le agregan por goteo 20 mililitros de una solución 1N de K_2CO_3 en agua. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se enfría a temperatura

ambiente, se concentra al vacío, y el residuo se vuelve a disolver en AcOEt y agua. La capa acuosa se separa y se extrae dos veces con AcOEt. Las fases orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan (Na_2SO_4), y se concentran para dar el compuesto del título: MS: $[M+H]^+$ = 259; ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 7.28 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 5.40 (s, H_2N), 3.32 (s, 2H), 2.27 (sb, 4H), 1.46 (m, 4H), 1.39 (m, 2H).

Etapa 128.2: 2,2,2-trifluoro-N-(4-piperidin-1-ilmetil-3-trifluorometil-fenil)-acetamida

A una solución de N-(4-bromometil-3-trifluorometil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (Etapa 128.3; 1.465 gramos, 4.19 milimoles) en acetonitrilo (35 mililitros) bajo una atmósfera de N_2, se le agrega piperidina (1.25 mililitros, 12.7 milimoles). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con agua, y se concentra parcialmente al vacío. El residuo acuoso se acidifica hasta un pH de 5 mediante la adición de HCl 0.1N, y se extrae tres veces con AcOEt. Las capas orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan (Na_2SO_4), y se concentran. La cromatografía en columna (SiO_2; hexano/AcOEt 3:2) da el compuesto del título: MS: $[M+H]^+$ = 355; ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 11.48 (s, HN), 8.02 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.32 (sb, 4H), 1.50 (m, 4H), 1.40 (m, 2H).

Etapa 128.3: 2-N-(4-bromometil-3-trifluorometil-fenil)-2,2,2-

trifluoro-acetamida

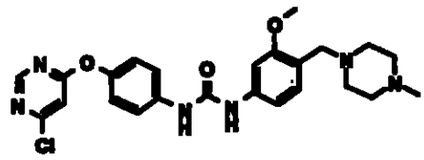
Bajo una atmósfera de N_2, una suspensión de N-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (Etapa 128.4; 5.21 gramos, 19.2 milimoles), N-bromosuccinimida (15 gramos, 84 milimoles), y azo-iso-butironitrilo (740 miligramos, 4.5 milimoles) en 430 mililitros de CCl_4, se calienta a 85°C durante 15 horas. La mezcla caliente se filtra, el sólido se lava con CCl_4, y se desecha. El filtrado se concentra, el residuo se vuelve a disolver en CH_2Cl_2 (0.7 litros), y se lava dos veces con una solución 0.5 M de $Na_2S_2O_3$ y salmuera. Las fases inorgánicas se extraen con dos porciones de CH_2Cl_2, las fases orgánicas se secan (Na_2SO_4) y se concentran. La cromatografía en columna (SiO_2; hexano/CH_2Cl_2 1:1) produce el compuesto del título: ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 11.59 (s, HN), 8.06 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 4.77 (s, 2H).

Etapa 128.4; N-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida

A una solución helada de benzotrifluoruro de 5-amino-2-metilo (3.77 gramos, 21.5 milimoles) y piridina (17.3 mililitros, 215 milimoles) en 50 mililitros de CH_2Cl_2 bajo una atmósfera de N_2, se le agrega por goteo anhídrido de ácido trifluoroacético (3.3 mililitros, 23 milimoles). Después de calentar a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con CH_2Cl_2, y se lava tres veces con una solución al 10 por ciento de ácido cítrico en agua. Las capas acuosas se extraen dos veces con CH_2Cl_2, las fases orgánicas (Na_2SO_4) y se concentran.

La sublimación en un horno Kugelrohr (0.1 mbar; horno a 150°C) produce el compuesto del título: p.f. 72-74°C.

Ejemplo 129: N-(4-(4-cloropirimidin-6-il-oxi)-fenil)-N'-(3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil)-urea



Una solución de trifosgeno (580 miligramos, 1.96 milimoles) en CH_2Cl_2 (60 mililitros) bajo una atmósfera de N_2, se enfría mediante un baño de hielo. Se agregan por goteo 4-(6-cloro-pirimidin-4-il-oxi)-anilina (Etapa 21.1; 1.30 gramos, 5.86 milimoles) y NEt_3 (0.82 mililitros, 5.86 milimoles) en CH_2Cl_2 (30 mililitros), y la suspensión se agita durante 15 minutos. Luego se agrega por goteo una solución de 4-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina (Etapa 129.1; 1.15 gramos, 4.89 milimoles) y NEt_3 (0.68 mililitros, 4.89 milimoles) en CH_2Cl_2 (30 mililitros), y la mezcla se agita durante 30 minutos en el baño de hielo, mediante lo cual se forma una solución. Después de agitar durante 4.5 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agrega a una solución saturada de $NaHCO_3$, y se extrae tres veces con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan (Na_2SO_4), y se concentran. La cromatografía de líquidos de fase inversa a presión media (Nucleosil C18; gradiente de agua-acetonitrilo + TFA) produce, después de la neutralización, el com-

puesto del título: MS: $[M+H]^+$ = 483; ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 8.74 y 8.69 (2s, 2HN), 8.63 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (m, 3H), 6.88 (d, 1H), 3.75 (s, H_3C), 3.37 (s, 2H), 2.5-2.2 (m, 8H), 2.15 (s, H_3C).

Los materiales de partida se preparan como se describe en el Ejemplo 87:

Etapa 129.1: 3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina

La hidrogenación del 3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-nitrobenceno (níquel de Raney, tetrahidrofurano) produce el compuesto del título: MS: $[M+H]^+$ = 236; ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 6.80 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.06 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.63 (s, H_3C), 3.22 (s, 2H), 2.27 (sb, 8H), 2.10 (s, H_3C).

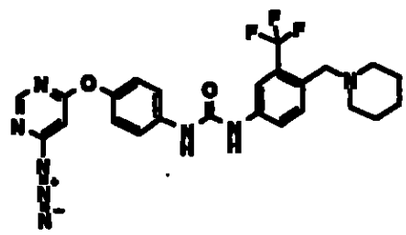
Etapa 129.2: 3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-nitrobenceno

La reducción de la (4-metil-piperazin-1-il)-(4-nitro-2-metoxi-fenil)-metanona (DIBAH, THF, -75°C 40°C) produce el compuesto del título: MS: $[M+H]^+$ = 266; Anal.: CHN.

Etapa 129.3: (4-metil-piperazin-1-il)-(4-nitro-2-metoxi-fenil)-metanona

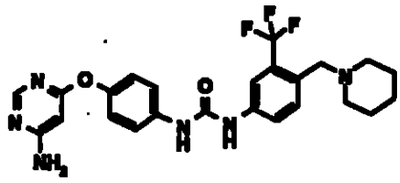
Se prepara a partir de ácido 2-metoxi-4-nitrobenzoico y 1-metil-piperazina (TPTU, CH_2Cl_2/CH_3CN, Et_3N): MS: $[M+H]^+$ = 280; Anal.: CHN.

Ejemplo 130: N-(4-(4-azidopirimidin-6-il-oxi)-fenil)-N'-(3-trifluorometil-4-(piperidin-1-ilmetil)-fenil)-urea



Una mezcla de N-(4-(4-cloropirimidin-6-il-oxi)-fenil)-N'-(3-trifluorometil-4-(piperidin-1-ilmetil)-fenil)-urea (Ejemplo 128; 350 miligramos, 0.69 milimoles) y NaN_3 (91 miligramos, 1.4 milimoles) en 7 mililitros de dimetilformamida, se agita durante 2 horas a 70°C. La mezcla resultante se concentra al vacío, el residuo se diluye con AcOEt y agua, la capa acuosa se separa y se extrae dos veces con AcOEt. Las fases orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan (Na_2SO_4), y se concentran para dar el compuesto del título: MS: $[M+H]^+$ = 513.

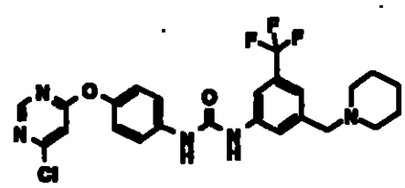
Ejemplo 131: N-(4-(4-aminopirimidin-6-il-oxi)-fenil)-N'-(3-trifluorometil-4-(piperidin-1-ilmetil)-fenil)-urea



La hidrogenación de la N-(4-(4-azidopirimidin-6-il-oxi)-

fenil)-N'-(3-trifluorometil-4-(piperidin-1-ilmetil)-fenil)-urea (Ejemplo 130; 213 miligramos, 0.41 milimoles) en la presencia de Pd/C al 10 por ciento (40 miligramos) en 10 mililitros de tetrahidrofurano durante 2 horas a temperatura ambiente, la filtración y la concentración del filtrado, proporcionan el compuesto del título: MS: $[M+H]^+$ = 487; ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 9.09 y 8.92 (2s, 2HN), 8.03 y 7.93 (2s, 2H), 7.69 y 7.65 (2m, 2H), 7.47 y 7.03 (2d, 2x2H), 6.79 (s, 2H), 5.63 (s, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.31 (m, 4H), 1.49 (m, 4H), 1.40 (m, 2H).

Ejemplo 132: N-(4-(4-cloropirimidin-6-il-oxi)-fenil)-N'-(3-trifluorometil-5-(piperidin-1-ilmetil)-fenil)-urea



El compuesto del título se prepara de una manera análoga al Ejemplo 129: MS: $[M+H]^+$ = 506; ^{1}H-RMN (CD_3OD): 8.53 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.09 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.48 (m, 4H), 1.64 (m, 4H), 1.50 (m, 2H).

Los materiales de partida se preparan como se describe en el Ejemplo 87:

Etapa 132.1: 3-trifluorometil-5-(piperidin-1-ilmetil)-fenilamina

La hidrogenación del 3-trifluorometil-5-(piperidin-1-ilmetil)-nitrobenceno [níquel de Raney/Mo (BK 113W Degussa), tetrahidrofurano] produce el compuesto del título: MS: $[M+H]^+$ = 259; ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 6.70, 6.64 y 6.62 (3d, 3H), 5.59 (s, H_2N), 3.26 (s, 2H), 2.25 (m, 4H), 1.44 (m, 4H), 1.33 (m, 2H).

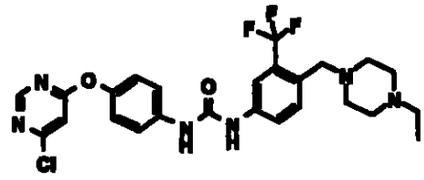
Etapa 132.2: 3-trifluorometil-5-(piperidin-1-ilmetil)-nitrobenceno

La reducción de la (piperidin-1-il)-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-metanona (DIBAH, THF, -25°C) produce el compuesto del título: MS: $[M]^-$ = 288.

Etapa 132.3: (piperidin-1-il)-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-metanona

Se prepara a partir del ácido 3-nitro-5-trifluorometil-benzoico y piperidina (TPTU, CH_2Cl_2/CH_3CN, Et_3N): MS: $[M+H]^+$ = 303; TLC R_f = 0.27 (hexano/AcOEt 7:3).

Ejemplo 133: N-(4-(4-cloropirimidin-6-il-oxi)-fenil)-N'-(3-trifluorometil-4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil)-urea



El compuesto del título se prepara de una manera análoga al Ejemplo 128: MS: $[M+H]^+$ = 535; ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 9.00 y 8.84 (2s, 2HN), 8.69 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.12 (d, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.35 (m, 10H), 0.94 (t, H_3C).

Los materiales de partida se preparan como se describe en el Ejemplo 128:

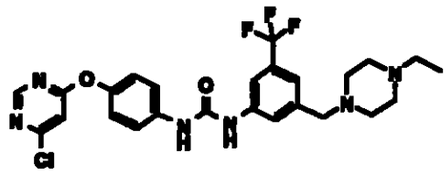
Etapa 133.1: 3-trifluorometil-4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-fenilamina

La hidrólisis de la 2,2,2-trifluoro-N-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-acetamida da el compuesto del título: MS: $[M+H]^+$ = 288; ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 7.22 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 5.38 (s, H_2N), 3.32 (s, 2H), 2.29 (sb, 8H), 2.25 (q, 2H), 0.92 (t, H_3C).

Etapa 133.2: 2,2,2-trifluoro-N-(4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil)-acetamida

La reacción de la N-(4-bromometil-3-trifluorometil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (Etapa 128.3) con N-etilpiperazina da el compuesto del título: MS: $[M+H]^+$ = 384; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 8.0 (sb, HN), 7.8 (m, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.51 (sb, 8H), 2.43 (q, 2H), 1.09 (t, H_3C).

Ejemplo 134: N-(4-(6-cloropirimidin-4-il-oxi)-fenil)-N'-{5-trifluorometil-3-[(4-etilpiperazin-1-ilmetil)]-fenil}-urea



A una solución helada de 4-(6-cloro-pirimidin-4-il-oxi)-anilina (Etapa 21.1; 0.926 gramos, 4.18 milimoles) y NEt_3 (0.64 mililitros, 4.6 milimoles) en CH_2Cl_2 (30 mililitros) bajo una atmósfera de N_2, se le agrega por goteo fosgeno (2.32 mililitros de una solución al 20 por ciento en tolueno, 4.39 milimoles) en CH_2Cl_2 (10 mililitros). La suspensión resultante se agita durante 1 hora, luego se filtra con la exclusión de humedad, y el filtrado se concentra al vacío. Luego se agregan tetrahidrofurano (20 mililitros) y NEt_3 (0.64 mililitros, 4.6 milimoles) al residuo. Después de enfriar en un baño de hielo, se agrega por goteo 3-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-5-trifluorometil-fenilamina (1.00 gramos, 3.48 milimoles) disuelta en tetrahidrofurano (20 mililitros), y la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a 0°C, y durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego se diluye con agua y AcOEt, la capa acuosa se separa y se extrae dos veces con AcOEt. Las fases orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan (Na_2SO_4), y se concentran. La cromatografía en columna (SiO_2; AcOEt/EtOH/Et_3N 90:10:2 80:20:2) y la cristalización a partir de éter, proporcionan el compuesto del título: p.f.: 168-169°C; MS: $[M+H]^+$ = 535; ^{1}H-RMN (CD_3OD): 8.54 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.09 (s, 1H), 3.60 (s,

2H), 2.57 (m, 8H), 2.47 (q, 2H), 1.12 (t, 3H).

Los materiales de partida se preparan como sigue:

Etapa 134.1: 3-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-5-trifluorometil-fenilamina

A una solución de (3-amino-5-trifluorometil-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (14.6 gramos, 48.5 milimoles) en tetrahidrofurano (120 mililitros), bajo una atmósfera de N_2, se le agrega por goteo una solución 1M de BH_3·THF (145.5 mililitros) (exotérmica). La mezcla se agita durante 14 horas a temperatura ambiente, y luego durante 5 horas a 65°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agrega HCl concentrado/H_2o, 1:1 (250 mililitros), y la mezcla se agita durante 15 horas. La suspensión se filtra, el filtrado se extrae tres veces con AcOEt. Las fases orgánicas se lavan dos veces con HCl 1N, y luego se desechan. Las fases ácidas combinadas se hacen básicas mediante la adición de una solución saturada de Na_2CO_3, y se extraen tres veces con AcOEt. Las capas orgánicas se lavan dos veces con agua y salmuera, se secan (Na_2SO_4), y se concentran. La cromatografía en columna (SiO_2; AcOEt/EtOH/NH_3 95:5:1 90:10:1) seguida por extracción entre tres porciones de AcOEt, tres porciones de agua, y finalmente salmuera, el secado (Na_2SO_4), y la concentración, producen el compuesto del título como un aceite: MS: $[M+H]^+$ = 288; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 6.94 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.82 (sb, H_2N), 3.46 (s, 2H), 2.51 (m, 8H), 2.44 (q, 2H), 1.10 (t, 3H).

Etapa 134.2: (3-amino-5-trifluorometil-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona

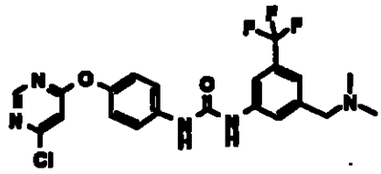
La hidrogenación de (3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (16.5 gramos, 50 milimoles) en etanol (300 mililitros) en la presencia de níquel de Raney (3 gramos), la filtración a través de Celite, la concentración del filtrado, y la cristalización a partir de hexano, dan el compuesto del título: p.f.: 104°C; MS: $[M+H]^+$ = 302; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$):6.96 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.99 (sb, H_2N), 3.80 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.46 (q, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.12 (t, 3H).

Etapa 134.3: (3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona

En un baño de hielo bajo una atmósfera de N_2, se mezclan ácido 3-nitro-5-trifluorometil-benzoico (Lancaster; 11.8 gramos, 50 milimoles), CH_2Cl_2 (150 mililitros), unas cuantas gotas de dimetilformamida, y cloruro de oxalilo (7.0 mililitros, 81 milimoles), y luego se agitan durante 3 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se concentra al vacío. El residuo se disuelve en CH_2Cl_2 (170 mililitros), y se agrega por goteo a una solución helada de N-etil-piperazina (12.7 mililitros, 0.10 moles) en CH_2Cl_2 (100 mililitros). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se lava con una solución diluida de Na_2CO_3, 2 porciones de agua, y finalmente salmuera. Las capas acuosas se vuelven a extraer dos veces con AcOEt, las fases orgánicas combinadas se secan

(Na_2SO_4), y se concentran, dando el compuesto del título como un aceite: MS: $[M+H]^+$ = 332; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 8.53 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.48 (q, 2H), 2.44 (m, 2H), 1.12 (t, 3H).

Ejemplo 135: N-(4-(6-cloropirimidin-4-il-oxi)-fenil)-N'-[5-trifluorometil-3-(dimetilamino-metil)-fenil]-urea



Una solución de 4-cloro-6-(4-isocianato-fenóxi)-pirimidina (Etapa 135.1; 594 miligramos; 2.40 milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros) se mezcla bajo una atmósfera de N_2 con una solución de 3-dimetilaminometil-5-trifluorometil-fenilamina (Etapa 135.2; 524 miligramos; 2.40 milimoles) en éter (10 mililitros). La agitación a temperatura ambiente proporciona el compuesto del título: MS: $[M+H]^+$ = 466.

Los materiales de partida se preparan como sigue:

Etapa 135.1: 4-cloro-6-(4-isocianato-fenoxi)-pirimidina

Aparato: matraz de fondo redondo de 3 cuellos, de 2 litros, embudo de goteo, columna Vigreux corta, y condensador. Una solución de fosgeno (al 20 por ciento en tolueno, 118 mililitros; 223 milimoles) diluida con tolueno (800 mililitros) bajo una atmósfera de

N_2, se enfría hasta aproximadamente -20°C. Luego se agrega por goteo una solución de 4-(6-cloro-pirimidin-4-il-oxi)-anilina (Etapa 21.1; 18.52 gramos, 83.6 milimoles) en CH_2Cl_2 (400 mililitros). La suspensión resultante se calienta para destilar aproximadamente 400 mililitros del solvente. Se continúa la destilación (punto de ebullición: 110°C), mientras que se agrega por goteo una mezcla de solución de fosgeno (al 20 por ciento en tolueno, 59 mililitros) y tolueno (500 mililitros), seguida por tolueno (250 mililitros). La solución transparente resultante (aproximadamente 250 mililitros) en el recipiente de reacción, se enfría a temperatura ambiente, se filtra, y el filtrado se concentra al vacío. La destilación del producto ceroso crudo resultante sobre el aparato Kugelrohr (0.2 mbar, 200°C) da el compuesto del título como un sólido: p.f. 103°C; MS: $[M+H]^+$ = 302; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 8.57 (s, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.95 (s, 1H).

Etapa 135.2: 3-dimetilaminometil-5-trifluorometil-fenilamina

La 3-amino-N,N-dimetil-5-trifluorometil-benzamida (2.0 gramos; 8.6 milimoles) disuelta en tetrahidrofurano (20 mililitros) se reduce con una solución 1M de BH_3·THF (26 mililitros) como se describe en la Etapa 134.1, produciendo el compuesto del título: MS: $[M+H]^+$ = 219.

Etapa 135.3: 3-amino-N,N-dimetil-5-trifluorometil-benzamida

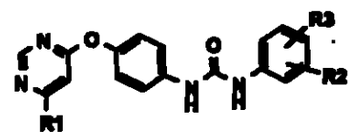
La hidrogenación de la (3-nitro-N,N-dimetil-5-

trifluorometil-benzamida (12.6 gramos, 48 milimoles) en tetrahidrofurano (250 mililitros) en la presencia de níquel de Raney (3 gramos), la filtración a través de Celite, la concentración del filtrado, y la cristalización a partir de hexano, dan el compuesto del título: p.f. 154°C; MS: $[M+H]^+$ = 233; ^{1}H-RMN (CD_3OD): 6.97 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.99 (s, 3H).

Etapa 135.4: (3-nitro-N,N-dimetil-5-trifluorometil-benzamida

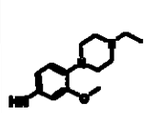
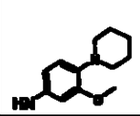
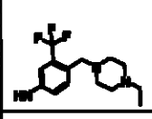
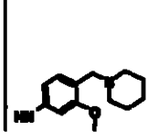
En un baño de hielo bajo una atmósfera de N_2, se mezclan ácido 3-nitro-5-trifluorometil-benzoico (Lancaster; 11.8 gramos, 50 milimoles), CH_2Cl_2 (150 mililitros), 3 gotas de dimetilformamida, y cloruro de oxalilo (7.0 mililitros, 81 milimoles), y luego se agitan durante 2.5 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se concentra al vacío. El residuo se disuelve en CH_2Cl_2 (170 mililitros), y se agrega por goteo a una solución helada de clorhidrato de dimetilamina (4.5 gramos, 55 milimoles) y NEt_3 (21 mililitros; 0.15 moles) en CH_2Cl_2 (100 mililitros). Después de agitar durante 15 horas a temperatura ambiente, la mezcla se procesa como se describe en la etapa 134.3, dando el compuesto del título como un aceite: MS: $[M+H]^+$ = 263; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 8.53 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.04 (s, 3H).

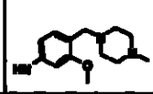
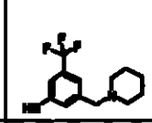
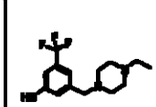
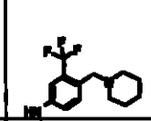
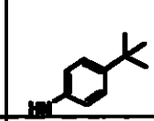
Ejemplo 136: Los siguientes compuestos de la Tabla 11 se pueden preparar de una manera análoga a los procedimientos descritos:



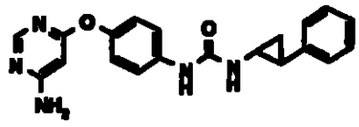
240
239

Tabla 11:

		R1	HPLC t_R [min] Sistema 3	p.f. [°C]	MS $[M+H]^+$	Anal.
a)		$N=N^+=N^-$			490	CHN
						H_2O
b)		NH_2			464	CHN
c)		$N=N^+=N^-$	11.3		461	
d)		NH_2	7.6		435	
e)		$N=N^+=N^-$	11.4		542	
f)		NH_2	8.0		516	
g)		$NH\text{-}CH_3$	8.4		530	
h)		$N=N^+=N^-$			475	
					449	
i)		NH_2	8.1			

j) k) l)		$N=N^+=N^-$ NH_2 $NH\text{-}CH_3$	9.4 6.4 6.8		490 464 478	
m) n) o)		$N=N^+=N^-$ NH_2 $NH\text{-}CH_3$	12.7 9.2 9.6		513 487 501	CHNF H_2O
p) q) r)		$N=N^+=N^-$ NH_2 $NH\text{-}CH_3$	10.9 8.4 8.6		542 516 530	
s)		$NH\text{-}CH_3$	9.0		501	
t)		$N=N^+=N^-$		187-188		

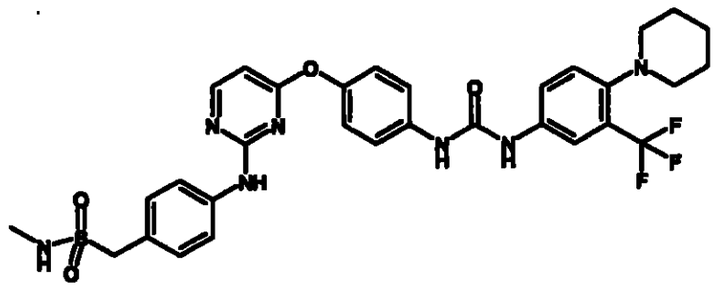
Ejemplo 137: (+)-trans-N-(4-(4-aminopirimidin-6-il-oxi)-fenil)-N'-(2-fenil-ciclopropil)-urea



El compuesto del título se prepara de una manera análoga a los ejemplos descritos anteriormente: MS: $[M+H]^+$ = 362; ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 8.52 y 8.03 (2s, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.12 (m, 3H), 6.98 (d, 2H), 6.75 (s, H_2N), 6.68 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 2.73 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.15 (m, 2H).

Ejemplo 138: N-metil-C-[4-(4-{4-[3-(4-piperidin-1-il-3-

trifluorometil-fenil)ureido]-fenoxi}-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-metansulfonamida

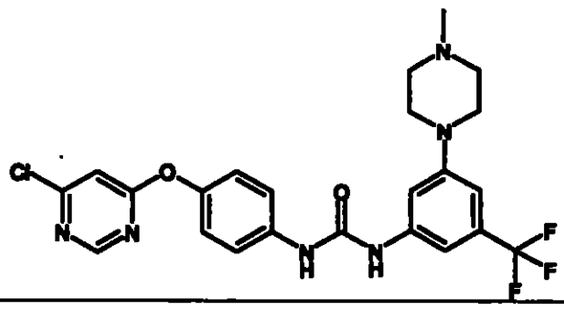
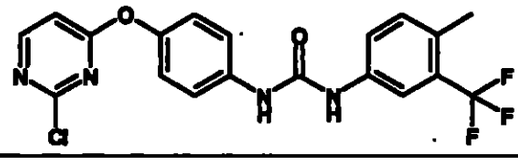


Una suspensión de 1-[4-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-fenil]-3-(4-piperidin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-urea (compuesto del Ejemplo 79; 140 moles, 0.285 milimoles), y de C-(4-amino-fenil)-N-metil-metansulfonamida (855 miligramos, 4.27 milimoles) en etanol (5 mililitros), se agita en un tubo sellado a 60°C durante 27 horas. Después de evaporar el solvente, la mezcla de reacción se pasa por cromatografía por evaporación (gel de sílice, 2.5 x 45 centímetros, hexano/AcOEt = 1:1 1:2) para dar el compuesto del Ejemplo 138 como un sólido beige: M+H = 655.8; R_f (hexano/AcOEt = 1:1): 0.319; HPLC: 6.65 minutos (Sistema 1).

Los compuestos de los Ejemplos 139 y 140 se sintetizan en analogía a la preparación del compuesto del Ejemplo 35, mediante la formación de urea entre las cloro-pirimidiniloxi-fenilaminas correspondientes y las 3-trifluorometil-fenilaminas sustituidas por medio de trifosgeno. Las estructuras y los datos analíticos se dan en la Tabla 12.

244
243

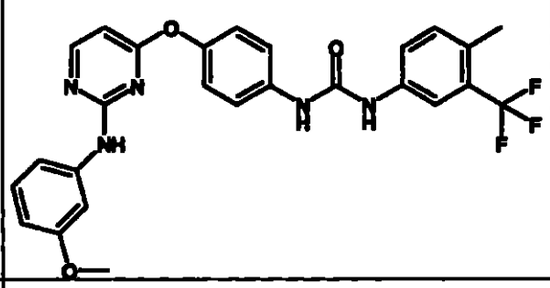
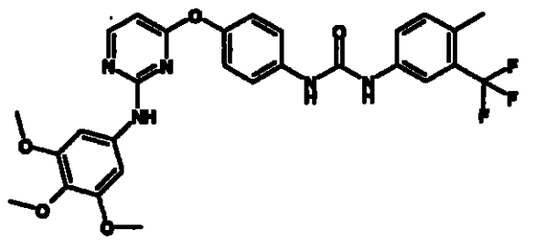
Tabla 12:

Ej.	Estructura	Datos Analíticos
139	1-[4-(6-cloro-pirimidin-4-iloxi)-fenil]-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-urea 	M+H = 506.9/508.9; R_f (CH_2Cl_2/MeOH = 9:1): 0.21; HPLC: 5.31 minutos (Sistema 1).
140	1-[4-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-fenil]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-urea 	M+H = 420.9/422.9; R_f (hexano/AcOEt = 1:1): 0.22; HPLC: 7.31 minutos (Sistema 1).

Los compuestos de los Ejemplos 141-143 se sintetizan de una manera análoga a la preparación del compuesto del Ejemplo 138. Las estructuras y los datos analíticos se dan en la Tabla 13.

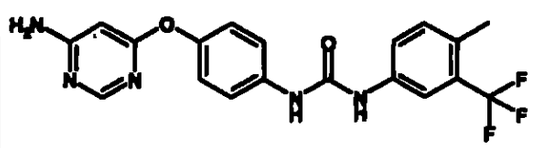
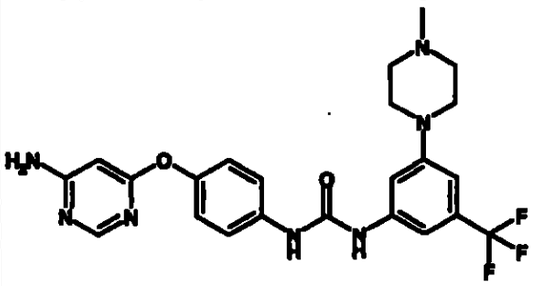
Tabla 13:

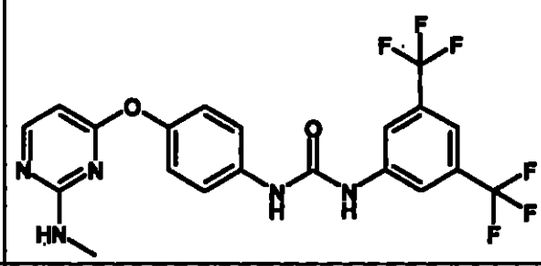
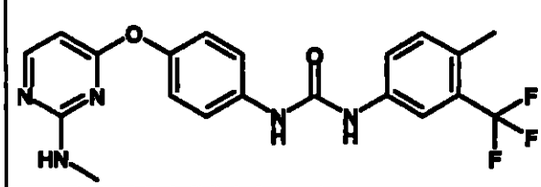
Ej.	Estructura	Datos Analíticos
141	1-[4-(6-metilamino-pirimidin-4-iloxi)fenil]-3-[3-(4-	M+H = 502.0; R_f (CH_2Cl_2/MeOH =

142	1-{4-[2-(3-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-urea 	M+H = 509.9; R_f (hexano/AcOEt = 1:1): 0.17; HPLC: 6.37 minutos (Sistema 1).
143	1-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-3-{4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-urea 	M+H = 569.8; R_f (hexano/AcOEt = 1:2): 0.16; HPLC: 6.86 minutos (Sistema 1).

Los compuestos de los Ejemplos 144-151 se forman mediante la formación de urea entre las anilinas correspondientes y 4-(4-amino-fenoxi)-pirimidin-2-ilamina (Ejemplos 144-146) y [6-(4-amino-fenoxi)-pirimidin-4-il]-metil-amina (Ejemplos 147-151), respectivamente, de una manera análoga a la preparación del compuesto del Ejemplo 35. Las estructuras y los datos analíticos se dan en la Tabla 14.

Tabla 14:

Ej.	Estructura	Datos Analíticos
144	1-[4-(6-amino-pirimidin-4-iloxi)-fenil]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-urea 	M+H = 471.8; R_f (AcOEt/hexano = 2:1): 0.24; HPLC: 5.60 minutos (Sistema 1).
145	1-[4-(6-amino-pirimidin-4-iloxi)-fenil]-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-urea 	M+H = 487.9; R_f (CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 = 8:2:0.1): 0.20; HPLC: 3.78 minutos (Sistema 1).
146	1-[4-(6-amino-pirimidin-4-iloxi)-fenil]-3-(3-piridin-2-il-5-trifluorometil-fenil)-urea 	M+H = 466.9

148	1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-metilamino-pirimidin-4-iloxi)-fenil]-urea 	M+H = 471.8; R_f (hexano/AcOEt = 2:1): 0.24; HPLC: 6.00 minutos (Sistema 1).
149	1-[4-(2-metilamino-pirimidin-4-iloxi)-fenil]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-urea 	M+H = 415.9; R_f (hexano/AcOEt = 1:4): 0.23; HPLC: 5.51 minutos (Sistema 1); Anal.: C: 57.65% (57.55%), H: 4.21% (4.35%), N: 16.52% (16.78%).
150	1-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-3-[4-(2-metilamino-pirimidin-4-iloxi)-fenil]-urea 	M+H = 431.9; R_f (hexano/AcOEt = 1:4): 0.21; HPLC: 5.07 minutos (Sistema 1); Anal.: C: 55.73%

6-(4-amino-fenoxi)-pirimidin-4-ilamina (compuesto de la Etapa 144.1):

El compuesto de la Etapa 56.1 (2.0 gramos, 9.725 milimoles) disuelto en NH_3 acuoso (25 por ciento, 80 mililitros) y EtOH (60 mililitros), se agita en un tubo sellado a 80°C durante 23 horas. Después de evaporar el solvente bajo presión reducida sobre un baño de agua a 40°C, el residuo se pasa por cromatografía por evaporación (gel de sílice, 5.5 x 65 centímetros; CH_2Cl_2/MeOH = 9:1), para dar el compuesto de la Etapa 144.1 como un sólido blanco: M+H = 203.0; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.01 (s, 1H, pirimidinilo), 6.74 (d, 9 Hz, 2H, fenilo), 6.70 (s, 2H, NH_2), 6.57 (d, 9 Hz, 2H, fenilo), 5.51 (s, 1H, pirimidinilo), 5.03 (s, 2H, NH_2); R_f (CH_2Cl_2/MeOH = 9:1): 0.37; HPLC: 3.75 minutos (Sistema 1).

3-piridin-2-il-5-trifluorometil-fenilamina (compuesto de la Etapa 146.1):

El compuesto del título se sintetiza por medio de un acoplamiento de Stille de una manera análoga al procedimiento de Zhang y colaboradores, Synthetic Commun. 31 (8), 1129-1139 (2001), de 3-amino-5-bromo-benzotrifluoruro (600 miligramos, 2.44 milimoles), 2-tributilestanil-piridina (1.0 gramos, 2.69 milimoles), y tetraquistrifenilfosfina-paladio (282 miligramos, 0.245 milimoles) disueltos en tetrahidrofurano (10 mililitros), y se agitan bajo Ar a 90°C durante 7 días. Después de concentrar bajo presión reducida, la mezcla de reacción se pasa por cromatografía por evaporación (gel de sílice, 2.6 x 46 centímetros, AcOEt/hexano: 1:2 2:3) para dar el compuesto de la etapa 146.1 como un aceite amarillo: M+H = 239.1; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.64 (d, 5.0 Hz, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.54/7.45 (s/s, 1H/1H), 7.36 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.73 (s/amplia, 2H); HPLC: 3.49 minutos (Sistema 1); R_f (hexano/AcOEt = 2:1): 1.5.

[6-(4-amino-fenoxi)-pirimidin-4-il]-metilamina (compuesto de la Etapa 148.1):

El compuesto de la etapa 148.2 (1.28 gramos, 5.2 milimoles) disuelto en MeOH/THF (45 mililitros/15 mililitros) se hidrogena (1 atmósfera) en la presencia de Raney-Ni durante 8 horas. Después de evaporar el solvente bajo presión reducida, el residuo se pasa por cromatografía por evaporación (gel de sílice, 5.5 x 60 cen-

tímetros; AcOEt/hexano = 1:1), para dar el compuesto de la Etapa 148.1 como un sólido beige: M+H = 217.0; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.04 (s, 1H, HN), 6.93 (s/amplia, 1H, pirimidinilo), 6.75 (d, 9.0 Hz, 2H, fenilo), 6.53 (d, 9.0 Hz, 2H, fenilo), 5.85 (m/amplia, 1H, pirimidinilo), 5.03 (s, 2H, NH_2), 2.66 (s/amplia, 3H, Me); R_f (AcOEt/hexano = 1:1): 0.12; HPLC: 3.60 minutos (Sistema 1).

Metil-[4-(4-nitro-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amina (compuesto de la Etapa 148.2):

El compuesto de la etapa 148.3 (2 gramos, 7.95 milimoles) se agita en $MeNH_2$ (al 30 por ciento en EtOH, 40 mililitros) a temperatura ambiente durante 50 minutos. Después de evaporar el solvente bajo presión reducida, el residuo se pasa por cromatografía por evaporación (gel de sílice, 5.5 x 60 centímetros; AcOEt/hexano = 1:1),.para dar el compuesto de la Etapa 148.2 como un sólido blanco: M+H = 247.1; R_f (AcOEt/hexano = 1:1): 0.23; HPLC: 3.60 minutos (Sistema 1).

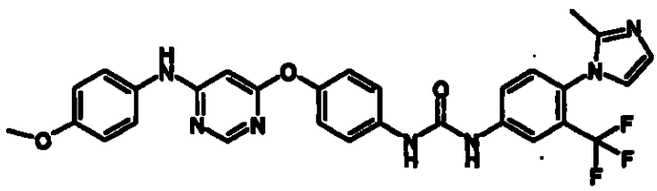
2-cloro-4-(4-nitro-fenoxi)-pirimidina (compuesto de la Etapa 148.3):

El compuesto del título se sintetiza de una manera análoga a la preparación del compuesto de la etapa 22.5: M+H = 252.0/253.8; HPLC: 5.97 minutos (Sistema 1); ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.67 (d, 5.5 Hz, 1H, pirimidinilo), 8.35 (d, 9.0 Hz, 2H, fenilo), 7.55 (d, 9.0 Hz, 2H, fenilo), 76.32 (d, 5.5 Hz, 1H, pirimidinilo).

4-metoxi-3-trifluorometil-fenilamina (compuesto de la Etapa 149.1):

El compuesto del título se prepara a partir de 1-metoxi-4-nitro-2-trifluorometil-benceno (1 gramo, 4.43 milimoles) mediante hidrogenación (5 1.4 bar) en la presencia de Raney-Ni (0.3 gramos) en MeOH (20 mililitros) durante 15 horas. El producto se aisla mediante filtración de la suspensión de la reacción sobre Hyflo, y la evaporación del solvente bajo presión reducida, para dar el compuesto de la etapa 149.1 como un sólido beige: M+H = 191.9; R_f (AcOEt/hexano = 1:1): 0.33.

Ejemplo 152: 1-{4-[6-(4-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-3-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-urea



El compuesto del título se sintetiza de una manera análoga a la preparación del compuesto del Ejemplo 47, mediante la formación de urea con [6-(4-amino-fenoxi)-pirimidin-4-il]-(4-metoxi-fenil)-amina (Etapa 47.1) y 4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenilamina (Etapa 152.1): M+H = 575.8; HPLC: 4.73 minutos (Sistema 1); R_f (AcOEt/hexano = 1:1): 0.33; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6):

9.33 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.71 (d, 9.0 Hz, 1H, fenilo-CF_3), 7.52 (d, 8.5 Hz, 2H), 7.44 8d, 9.0 Hz, 1H, fenilo-CF_3), 7.39 (d, 8.5 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.11 (d, 8.5 Hz, 2H), 6.86 (d, 8.5 Hz, 2H), 5.94 (s, 1H, pirimidinilo), 3.71 (s, 3H, CH_3-O), 2.04 (s, 3H, CH_3-imidazolilo).

4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-feniiamina (compuesto de la Etapa 152.1):

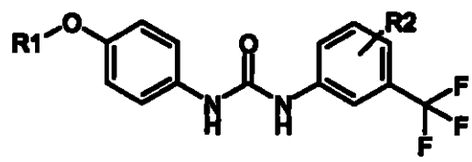
El compuesto del título se genera a partir de 2-metil-1-(4-nitro-2-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol (Etapa 152.2) mediante hidrogenación en la presencia de Raney-Ni en MeOH durante 14 horas a temperatura ambiente: R_f ($MeOH/CH_2Cl_2$ = 1:5): 0.42; M+H = 242.0; p.f. = 217-219°C.

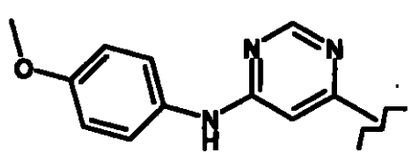
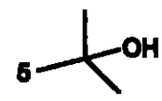
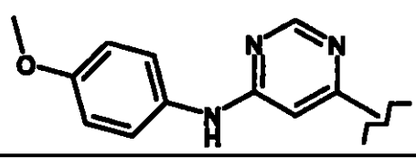
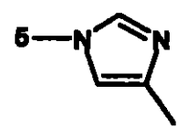
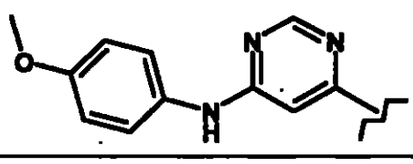
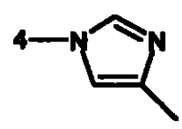
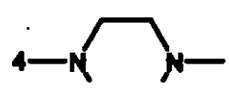
2-metil-1-(4-nitro-2-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol (compuesto de la Etapa 152.2):

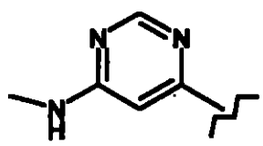
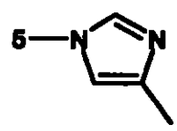
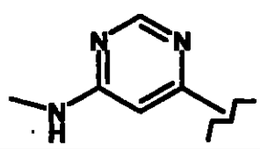
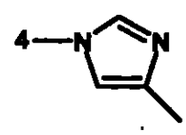
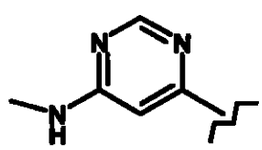
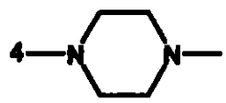
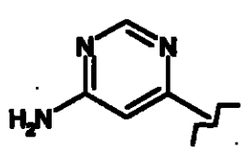
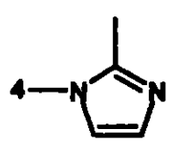
El compuesto del título se prepara mediante el calentamiento de 1-bromo-4-nitro-2-trifluorometil-benceno y 2-metil-imidazol entre 100°C y 150°C durante 15 horas: M+H = 272.0; R_f ($MeOH/CH_2Cl_2$ = 1:5): 0.60.

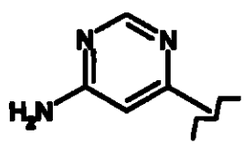
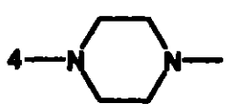
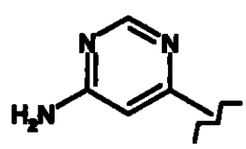
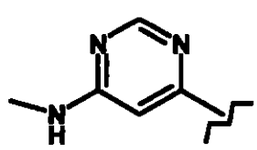
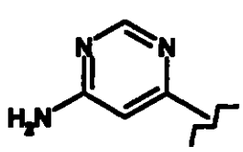
De acuerdo con los métodos descritos anteriormente en la presente, se preparan los siguientes compuestos [Ejemplos 153a) - 153x)], con lo sustituyentes dados en la Tabla 15:

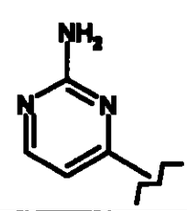
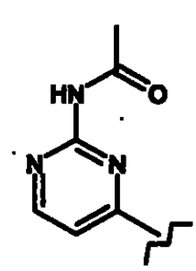
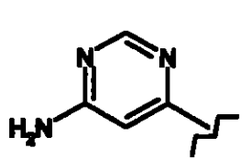
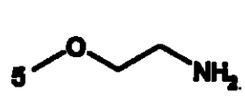
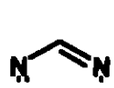
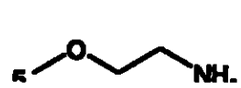
Tabla 15:



Ejemplo 163	R1	R2
a)		
b)		
c)		
d)		

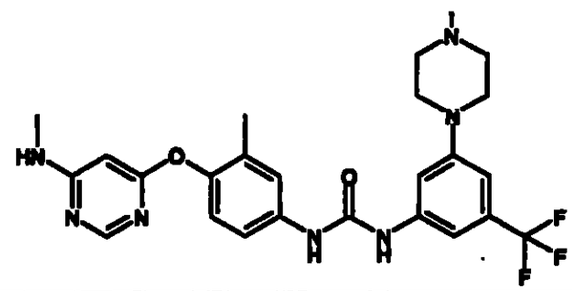
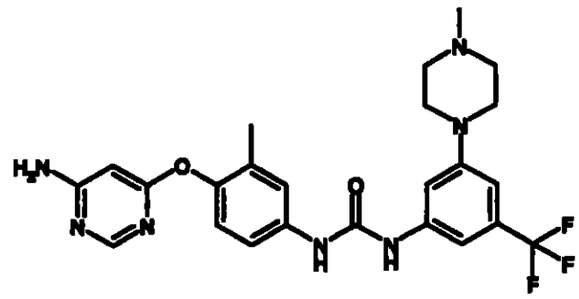
g)		
h)		
i)		
j)		
k)		

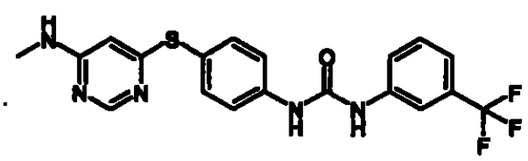
n)		
o)		4-etilo
p)		4-etilo
q)		4-(isopropilo)
r)		4-(isopropilo)

u)		H
v)		H
w)		
x)		

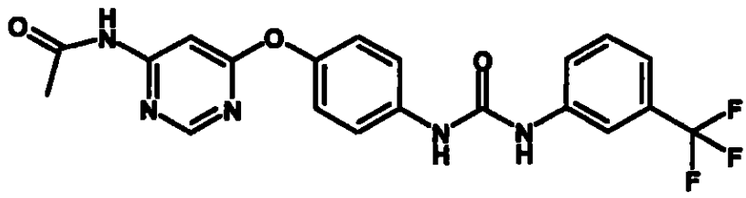
De acuerdo con los métodos descritos anteriormente en la presente, se preparan los siguientes compuestos [Ejemplos 154a) - 154e)], con los sustituyentes dados en la Tabla 16:

Tabla 16:

Ejemplo 154	Estructura
a)	
b)	
c)	

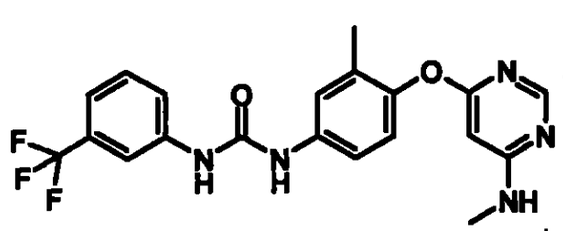
e)	

Ejemplo 156: N-(6-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenoxi}-pirimidin-4-il)-acetamida



La 1-[4-(6-cloro-pirimidin-4-iloxi)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea (compuesto del Ejemplo 56) (100 miligramos, 0.245 milimoles), acetamida (40 miligramos, 0.678 milimoles), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xantreno (9 miligramos), y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (6 miligramos) disueltos en dioxano (3 mililitros), se agitan a 55°C bajo Ar durante 8 horas. Después de evaporar el solvente bajo presión reducida, el residuo se divide entre H_2O (60 mililitros) y AcOEt (200 mililitros). La fase orgánica se separa, se seca ($MgSO_4$), y se concentra bajo presión reducida. El producto se purifica mediante cromatografía de capa delgada de preparación (4 placas de gel de sílice de 20 x 20 centímetros, acetona/CH_2Cl_2 = 3:7): 0.29; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 10.85 (s, 1H, pirimidinilo), 9.03/8.84 (s/s, 1H/1H, urea), 8.45 (s, 1H, NH), 7.98 (s, 1H, pirimidinilo), 7.56 (d, 8.5 Hz, 1H, fenilo-CF_3), 7.50 (d/s, 9.0 Hz, 2H/1H, fenilo/fenilo-CF_3), 7.49 (t, 1H, fenilo-CF_3), 7.29 (d, 8.5 Hz, 1H, fenilo-CF_3), 7.06 (d, 9.0 Hz, 2H, fenilo), 7.39 (d, 8.5 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.11 (d, 8.5 Hz, 2H), 6.86 (d, 8.5 Hz, 2H), 5.94 (s, 1H, pirimidinilo), 2.09 (s, 3H, CH_3).

Ejemplo 156: 1-[3-metil-4-(6-metilamino-pirimidin-4-iloxi)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea



La [6-(4-amino-2-metil-fenoxi)-pirimidin-4-il]-metil-amina (73 miligramos, 0.31 milimoles), isocianato de 3-trifluorometil-fenilo (118 miligramos, 0.63 milimoles), NEt_3 (63.5 miligramos, 0.63 milimoles) disueltos en CH_2Cl_2 (7 mililitros) se agitan a temperatura ambiente durante 1.5 horas. El producto que se precipita se filtra y se seca al vacío: M+H = 431.9; R_f (hexano/AcOEt = 1:1): 0.43; HPLC (Sistema 1): 5.26 minutos; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 10.85 (s, 1H, pirimidinilo), 9.23/8.92 (s/s, 1H/1H, urea), 8.07 (s/amplia, 1H, NH), 7.98 (s, 1H, pirimidinilo), 7.56 (d, 8.5 Hz, 1H, fenilo-CF_3), 7.50 (d, 9.0 Hz, 1H, fenilo-CF_3), 7.49 (t, 9.0 Hz, 1H, fenilo-CF_3), 7.39 (s, 1H), 7.36 (m, 3H), 6.95 (d, 9.0 Hz, 1H, fenilo-CF_3), 7.13 (s, 1H), 5.66 (s/amplia, 1H, pirimidinilo), 2.74 (s/amplia, 3H, CH_3-NH), 2.04 (s, 3H, CH_3).

[6-(4-amino-2-metil-fenoxi)-pirimidin-4-il]-metil-amina (compuesto de la Etapa 156.1):

El compuesto de título se prepara a partir de benciléster del ácido [3-metil-4-(6-metilamino-pirimidin-4-iloxi)-fenil]-carbámico, mediante hidrogenación en la presencia de Pd/C en MeOH/THF: M+H = 230.9; R_f (acetona/CH_2Cl_2 = 1:1): 0.20.

Benciléster del ácido [3-metil-4-(6-metilamino-pirimidin-4-iloxi)-

fenil]-carbámico (compuesto de la Etapa 156.2):

El compuesto del título se prepara a partir de bencilléster del ácido [4-(6-cloro-pirimidin-4-iloxi)-3-metil-fenil]-carbámico, mediante aminometilación (CH_3NH_2 al 30 por ciento en EtOH, 60 minutos, temperatura ambiente): M+H = 363.9; R_f (acetona/CH_2Cl_2 = 3:7): 0.26.

Bencilléster del ácido [4-(6-cloro-pirimidin-4-iloxi)-3-metil-fenil]-carbámico (compuesto de la Etapa 156.3):

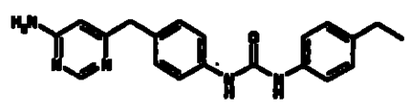
El bencilléster del ácido (4-hidroxi-3-metil-fenil)-carbámico (278 miligramos, 1.08 milimoles) y NaH (29 miligramos, 1.2 milimoles) disueltos en dimetilformamida (5 mililitros) se agitan a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agrega 4,6-dicloro-pirimidina (177 miligramos, 1.19 milimoles) disuelta en dimetilformamida (5 mililitros), y la solución de la reacción se agita durante 1 hora, se concentra bajo presión reducida, y se pasa por cromatografía por evaporación (gel de sílice, 2.5 x 60 centímetros, AcOEt/hexano = 1:6): M+H = 370.8; R_f (AcOEt/hexano = 1:6): 0.31.

Bencilléster del ácido (4-hidroxi-3-metil-fenil)-carbámico (compuesto de la Etapa 156.4):

El 4-amino-2-metil-fenol (717 miligramos, 5.8 milimoles) y cloruro de benciloxicarbonilo (1.09 gramos, 6.4 milimoles) se agitan en una suspensión de AcOEt/solución concentrada de Na_2CO_3 (50 mililitros/50 mililitros) durante 7 horas. La fase orgánica se concen-

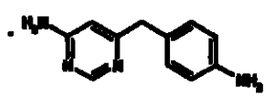
tra bajo presión reducida y se pasa por cromatografía por evaporación (gel de sílice, 3.8 x 66 centímetros, AcOEt/hexano = 1:3): M+H = 257.9; HPLC (Sistema 1): 5.43 minutos.

Ejemplo 157: 1-[4-(6-amino-pirimidin-4-ilmetil)-fenil]-3-(4-etil-fenil)-urea



El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 102, pero utilizando 6-(4-aminobencil)-pirimidin-4-ilamina, isocianato de 4-etil-fenilo, y dimetilformamida como el solvente. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas. El compuesto del título se obtiene como un sólido blanco: ES-MS: 348.0 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 6.94 minutos (Sistema 2).

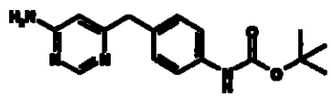
6-(4-aminobencil)-pirimidin-4-ilamina:



Una solución 4N de HCl en dioxano (19.2 mililitros, 76.4 milimoles, 30 equivalentes) se agrega a una solución de terbutiléster del ácido [4-(6-amino-pirimidin-4-ilmetil)-fenil]-carbámico (770 miligramos, 2.56 milimoles) en CH_2Cl_2 (23 mililitros) bajo una atmósfera de argón. La suspensión blanca resultante se agita a temperatura

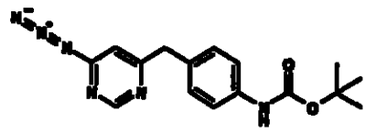
ambiente durante 1.5 horas, y se concentra al vacío. Al residuo se le agrega una solución metanólica 2M de amoniaco (3.8 mililitros, 7.68 milimoles, 3 equivalentes), y la solución amarilla resultante se concentra al vacío. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (90 gramos) (CH_2Cl_2/MeOH, 90/10, luego 80/20). El compuesto del título se obtiene como un sólido blanco: ES-MS: 201.0 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 2.00 minutos (Sistema 2); R_f = 0.20 (CH_2Cl_2/MeOH, 90/10).

Terbutiléster del ácido [4-(6-amino-pirimidin-4-ilmetil)-fenil]-carbámico



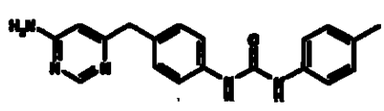
Una solución de terbutiléster del ácido [4-(6-azido-pirimidin-4-ilmetil)-fenil]-carbámico (870 miligramos, 2.66 milimoles) y Pd/C al 10 por ciento (174 miligramos) en MeOH (35 mililitros), se agita durante 1.5 horas a temperatura ambiente y en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de un tapón de Celite (lavando la torta del filtro con cantidades copiosas de MeOH). El filtrado se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige: ES-MS: 301.1 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 6.25 minutos (Sistema 2).

Terbutiléster del ácido [4-(6-azido-pirimidin-4-ilmetil)-fenil]-carbámico



Una suspensión de terbutiléster del ácido [4-(6-cloro-pirimidin-4-ilmetil)-fenil]-carbámico (ver el Ejemplo 117) (1.1 gramos, 3.44 milimoles) y azida de sodio (0.31 gramos, 4.81 milimoles, 1.4 equivalentes) en dimetilformamida (13 mililitros) se calienta a 80°C durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, y se concentra al vacío. El residuo se diluye con EtOAc (25 mililitros) y H_2O (66 mililitros). Las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con EtOAc (40 mililitros 2 veces, y 50 mililitros 2 veces). La fase orgánica se seca (Na_2SO_4), se filtra, y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (80 gramos), CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10. El compuesto del título se obtiene un como un sólido blanco: ES-MS: 327.0 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 7.42 (Sistema 2); R_f = 0.26 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10).

Ejemplo 158: 1-[4-(6-amino-pirimidin-4-ilmetil)-fenil]-3-p-tolil-urea

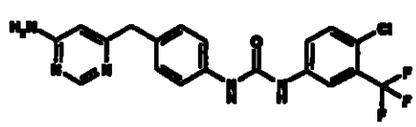


El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 102, pero utilizando 6-(4-aminobencil)-pirimidin-4-ilamina (ver el Ejemplo 157), y dimetilformamida como el solvente. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas. El compuesto del título se obtiene como un sólido blanco: ES-MS: 348.0 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 6.94 minutos (Sistema 2).

Ejemplo 159: 1-[4-(6-amino-pirimidin-4-ilmetil)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea

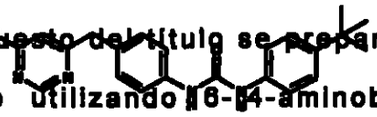
El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 102, pero utilizando 6-(4-aminobencil)-pirimidin-4-ilamina (ver el Ejemplo 157), isocianato de , , -trifluoro-m-tolilo, y dimetilformamida como el solvente. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas. El producto crudo se lava con una solución de CH_2Cl_2/MeOH (99/1). El compuesto del título se obtiene como un sólido blanco: ES-MS: 387.9 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 7.12 minutos (Sistema 2); R_f = 0.23 (CH_2Cl_2/MeOH, 90/10).

Ejemplo 160: 1-[4-(6-amino-pirimidin-4-ilmetil)-fenil]-3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-urea



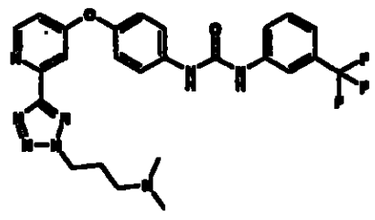
El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 102, pero utilizando 6-(4-aminobencil)-pirimidin-4-ilamina (ver el Ejemplo 157), isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)-fenilo, y dimetilformamida como el solvente. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas. El compuesto del título se obtiene como un sólido blanco: ES-MS: 422.8 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 7.58 minutos (Sistema 2).

Ejemplo 161: 1-[4-(6-amino-pirimidin-4-ilmetil)-fenil]-3-(4-terbutilfenil)-urea



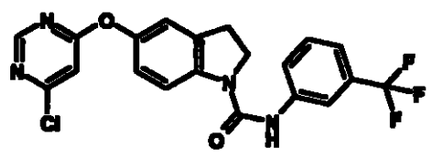
El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 102, pero utilizando 6-(4-aminobencil)-pirimidin-4-ilamina (ver el Ejemplo 157), isocianato de 4-terbutilfenilo, y dimetilformamida como el solvente. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas. El compuesto del título se obtiene como un sólido blanco: ES-MS; 348.0 $[M+H]^+$; un solo pico en t_R = 6.94 minutos (Sistema 2).

Ejemplo 162: 1-(4-{2-[2-(3-dimetilamino-propil)-2H-tetrazol-5-il]-piridin-4-iloxi}-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea



El compuesto del título se prepara de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 125.

Ejemplo 163: (3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 5-(6-cloro-pirimidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico



A una solución de 5-(6-cloro-pirimidin-4-iloxi)-1H-indol (Etapa 163.1; 14.5 milimoles) en ácido (80 mililitros), se le agrega en porciones $NaBH_3CN$ (90 por ciento; 5.06 gramos, 72.5 milimoles). Después de 45 minutos, se agrega hielo (20 gramos), y la mezcla se concentra parcialmente sobre el evaporador giratorio. Luego se agrega una solución 1N de NaOH al residuo (pH = 11), el cual después se diluye con agua y AcOEt. La capa acuosa se separa y se extrae dos veces con AcOEt. Las fases orgánicas se lavan con dos porciones de agua y salmuera, se secan (Na_2SO_4), y se concentran, para dar el 5-(6-cloro-pirimidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-indol crudo: MS: $[M+H]^+$ = 248. Este 2,3-dihidro-1H-indol crudo se disuelve entonces en tetrahidrofurano (70 mililitros), y se agrega isocianato de 3-trifluorometilo (93 por ciento; 3.0 gramos, 14.9 milimoles). Después de 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con AcOEt y se lava dos veces con agua. La capa acuosa se extrae dos veces con

AcOEt, las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4), y se concentran. La cromatografía en columna (SiO_2; hexano/AcOEt 3:1 2:1 1:1) da el compuesto del título: p.f.: 181°C; MS: $[M+H]^+$ = 435; ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 8.85 (s, HN), 8.62 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.20 (t, 2H).

Los materiales de partida se preparan como sigue:

Etapa 163.1: 5-(6-cloro-pirimidin-4-iloxi)-1H-indol

A una mezcla de NaOH (720 miligramos, 18 milimoles) y acetona/agua, 1:1 (72 mililitros), se le agregan 4,6-dicloropirimidina (2.4 gramos, 18 milimoles) y 5-hidroxi-indol (2.68 gramos, 18 milimoles). Después de agitar durante 70 minutos a 65°C, la solución castaña se enfría a temperatura ambiente y se diluye con AcOEt y agua. La capa acuosa se separa y se extrae dos veces con AcOEt. Las capas orgánicas se lavan con agua, una solución saturada de Na_2CO_3, agua y salmuera, se secan (Na_2SO_4), y se concentran. El producto crudo se puede utilizar sin mayor purificación: p.f.: 137-138°C; MS: $[M+H]^+$ = 246.

Ejemplos 164a)-c): Empezando a partir de la (3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 5-(6-cloro-pirimidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (Ejemplo 163), se hacen de una manera análoga los siguientes derivados:

- a): (3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 5-(6-azido-

pirimidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico;

- b): (3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 5-(6-amino-pirimidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico; y

- c): (3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 5-(6-metilamino-pirimidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico.

Ejemplo 165: Datos farmacocinéticos

El compuesto de la fórmula I ó I* que se va a probar, se formula para administrarse a ratones MAG hembras de BRL, Fuellinsdorf, Suiza, disolviendo en sulfóxido de dimetilo/Tween 80 (90:10, volumen/volumen). La solución se diluye a 1:20 con agua destilada, y se sonica brevemente para dar una suspensión macroscópicamente homogénea en el 5 por ciento por volumen/volumen de sulfóxido de dimetilo/0.5 por ciento por volumen/volumen de Tween 80. Las concentraciones finales del compuesto son de 10, 3 y 1 miligramo/mililitro para una dosificación de 50 miligramos/kilogramo, respectivamente. Cada formulación se examina bajo un microscopio de contraste de fases, y se describe la forma de las partículas y se estima el tamaño.

El compuesto formulado se administra mediante introducción tubular para proporcionar dosificaciones de 50 miligramos/kilogramo. En los puntos del tiempo asignados, los ratones (4 en cada ocasión) se anestesian con isofluorano al 3 por ciento en oxígeno, y se remueve la sangre del corazón en tubos heparinizados (aproximadamente 30 unidades internacionales/mililitro). Los anima-

les subsecuentemente se sacrifican sin recuperarse de la anestesia. Se prepara plasma a partir de la sangre mediante centrifugación (10,000 g, 5 minutos), y se analiza inmediatamente, o bien se almacena congelada a -70°C. Las muestras de plasma se mezclan con un volumen igual de acetonitrilo, y se dejan reposar a temperatura ambiente durante 20 a 30 minutos. El precipitado de proteína se remueve mediante centrifugación (10,000 xg), y se analiza una muestra del sobrenadante mediante cromatografía de líquidos de alta presión de fase inversa en un equipo Merck-Hitachi LaChrom®. La muestra (100 microlitros) se inyecta en una columna Nucleosil® 100-5 C18 (Macherey & Nagel, Düren, F.R.G.) (125 x 4 milímetros) con una columna de guarda (8 x 4 milímetros) del mismo material. La columna se equilibra, por ejemplo, con un 5 por ciento por volumen/volumen de acetonitrilo en agua conteniendo el 0.05 por ciento de ácido trifluoroacético (TFA). La muestra se eluye, por ejemplo, con un gradiente del 5 por ciento por volumen/volumen de acetonitrilo al 95 por ciento por volumen/volumen de acetonitrilo (en agua con el 0.05 por ciento por volumen/volumen de ácido trifluoroacético) durante un período de 10 minutos. Luego se prepara la columna para la siguiente muestra, manteniendo el gradiente en las condiciones finales durante 5 minutos, y luego regresando a las condiciones iniciales, y reequilibrando durante 5 minutos. El compuesto se detecta mediante absorción, por ejemplo, a 320 nanómetros. La identidad del pico se puede confirmar por el tiempo de retención y el espectro de absorción ultravioleta (detector de arreglo de diodo de 205 a 400 nanómetros) comparán-

dose con los controles. La cantidad del compuesto se cuantifica mediante el método estándar externo. Se construye una curva de calibración con cantidades conocidas del compuesto en plasma, que se procesa como se describe anteriormente.

Los compuestos de la fórmula I ó I* de acuerdo con la invención muestran aquí concentraciones en plasma en el área de, por ejemplo, 1 a 50 M.

Ejemplo 166: Datos de inhibición *in vitro*

Los datos enzimáticos (c-Abl, KDR, Flt3) se dan en la Tabla 17 (% de inhibición a 10 M). (Las mediciones se hacen como se describe anteriormente en la descripción general).

Tabla 17: Datos Enzimáticos

Ejemplo	c-Abl (% a 10 M)	KDR trans (% a 10 M)	Flt3 (% a 10 M)
1	62	100	-
2	84	99	-
3	58	25	-
4	59	99	98
5	46	99	64
6	75	100	87
7	47	97	67
8	48	78	57
9	100	92	90
10	98	100	100
11	95	100	100
12	33	97	92

Ejemplo 167: Tabletas que comprenden compuestos de la fórmula I ó I*

Se preparan tabletas que comprenden, como ingrediente activo, 100 miligramos de cualquiera de los compuestos de la fórmula I ó I* de los Ejemplos 1 a 164c), con la siguiente composición, siguiendo los procedimientos convencionales:

Composición

ingrediente activo	100 mg
lactosa cristalina	240 mg
Avicel	80 mg
PVPPXL	20 mg
Aerosil	2 mg
estearato de magnesio	5 mg

447 mg

Fabricación: El ingrediente activo se mezcla con los materiales portadores, y se comprime por medio de una máquina formadora de tabletas (Korsch EKO, Stempeldurchmesser, 10 milímetros).

Avicel es celulosa microcristalina (FMC, Filadelfia, EUA).

PVPPXL es polivinilpolipirrolidona reticulada (BASF, Alemania).

Aerosil es dióxido de silicio (Degussa, Alemania).

Ejemplo 168: Cápsulas

Se preparan cápsulas que comprende, como ingrediente activo, 100 miligramos de cualquiera de los compuestos de la fórmula I ó I* dados en los Ejemplos 1 a 164c), de la siguiente composición, de acuerdo con los procedimientos convencionales:

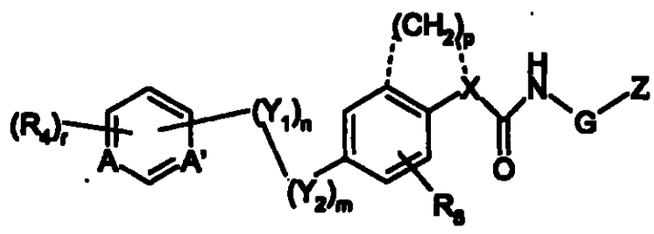
Composición

ingrediente activo	100 mg
Avicel	200 mg
PVPPXL	15 mg
Aerosil	2 mg
estearato de magnesio	1.5 mg
	318.5 mg

La fabricación se hace mezclando los componentes y llenándolos en cápsulas de gelatina dura, tamaño 1.

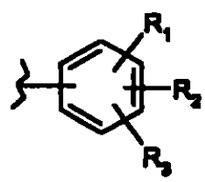
REIVINDICACIONES

1. El uso de un derivado de diarilurea de la fórmula I:



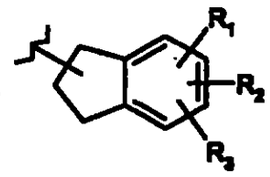
(I)

en donde G no está presente, o es alquileno inferior o cicloalquileno de 3 a 5 átomos de carbono, y Z es un radical de la fórmula Ia:



(Ia)

ó G no está presente y Z es un radical de la fórmula Ib:



(Ib)

A es CH, N ó N O, y A' es N ó N O, con la condición de que no más de uno de A y A' puede ser N O;

n es 1 ó 2;

m es 0, 1, ó 2;

p es 0, 2, ó 3;

r es de 0 a 5;

X es NR si p es 0, en donde R es hidrógeno o una fracción orgánica, o si p es 2 ó 3, X es nitrógeno que, junto con $(CH_2)p$ y los enlaces representados en las líneas punteadas (interrumpidas) (incluyendo los átomos con los que están enlazados) forma un anillo,

o

X es CHK, en donde K es alquilo inferior o hidrógeno, y p es 0,

con la condición de que los enlaces representados en las líneas punteadas, si p es 0, están ausentes;

Y_1 es O, S, ó CH_2;

Y_2 es O, S, ó NH;

con la condición de que $(Y_1)_n$-$(Y_2)_m$ no incluye grupos O-O, S-S, NH-O, NH-S, ó S-O

cada uno de R_1, R_2, R_3, y R^5, independientemente de los otros, es hidrógeno o una fracción inorgánica u orgánica, o cualesquiera dos de ellos forman juntos un puente de alquilendioxilo inferior enlazado por medio de los átomos de oxígeno, y la restante de estas fracciones es hidrógeno o una fracción inorgánica u orgánica;

y R_4 (si está presente, es decir, si r no es 0) es una fracción inorgánica u orgánica;

o un tautómero del mismo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

para la fabricación de composiciones farmacéuticas para utilizarse en el tratamiento de enfermedades dependientes de la cinasa de proteína.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el derivado de diarilurea es un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

G no está presente, o es alquileno inferior, en especial metileno o etileno, o cicloalquileno de 3 a 5 átomos de carbono, en especial ciclopropileno, y Z es un radical de la fórmula Ia de acuerdo con la reivindicación 1, ó

G no está presente y Z es un radical de la fórmula Ib de acuerdo con la reivindicación 1;

A es CH ó N, y A' es N ó N O;

n es 1;

m es 0 ó 1;

p es 0, 2, ó 3;

r es 0 ó 1;

X es NR si p es 0, en donde R es hidrógeno o alquilo inferior, o si p es 2 ó 3, X es nitrógeno que, junto con $(CH_2)_p$ y los enlaces representados en líneas punteadas (interrumpidas) (incluyendo los átomos con los que están enlazados) forma un anillo, o

X es CHK, en donde K es hidrógeno y p es 0,

con la condición de que los enlaces representados en líneas punteadas, si p es 0, están ausentes;

Y_1 es O, S, ó CH_2;

Y_2 es O;

con la condición de que $(Y_1)_n$-$(Y_2)_m$ no incluyen los grupos O-O- ó S-O;

cada uno de R_1, R_2 y R_3, independientemente de los otros, es hidrógeno, alquilo inferior, en especial metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, o terbutilo, alquenilo inferior, en especial isopropenilo, hidroxialquilo inferior, en especial hidroxipropilo, alcoxilo inferior, en especial metoxilo, halógeno, en especial cloro o bromo, haloalquilo inferior, en especial trifluorometilo, haloalcoxilo inferior, en especial trifluorometoxilo o trifluoroetoxilo, aminoalquilo inferior, en especial aminometilo, aminoalcoxilo inferior, en especial aminoetoxilo, dialquilo inferior-amino, en especial dietilamino, hidroxialquilo inferior-amino, en especial hidroxipropilamino, bis-(alcoxilo inferior-alquilo inferior)-amino, en especial bis-(-2-metoxi-etil)-amino, dial-

quilo inferior-amino-alquilo inferior, en especial dimetilaminometilo, fenilo, morfolinilo, en especial morfolin-4-ilo, piperidilo, en especial piperidin-1-ilo, piperidilalquilo inferior, en especial piperidin-1-ilmetilo, alquilo inferior-piperazinilo, en especial 4-metil-piperazin-1-ilo ó 4-etil-piperazin-1-ilo, alquilo inferior-piperazinil-alquilo inferior, en especial 4-metil-piperazin-1-ilmetilo ó 4-etil-piperazin-1-ilmetilo, piridilo, en especial piridin-2-ilo, o alquilo inferior-imidazolilo, en especial 2- ó 4-metil-imidazol-1-ilo;

si r es 1, R_4 es alquilo inferior, en especial metilo, etilo, o isopropilo, hidroxilo, aminocarbonilo, alquilo inferior-carbonilo, en especial metilcarbonilo, ciclohexilo, halógeno, en especial cloro o flúor, haloalquilo inferior, en especial trifluorometilo, alcoxilo inferior, en especial metoxilo, amino, alquilo inferior-amino, en especial metilamino, etilamino, isopropilamino o terbutilamino, dialquilo inferior-amino, en especial dimetilamino, alquenilo inferior-amino, en especial prop-2-enilamino ó but-3-enilamino, alquilo inferior-carbonilamino, en especial metilcarbonilamino, ciano, azido, hidroxifenilamino, en especial 3- ó 4-hidroxifenilamino, mono- ó tri-alcoxilo inferior-fenilamino, en especial metoxifenilamino o trimetoxifenilamino, alcoxilo inferior-halógeno-fenilamino, en especial metoxi-fluoro-fenilamino, fenilalquilo inferior-amino, en especial bencilamino, (mono- ó di-alcoxilo inferior)-fenilalquilo inferior-amino, en especial metoxibencilamino ó dimetoxibencilamino, aminosulfonil-fenilalquilo inferior-amino, en especial aminosulfonilbencilamino, aminoalcoxilo inferior-fenilamino, en especial aminoetoxifenilamino,

alquilo inferior-aminosulfonilalquilo inferior-fenilamino, en especial metilaminosulfonilmetilfenilamino, alquilo inferior-piperazinilalquilo inferior-amino, en especial 4-metilpiperazin-1-il-propilamino, morfolinilalquilo inferior-amino, en especial morfolin-4-il-propilamino, alquilo inferior-piperidilamino, en especial 1-metil-piperidin-4-ilamino, tetrazolilo, en especial 1H-tetrazol-5-ilo, alquilo inferior-tetrazolilo, en especial alquilo inferior-tetrazol-5-ilo, tal como 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo ó 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo, ó (dialquilo inferior)-aminoalquilo inferior-tetrazolilo, en especial (dialquilo inferior)-aminoalquilo inferior-tetrazol-5-ilo, tal como 2-[3-dimetilaminopropil)-2H-tetrazol-5-ilo;

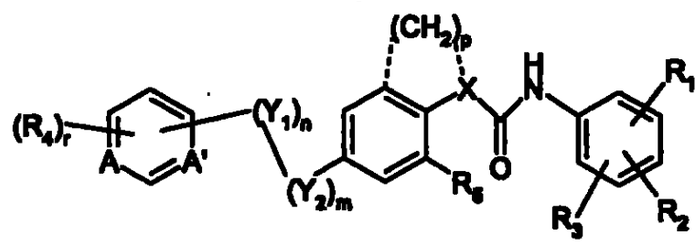
R_6 es más preferiblemente hidrógeno, o alquilo inferior, en especial metilo, o halógeno, en especial cloro;

o un tautómero del mismo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el derivado de diarilurea es un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A y A' son ambos N, n es 1, m es 0, p es 0 ó 2, r es 1, X es NH si p es 0, ó si p es 2, X es nitrógeno que, junto con $(CH_2)_2$ y los enlaces representados en líneas punteadas (interrumpidas) (incluyendo los átomos con los que están unidos) forma un anillo, Y_1 es O, G no está presente, Z es un radical de la fórmula Ia de acuerdo con la reivindicación 1, cuando menos de R_1, R_2, y R_3 es una fracción orgánica básica, R_4 es amino o alquilo inferior-amino, y R_6 es hidrógeno.

4. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el derivado de diarilurea es un compuesto de la fórmula I*:



(I*)

en donde A, A', n, m, p, r, X, Y_1, Y_2, y R_1-R_5 tienen los significados definidos para un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1;

o un tautómero del mismo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El uso de acuerdo con la reivindicación 4 de un compuesto de la fórmula I* o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde, en el compuesto de la fórmula I*,

A es CH, N ó N O, y A' es N ó N O, con la condición de que no más de uno de A y A' pueden ser N O;

n es 1;

m es 0;

p es 0, 2, ó 3;

r es 0, 1, ó 2;

X es NR si p es 0, en donde R es hidrógeno o alquilo inferior, o si p es 2 ó 3, X es nitrógeno que, junto con $(CH_2)_p$ y los enla-

ces representados en líneas punteadas (interrumpidas) (incluyendo los átomos con los que están enlazados) forma un anillo, ó

X es CH_2 y p es 0,

con la condición de que los enlaces representados en líneas punteadas, si p es 0, están ausentes;

Y_1 es O ó CH_2;

cada uno de R_1, R_2 y R_3, independientemente de los otros, es hidrógeno, alquilo inferior, halógeno, en especial bromo o cloro, haloalquilo inferior, en especial trifluorometilo, alcoxilo inferior, en especial metoxilo, haloalcoxilo inferior, en especial 2,2,2-trifluoroetoxilo, fenilo, piperidilo, en especial piperidin-1-ilo, piperazinilo, en especial piperazin-1-ilo, morfolinilo, en especial morfolina, tiomorfolinilo, en especial tiomorfolino, o cualesquiera dos de ellos forman juntos un puente de alquilendioxi inferior enlazado por medio de los átomos de oxígeno, y la restante de estas fracciones es hidrógeno o una de las fracciones mencionadas;

si r no es 0, R_4 es alquilo inferior, especialmente metilo o etilo, alcoxilo inferior, en especial metoxilo, alcanoilamino inferior, en especial acetilamino, hidroxifenilamino, en especial p-hidroxifenilamino, aminoalquilo inferior-oxifenilamino, en especial 4-[[(2-aminoetil)-oxifenil]-amino, sulfamoilfenilamino, en especial 4-sulfanoilfenilamino, carbamoilfenilamino, en especial 4-carbamoilfenilamino, [N-(hidroxialquilo inferior)-carbamoil]-fenilamino, en especial [N-(2-hidroxietil)-carbamoil]-fenilamino, halógeno, en especial cloro, o hidroxilo; y

R_8 es hidrógeno, alquilo inferior, o halógeno, en especial hidrógeno.

6. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la enfermedad dependiente de la cinasa de proteína es una enfermedad dependiente de la cinasa de la proteína tirosina, en especial una enfermedad proliferativa que depende de cualquiera o más de las siguientes cinasas de la proteína tirosina: ras, Abl, cinasa de tirosina receptor de VEGF, Flt3, y/o actividad de Bcr-Abl.

7. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde, en el compuesto de la fórmula I,

A es CH, N ó N O, y A' es N ó N O, con la condición de que no más de uno de A y A' puede ser N O;

n es 1 ó 2;

m es 0, 1, ó 2;

p es 0, 2, ó 3;

r es de 1 a 5;

X es NR si p es 0, en donde R es hidrógeno o una fracción orgánica, o si p es 2 ó 3, X es nitrógeno que, junto con $(CH_2)p$ y los enlaces representados en las líneas punteadas (interrumpidas) (incluyendo los átomos con los que están enlazados) forma un anillo,

con la condición de que, si X es NH, cada uno de R_4, independientemente de los otros si r>1, es una fracción como se defi-

ne en la reivindicación 1, pero no está enlazado con el resto de la fórmula I por medio de un puente de -C(=O)-, -C(NR)-, ó -S(O_2)-,

o

X es CHK, en donde K es alquilo inferior o hidrógeno, y p es 0,

con la condición de que los enlaces representados en las líneas punteadas, si p es 0, están ausentes;

Y_1 es O, S, ó CH_2;

Y_2 es O, S, ó NH;

con la condición de que $(Y_1)_n$-$(Y_2)_m$ no incluye grupos O-O, S-S, NH-O, NH-S, ó S-O

cada uno de R_1, R_2, R_3, y R^6, independientemente de los otros, es hidrógeno o una fracción inorgánica u orgánica, o cualesquiera dos de R_1, R_2 y R_3 forman juntos un puente de alquilendioxilo inferior enlazado por medio de los átomos de oxígeno, y la restante de estas fracciones es hidrógeno o una fracción inorgánica u orgánica, con la condición de que si G no está presente y Z es un radical de la fórmula Ia de acuerdo con la reivindicación 1, R_1, R_2, y R_3 no pueden ser todos hidrógeno, y con la condición adicional de que si uno de R_1, R_2 y R_3 es halógeno o alquilo inferior-sulfonilo, los otros dos no pueden ser ambos hidrógeno;

R_4 es una fracción inorgánica u orgánica, con la condición de que, si n es 1, m es 0, p es 0, r es 1, X es NH, Y_1 es O, G no está presente, y Z es un radical de la fórmula Ia de acuerdo con la reivindicación 1, R_4, junto con el anillo de benceno que contiene A y A', no

forma metilpiridinilo, 2-hidroxi-piridin-4-ilo, ó 1-H-2-oxo-1,2-dhidropiridin-4-ilo; y

G y Z tienen los significados dados bajo la fórmula I en la reivindicación 1.

8. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 7, en donde:

G no está presente, o es alquileno inferior, en especial metileno o etileno, o cicloalquileno de 3 a 5 átomos de carbono, en especial ciclopropileno, y Z es un radical de la fórmula Ia de acuerdo con la reivindicación 1, ó G no está presente y Z es un radical de la fórmula Ib de acuerdo con la reivindicación 1;

A es CH ó N, y A' es N ó N O;

n es 1;

m es 0 ó 1;

p es 0, 2, ó 3;

r es 1;

X es NR si p es 0, en donde R es hidrógeno o alquilo inferior, o si p es 2 ó 3, X es nitrógeno que, junto con $(CH_2)_p$ y los enlaces representados en líneas punteadas (interrumpidas) (incluyendo los átomos con los que están enlazados) forma un anillo, o

X es CHK, en donde K es hidrógeno y p es 0,

con la condición de que los enlaces representados en líneas punteadas, si p es 0, están ausentes;

Y_1 es O, S, ó CH_2;

Y_2 es O;

con la condición de que $(Y_1)_n$-$(Y_2)_m$ no incluyen los grupos O-O- ó S-O;

cada uno de R_1, R_2 y R_3, independientemente de los otros, es hidrógeno, alquilo inferior, en especial metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, o terbutilo, alquenilo inferior, en especial isopropenilo, hidroxialquilo inferior, en especial hidroxipropilo, alcoxilo inferior, en especial metoxilo, halógeno, en especial cloro o bromo, haloalquilo inferior, en especial trifluorometilo, haloalcoxilo inferior, en especial trifluorometoxilo o trifluoroetoxilo, aminoalquilo inferior, en especial aminometilo, aminoalcoxilo inferior, en especial aminoetoxilo, dialquilo inferior-amino, en especial dietilamino, hidroxialquilo inferior-amino, en especial hidroxipropilamino, bis-(alcoxilo inferior-alquilo inferior)-amino, en especial bis-(-2-metoxi-etil)-amino, dialquilo inferior-amino-alquilo inferior, en especial dimetilaminometilo, fenilo, morfolinilo, en especial morfolin-4-ilo, piperidilo, en especial piperidin-1-ilo, piperidilalquilo inferior, en especial piperidin-1-ilmetilo, alquilo inferior-piperazinilo, en especial 4-metil-piperazin-1-ilo ó 4-etil-piperazin-1-ilo, alquilo inferior-piperazinil-alquilo inferior, en especial 4-metil-piperazin-1-ilmetilo ó 4-etil-piperazin-1-ilmetilo, piridilo, en especial piridin-2-ilo, o alquilo inferior-imidazolilo, en especial 2- ó 4-metil-imidazol-1-ilo, con la condición de que, si G no está presente y Z es un radical de la fórmula Ia de acuerdo con la reivindicación 1, R_1, R_2, y R_3 no pueden ser todos hidrógeno, y con la condición adicional de que si uno de R_1, R_2 y R_3 es halógeno, los otros dos no pueden ser ambos hidrógeno;

R_4 es alquilo inferior, en especial metilo, etilo, o isopropilo, hidroxilo, aminocarbonilo, alquilo inferior-carbonilo, en especial metilcarbonilo, ciclohexilo, halógeno, en especial cloro o flúor, haloalquilo inferior, en especial trifluorometilo, alcoxilo inferior, en especial metoxilo, amino, alquilo inferior-amino, en especial metilamino, etilamino, isopropilamino o terbutilamino, dialquilo inferior-amino, en especial dimetilamino, alquenilo inferior-amino, en especial prop-2-enilamino ó but-3-enilamino, alquilo inferior-carbonilamino, en especial metilcarbonilamino, ciano, azido, hidroxifenilamino, en especial 3- ó 4-hidroxifenilamino, mono- ó tri-alcoxilo inferior-fenilamino, en especial metoxifenilamino o trimetoxifenilamino, alcoxilo inferior-halógeno-fenilamino, en especial metoxi-fluoro-fenilamino, fenilalquilo inferior-amino, en especial bencilamino, (mono- ó di-alcoxilo inferior)-fenilalquilo inferior-amino, en especial metoxibencilamino ó dimetoxibencilamino, aminosulfonil-fenilalquilo inferior-amino, en especial aminosulfonilbencilamino, aminoalcoxilo inferior-fenilamino, en especial aminoetoxifenilamino, alquilo inferior-aminosulfonilalquilo inferior-fenilamino, en especial metilaminosulfonilmetilfenilamino, alquilo inferior-piperazinilalquilo inferior-amino, en especial 4-metilpiperazin-1-il-propilamino, morfolinilalquilo inferior-amino, en especial morfolin-4-il-propilamino, alquilo inferior-piperidilamino, en especial 1-metil-piperidin-4-ilamino, tetrazolilo, en especial 1H-tetrazol-5-ilo, alquilo inferior-tetrazolilo, en especial alquilo inferior-tetrazol-5-ilo, tal como 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo ó 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo, ó (dialquilo inferior)-

aminoalquilo inferior-tetrazolilo, en especial (dialquilo inferior)-aminoalquilo inferior-tetrazol-5-ilo, tal como 2-[3-dimetilaminopropil)-2H-tetrazol-5-ilo, con la condición de que, si X es NH, R_4 no es aminocarbonilo o alquilo inferior-carbonilo, y con la condición adicional de que si n es 1, m es 0, p es 0, r es 1, X es NH, Y_1 es O, G no está presente, y Z es un radical de la fórmula Ia de acuerdo con la reivindicación 1, R_4, junto con el anillo de benceno que contiene A y A', no forma metilpiridinilo, 2-hidroxi-piridin-4-ilo, ó 1-H-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo;

R_5 es más preferiblemente hidrógeno, o alquilo inferior, en especial metilo, o halógeno, en especial cloro;

o un tautómero del mismo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 7, en donde:

A y A' son ambos N, n es 1, m es 0, p es 0 ó 2, r es 1, X es NH si p es 0, ó si p es 2, X es nitrógeno que, junto con $(CH_2)_2$ y los enlaces representados en líneas punteadas (interrumpidas) (incluyendo los átomos con los que están unidos) forma un anillo, Y_1 es O, G no está presente, Z es un radical de la fórmula Ia de acuerdo con la reivindicación 1, cuando menos de R_1, R_2, y R_3 es una fracción orgánica básica, R_4 es amino o alquilo inferior-amino, y R_5 es hidrógeno, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de la fórmula I* de acuerdo con la reivindicación 4, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde, en el compuesto de la fórmula I*,

A es CH, N ó N O, y A' es N ó N O, con la condición de que no más de uno de A y A' pueden ser N O;

n es 1;

m es 0;

p es 0, 2, ó 3;

r es 1;

X es NR si p es 0, en donde R es hidrógeno o alquilo inferior, o si p es 2 ó 3, X es nitrógeno que, junto con $(CH_2)_p$ y los enlaces representados en líneas punteadas (interrumpidas) (incluyendo los átomos con los que están enlazados) forma un anillo, ó

X es CH_2 y p es 0,

con la condición de que los enlaces representados en líneas punteadas, si p es 0, están ausentes;

Y_1 es O ó CH_2;

cada uno de R_1, R_2 y R_3, independientemente de los otros, es hidrógeno, alquilo inferior, halógeno, en especial bromo o cloro, haloalquilo inferior, en especial trifluorometilo, alcoxilo inferior, en especial metoxilo, haloalcoxilo inferior, en especial 2,2,2-trifluoroetoxilo, fenilo, piperidilo, en especial piperidin-1-ilo, piperazinilo, en especial piperazin-1-ilo, morfolinilo, en especial morfolina, tiomorfolinilo, en especial tiomorfolino, o cualesquiera dos de ellos

forman juntos un puente de alquilendioxi inferior enlazado por medio de los átomos de oxígeno, y la restante de estas fracciones es hidrógeno o una de las fracciones mencionadas, con la condición de que R_1, R_2 y R_3 no pueden ser todos hidrógeno, y con la condición adicional de que si uno de R_1, R_2 y R_3 es halógeno, los otros dos no pueden ser ambos hidrógeno;

R_4 es alcoxilo inferior, en especial metoxilo, alcanoilamino inferior, en especial acetilamino, hidroxifenilamino, en especial p-hidroxifenilamino, aminoalquilo inferior-oxifenilamino, en especial 4-[[(2-aminoetil)-oxifenil]-amino, sulfamoilfenilamino, en especial 4-sulfanoilfenilamino, carbamoilfenilamino, en especial 4-carbamoilfenilamino, [N-(hidroxialquilo inferior)-carbamoil]-fenilamino, en especial [N-(2-hidroxietil)-carbamoil]-fenilamino, o halógeno, en especial cloro; y

R_5 es hidrógeno, alquilo inferior o halógeno, en especial hidrógeno.

11. Un compuesto de la fórmula I* de acuerdo con la reivindicación 4, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde, en el compuesto de la fórmula I*,

A, A', n, m, p, Y_1, Y_2, R_1, R_2, R_3, y R_4 tienen los significados dados bajo la fórmula I* en la reivindicación 4, y r es de 1 a 5, X es NR si p es 0, en donde R es hidrógeno o una fracción orgánica, o si p es 2 ó 3, X es nitrógeno que, junto con $(CH_2)_p$ y los enlaces representados en líneas punteadas (interrumpidas) (incluyendo los

290
289

átomos con los que están enlazados) forma un anillo,

X es CH_2 y p es 0,

y, si p es 0, los enlaces representados en líneas punteadas están ausentes;

con la condición de que, si X es NH, cada uno de R_4, independientemente de los otros, si están presentes, es una fracción como se define en la reivindicación 4, pero no está enlazada con el resto de la fórmula I* por medio de un puente de -C(=O)-, -C(NR)-, ó S-(O_2), y los sustituyentes R_1, R_2, y R_3 se seleccionan a partir de las siguientes fracciones, en donde las posiciones (o = orto, m = meta, p = para) están indicadas con respecto a la posición en donde el anillo está enlazado con el resto de la molécula en la fórmula I* (por medio de la fracción NH-C(=O)-X):

si solamente R_1 es diferente de hidrógeno:

R_1 = p-alquilo inferior, en especial p-metilo, p-etilo, ó p-n-propilo;

m-haloalquilo inferior, en especial m-trifluorometilo; o

fenilo, p-piperidin-1-ilo, ó p-piperazin-1-ilo;

si tanto R_1 como R_2 son diferentes de hidrógeno:

R_1 = m-haloalquilo inferior, en especial m-trifluorometilo, y R_2 = p-halógeno, en especial p-bromo;

R_1 = m-haloalquilo inferior, en especial m-trifluorometilo, y R_2 = p-haloalcoxilo inferior, en especial p-(2,2,2-trifluoroetoxilo);

R_1 = m-haloalquilo inferior, en especial m-trifluorometilo, y R_2 = m-alcoxilo inferior, en especial m-metoxilo;

R_1 = m-haloalquilo inferior, en especial m-trifluorometilo, y R_2 = p-fenilo;

R_1 = m-haloalquilo inferior, en especial m-trifluorometilo, y R_2 = p-piperidin-1-ilo ó p-piperazin-1-ilo;

R_1 = m-haloalquilo inferior, en especial m-trifluorometilo, y R_2 = p-N-morfolino ó p-N-tiomorfolino;

R_1 = m-alcoxilo inferior, en especial m-metoxilo, y R_2 = p-halógeno, en especial p-bromo (menos preferido);

R_1 = m-alcoxilo inferior, en especial m-metoxilo, y R_2 = p-haloalcoxilo inferior, en especial p-2,2,2-trifluoroetoxilo;

R_1 = m-alcoxilo inferior, en especial m-metoxilo, y R_2 = p-fenilo; ó

R_1 = m-alcoxilo inferior, en especial m-metoxilo, y R_2 = p-piperidin-1-ilo ó p-piperazin-1-ilo;

o si R_1, R_2, y R_3 son diferentes de hidrógeno:

R_1 = m-alcoxilo inferior, en especial m-metoxilo; R_2 = m-alcoxilo inferior, en especial m-metoxilo; y R_3 = p-alcoxilo inferior, en especial p-metoxilo; ó

R_1 = alcoxilo inferior, en especial metoxilo, y R_2 y R_3 forman juntos un puente de alquilendioxilo inferior, en especial -O-CH_2-CH_2-O-;

y R_5 es hidrógeno, alquilo inferior ó halógeno, en especial hidrógeno; con la condición de que si n es 1, m es 0, p es 0, r es 1, X es NH, e Y_1 es O, R_4, junto con el anillo de benceno que contiene A y A', no forma metilpiridinilo, 2-hidroxi-piridin-4-ilo, ó 1-H-2-oxo-

1,2-dihidropiridin-4-ilo.

12. Un compuesto de la fórmula I* de acuerdo con la reivindicación 4, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde, en el compuesto de la fórmula I*,

A es CH, N ó N O, y A' es N ó N O, con la condición de que no más de uno de A y A' pueden ser N O;

n es 1;

m es 0;

p es 0, 2, ó 3;

r es 1 ó 2;

X es NR si p es 0, en donde R es hidrógeno o alquilo inferior, o si p es 2 ó 3, X es nitrógeno que, junto con $(CH_2)_p$ y los enlaces representados en líneas punteadas (interrumpidas) (incluyendo los átomos con los que están enlazados) forma un anillo, o

X es CH_2 y p es 0,

con la condición de que los enlaces representados en líneas punteadas, si p es 0, están ausentes;

Y_1 es O ó CH_2;

R_1, R_2, y R_3 se seleccionan a partir de las siguientes fracciones, en donde las posiciones (o = orto, m = meta, p = para) están indicadas con respecto a la posición en donde el anillo está enlazado con el resto de la molécula en la fórmula I* (por medio de la fracción NH-C(=O)-X):

si solamente R_1 es diferente de hidrógeno:

293
292

R_1 = p-alquilo inferior, en especial p-metilo, p-etilo, ó p-n-propilo;

m-haloalquilo inferior, en especial m-trifluorometilo; o

fenilo, p-piperidin-1-ilo, ó p-piperazin-1-ilo;

si tanto R_1 como R_2 son diferentes de hidrógeno:

R_1 = m-haloalquilo inferior, en especial m-trifluorometilo, y R_2 = p-halógeno, en especial p-bromo;

R_1 = m-haloalquilo inferior, en especial m-trifluorometilo, y R_2 = p-haloalcoxilo inferior, en especial p-(2,2,2-trifluoroetoxilo);

R_1 = m-haloalquilo inferior, en especial m-trifluorometilo, y R_2 = m-alcoxilo inferior, en especial m-metoxilo;

R_1 = m-haloalquilo inferior, en especial m-trifluorometilo, y R_2 = p-fenilo;

R_1 = m-haloalquilo inferior, en especial m-trifluorometilo, y R_2 = p-piperidin-1-ilo ó p-piperazin-1-ilo;

R_1 = m-haloalquilo inferior, en especial m-trifluorometilo, y R_2 = p-N-morfolino ó p-N-tiomorfolino;

R_1 = m-alcoxilo inferior, en especial m-metoxilo, y R_2 = p-halógeno, en especial p-bromo (menos preferido);

R_1 = m-alcoxilo inferior, en especial m-metoxilo, y R_2 = p-haloalcoxilo inferior, en especial p-2,2,2-trifluoroetoxilo;

R_1 = m-alcoxilo inferior, en especial m-metoxilo, y R_2 = p-fenilo; ó

R_1 = m-alcoxilo inferior, en especial m-metoxilo, y R_2 = p-piperidin-1-ilo ó p-piperazin-1-ilo;

294
293

o si R_1, R_2, y R_3 son diferentes de hidrógeno:

R_1 = m-alcoxilo inferior, en especial m-metoxilo; R_2 = m-alcoxilo inferior, en especial m-metoxilo; y R_3 = p-alcoxilo inferior, en especial p-metoxilo; ó

R_1 = alcoxilo inferior, en especial metoxilo, y R_2 y R_3 forman juntos un puente de alquilendioxilo inferior, en especial -O-CH_2-CH_2-O-;

y si r no es 0, R_4 es alcoxilo inferior, en especial metoxilo, alcanoilo inferior-amino, en especial acetilamino, hidroxifenilamino, en especial p-hidroxifenilamino, aminoalquilo inferior-oxifenilamino, en especial 4-[(2-aminoetil)-oxifenil]-amino, sulfamoilfenilamino, en especial 4-sulfamoilfenilamino, carbamoilfenilamino, en especial 4-carbamoilfenilamino, [N-(hidroxialquilo inferior)-carbamoil]-fenilamino, en especial [N-(2-hidroxietil)-carbamoil]-fenilamino, o halógeno, en especial cloro;

y R_5 es halógeno, en especial cloro, alquilo inferior, en especial metilo, o de preferencia hidrógeno.

13. Un compuesto de la fórmula I* seleccionado a partir del grupo que consiste en:

N-(4-piridin-4-il-oxi-fenil)-N'-(4-etil-fenil)-urea,

N-(4-piridin-4-il-oxi-fenil)-N'-(3-trifluorometil-fenil)-urea,

N-(4-piridin-4-il-oxi-fenil)-N'-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-trifluorometil-fenil)-urea,

N-(4-(4-(4-hidroxifenilamino)-pirimidin-6-il)-oxifenil)-N'-(3-trifluorometilfenil)-urea;

y N-(4-(2-metil-piridin-4-il)-oxifenil)-N'-(3-trifluorometil-fenil)-urea;

o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

14. Un compuesto de la fórmula I*, seleccionado a partir del grupo que consiste en:

N-(4-piridin-4-il-oxi-fenil)-N'-(4-n-propil-fenil)-urea,

N-(4-piridin-4-il-oxi-fenil)-N'-(4-metil-fenil)-urea,

N-metil-N-(4-piridin-4-il-oxi-fenil)-N'-(4-etil-fenil)-urea,

N-metil-N-(4-piridin-4-il-oxi-fenil)-N'-(3-trifluorometil-fenil)-urea,

N-metil-N-(4-piridin-4-il-oxi-fenil)-N'-(4-n-propil-fenil)-urea,

N-metil-N-(4-piridin-4-il-oxi-fenil)-N'-(4-metil-fenil)-urea,

N-(4-piridin-4-il-oxi-fenil)-N'-(4-bromo-3-trifluorometil-fenil)-urea,

N-(4-piridin-4-il-oxi-fenil)-N'-(3-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea,

N-(4-piridin-4-ilmetil-fenil)-N'-(4-n-propil-fenil)-urea,

N-(4-piridin-4-ilmetil-fenil)-N'-(4-etil-fenil)-urea,

N-(4-piridin-4-ilmetil-fenil)-N'-(4-metil-fenil)-urea,

N-(4-piridin-4-ilmetil-fenil)-N'-(3-trifluorometil-fenil)-urea,

N-(4-piridin-4-il-oxi-fenil)acetil-(4-etil-fenil)-amida,

N-(4-piridin-4-il-oxi-fenil)acetil-(4-metil-fenil)-amida,

N-(4-piridin-4-il-oxi-fenil)acetil-(4-n-propil-fenil)-amida,

5-(4-piridil-oxi)-N-(3-trifluorometil-fenil)amino-carbonil-2,3-dihidroindol,

5-(4-piridil-oxi)-N-(3-trifluorometil-fenil)amino-carbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina,

N-(4-(4-cloropirimidin-6-il)-oxifenil)-N'-(3-trifluorometilfenil)-urea,

N-(4-piridin-4-il-oxifenil)-N'-(4-fenil-3-trifluorometil-fenil)-urea,

N-(4-piridin-4-il-oxifenil)-N'-(4-(piperidin-1-il)-3-trifluorometil-fenil)-urea,

N-(4-piridin-4-il-oxifenil)-N'-(4-morfolino)-3-trifluorometil-fenil)-urea,

N-(4-piridin-4-il-oxifenil)-N'-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-urea,

N-(4-piridin-4-il-oxifenil)-N'-(3-metoxi-4-fenil-fenil)-urea,

N-(4-piridin-4-il-oxifenil)-N'-(3-metoxi-4,5-(etilen-1,2-dioxi)-fenil)-urea,

N-(4-piridin-4-il-oxifenil)-N'-(3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil)-urea,

N-(4-piridin-4-il-oxifenil)-N'-(3-metoxi-4-piperidin-1-il-fenil)-urea,

N-(4-piridin-4-il-oxifenil)-N'-(4-piperidin-1-il-fenil)-urea,

N-(4-[2-(4-hidroxifenil)-amino-pirimidin-4-il]-oxifenil-N'-(3-trifluorometil-fenil)-urea,

N-(4-[4-(4-sulfamoilfenil)-amino-pirimidin-6-il]-oxifenil-N'-(3-trifluorometil-fenil)-urea,

N-(4-[4-(4-carbamoilfenil)-amino-pirimidin-6-il]-oxifenil-N'-(3-trifluorometil-fenil)-urea,

N-(4-[4-(4-(N-2-hidroxietilcarbamoil)-fenil)-amino-pirimidin-6-il]-oxifenil-N'-(3-trifluorometil-fenil)-urea,

N-(4-[4-(4-hidroxifenil)-amino-pirimidin-6-il]-oxifenil-N'-(3-trifluorometil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil)-urea,

N-(4-(N-óxido-piridin-4-il)-oxifenil)-N'-(3-trifluorometil-fenil)-urea,

N-(4-(2-metoxipiridin-5-il)-oxifenil)-N'-(3-trifluorometil-fenil)-urea,

N-(4-(2-piridin-5-il)-oxifenil)-N'-(3-trifluorometil-fenil)-urea,

N-[4-{(2-acetilamino)-piridin-4-il}-oxi]-fenil-N'-(3-trifluorometil-fenil)-

urea,

N-[4-(piridin-4-il-oxi)-2-cloro-fenil]-N'-(3-trifluorometil-fenil)-urea,

N-[4-(piridin-4-il-oxi)-2-metil-fenil]-N'-(3-trifluorometil-fenil)-urea, y

N-(4-[4-(2-aminoetoxifenil)-amino-pirimidin-6-il]-oxifenil-N'-(3-trifluorometil-fenil)-urea,

o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

15. Una composición seleccionado a partir del grupo que consiste en los compuestos de los Ejemplos 1 a 164c) como se describe en la descripción, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

16. Una preparación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I ó I* de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 15, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un material de vehículo farmacéuticamente aceptable.

17. Un compuesto de la fórmula I ó I* de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 15, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en el tratamiento del cuerpo animal o humano, en especial en el tratamiento de una enfermedad dependiente de la cinasa de tirosina.

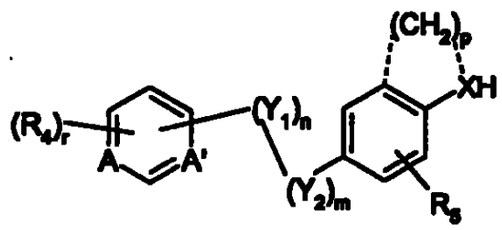
18. El uso de un compuesto de la fórmula I ó I* de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad dependiente de la cinasa de la proteína tirosina.

19. Un método de tratamiento para una enfermedad que

responda a la inhibición de una cinasa de proteína (en especial tirosina); el cual comprende administrar una cantidad profilácticamente, o en especial terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I ó I* como se muestra en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, a un animal de sangre caliente, por ejemplo un ser humano, que, a cuenta de una de las enfermedades mencionadas, requiera dicho tratamiento.

20. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 7, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque:

(a) para la síntesis de un compuesto de la fórmula I, en donde X es NR, si p es 0, ó si p es 2 ó 3, X es nitrógeno que, junto con $(CH_2)_p$ y los enlaces representados en las líneas punteadas (interrumpidas) (incluyendo los átomos con los que están enlazados) forma un anillo, y G, Z, A, A', Y_1, Y_2, R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, m, n, p, y r tienen los significados como se definen para un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 7, se hace reaccionar un compuesto de amino de la fórmula II:



(II)

en donde X es como recién se definió, y R_4, R_5, A, A', Y_1,

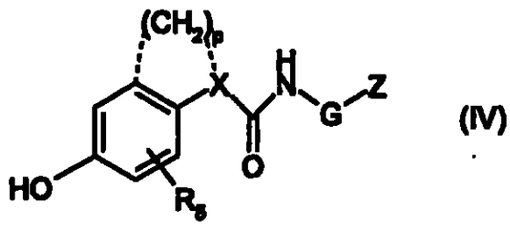
Y_2, m, n, p, r y los enlaces representados en líneas punteadas (interrumpidas) tienen los significados como se definen para un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 7, con un isocianato de la fórmula III:



O C N G Z (III)

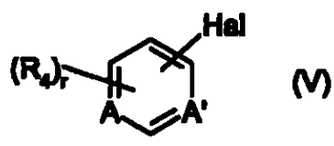
en donde G, Z, R_1, R_2 y R_3 tienen los significados como se definen para un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 7, o

(b) para la síntesis de un compuesto de la fórmula I, en donde m es 0 (y por lo tanto, falta Y_2), n es 1, Y_1 es O, y G, Z, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, A, A', p y r tienen los significados como se definen para un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 7, se eterifica un compuesto de hidroxilo de la fórmula IV:



(IV)

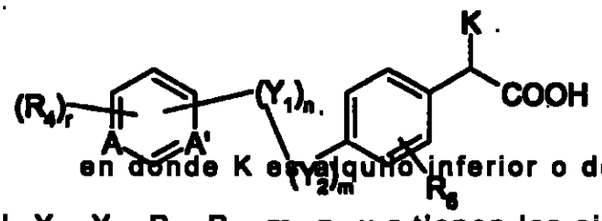
en donde G, Z, X, R_1, R_2, R_3, R_5, p y los enlaces representados en líneas punteadas (interrumpidas) tienen los significados como se definen para un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 7, con un compuesto de halógeno de la fórmula V:



(V)

en donde R_4 y r tienen los significados como se definen para un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 7, y Hal es halógeno, en especial cloro, o

(c) para la síntesis de un compuesto de la fórmula I, en donde p es 0, X es CHK, en especial CH_2, y G, Z, K, Y_1, Y_2, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, A, A', m, n, y r tienen los significados como se definen para un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 7, se condensa un compuesto de carboxilo de la fórmula VI:



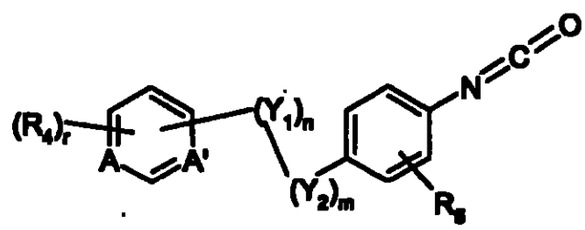
(VI)

en donde K es alquilo inferior o de preferencia hidrógeno, y A, A', Y_1, Y_2, R_4, R_5, m, n, y r tienen los significados como se definen para un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 7, o un derivado reactivo del mismo, con un compuesto de amino de la fórmula VII:

$$H_2N\ G\ Z \qquad (VII)$$

en donde G, Z, R_1, R_2 y R_3 tienen los significados como se definen para un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 7, ó

(d) para la síntesis de un compuesto de la fórmula I, en donde X es NH, p es 0, y G, Z, A, A', Y_1, Y_2, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, m, n, y r tienen los significados como se definen para un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 7, se hace reaccionar un isocianato de la fórmula VIII:



(VIII)

en donde R_4, A, A', Y_1, Y_2, m, n, r, y R_5 tienen los significados como se definen para un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 7, con un compuesto de amino de la fórmula IX:

$$H_2N—G—Z \qquad (IX)$$

en donde G, Z, R_1, R_2, y R_3 tienen los significados como se definen para un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 7,

y si se desea, después de la reacción de (a), (b), (c), ó (d), un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I se transforma en un compuesto diferente de la fórmula I, una sal de un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I se transforma en el compuesto libre o en una sal diferente, o un compuesto libre que se pueda obtener de la fórmula I se transforma en una sal; y/o una mez-

cia de isómeros que se pueda obtener de compuestos de la fórmula I se separa en los isómeros individuales;

en donde, para todas las reacciones mencionadas, los grupos funcionales de los materiales de partida que no vaya a tomar parte en la reacción, si se requiere, están presentes en una forma protegida mediante grupos protectores fácilmente removibles, y subsecuentemente se remueven cualesquiera grupos protectores.

303
302

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

PCT/EP 03/05634
International Application No.

(28.05.03) 28 MAY 2003
International Filing Date

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION
Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference *(if desired) (12 characters maximum)* 4-32508A

Box No. I TITLE OF INVENTION

Diaryl urea derivatives useful for the treatment of protein kinase dependent diseases

Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

Novartis AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
CH

Telephone No.
+41 61 324 11 11

Facsimile No.
+41 61 322 75 32

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality:
CH

State *(that is, country)* of residence:
CH

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

Novartis Pharma GmbH
Brunner Strasse 59
1230 Vienna
AT

This person is:
☒ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality:
AT

State *(that is, country)* of residence:
AT

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

GRUBB, Philip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
4002 Basel
CH

Telephone No.
+41 61 324 11 11

Facsimile No.
+41 61 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ **Address for correspondence:** Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

FLOERSHEIMER, Andreas
Lehmenweg 38
4143 Dornach
CH

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office:

State *(that is, country)* of nationality: DE

State *(that is, country)* of residence: CH

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

FURET, Pascal
Rue du Riegelsbourg 24
68800 Thann
FR

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office:

State *(that is, country)* of nationality: FR

State *(that is, country)* of residence: FR

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

MANLEY, Paul William
Bruggweg 12
4144 Arlesheim
CH

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office:

State *(that is, country)* of nationality: GB

State *(that is, country)* of residence: CH

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

BOLD, Guido
Bleumatthöhe 16
5073 Gipf-Oberfrick
CH

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office:

State *(that is, country)* of nationality: CH

State *(that is, country)* of residence: CH

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

BOSS, Eugen
Am Stausee 27/15
4127 Birsfelden
CH

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: CH

State *(that is, country)* of residence: CH

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

GUAGNANO, Vito
Thannerstrasse 66
4054 Basel
CH

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: IT

State *(that is, country)* of residence: CH

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

VAUPEL, Andrea
Dinkelbergstrasse 64
4125 Riehen
CH

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: DE

State *(that is, country)* of residence: CH

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

This person is:
- ☐ applicant only
- ☐ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality:

State *(that is, country)* of residence:

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Box No. V DESIGNATION OF STATES *Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.*

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

☐ **AP** **ARIPO Patent:** GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT *(If other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)* .....

☒ **EA** **Eurasian Patent:** AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT

☒ **EP** **European Patent:** AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, SI Slovenia, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT

☐ **OA** **OAPI Patent:** BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT *(If other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)* .....

National Patent *(If other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)*:

☒ AE United Arab Emirates	☐ GM Gambia	☒ NZ New Zealand .....
☒ AG Antigua and Barbuda	☒ HR Croatia	☒ OM Oman
☒ AL Albania	☒ HU Hungary	☒ PH Philippines .....
☒ AM Armenia	☒ ID Indonesia	☒ PL Poland .....
☒ AT Austria	☒ IL Israel	☒ PT Portugal .....
☒ AU Australia	☒ IN India	☒ RO Romania
☒ AZ Azerbaijan	☒ IS Iceland	☒ RU Russian Federation .....
☒ BA Bosnia and Herzegovina	☒ JP Japan	.....
☒ BB Barbados	☒ KE Kenya	☒ SC Seychelles
☒ BG Bulgaria	☒ KG Kyrgyzstan	☐ SD Sudan
☒ BR Brazil	☒ KP Democratic People's Republic	☒ SE Sweden
☒ BY Belarus	of Korea	☒ SG Singapore
☒ BZ Belize	☒ KR Republic of Korea	☒ SK Slovakia .....
☒ CA Canada	☒ KZ Kazakhstan	☐ SL Sierra Leone .....
☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein	☒ LC Saint Lucia	☒ TJ Tajikistan .....
☒ CN China	☒ LK Sri Lanka	☒ TM Turkmenistan .....
☒ CO Colombia	☐ LR Liberia	☒ TN Tunisia
☒ CR Costa Rica	☐ LS Lesotho	☒ TR Turkey .....
☒ CU Cuba	☒ LT Lithuania	☒ TT Trinidad and Tobago .....
☒ CZ Czech Republic	☒ LU Luxembourg	.....
☒ DE Germany	☒ LV Latvia	☐ TZ United Republic of Tanzania
☒ DK Denmark	☒ MA Morocco	☒ UA Ukraine .....
☒ DM Dominica	☒ MD Republic of Moldova	☐ UG Uganda .....
☒ DZ Algeria	.....	☒ US United States of America .....
☒ EC Ecuador	☐ MG Madagascar	.....
☒ EE Estonia	☒ MK The former Yugoslav Republic of	☒ UZ Uzbekistan .....
☒ ES Spain	Macedonia	☒ VC Saint Vincent and the Grenadines
☒ FI Finland	☒ MN Mongolia	☒ VN Viet Nam .....
☒ GB United Kingdom	☐ MW Malawi	☒ YU Yugoslavia .....
☒ GD Grenada	☒ MX Mexico	☒ ZA South Africa .....
☒ GE Georgia	☐ MZ Mozambique	☐ ZM Zambia
☒ GH Ghana	☒ NO Norway	☒ ZW Zimbabwe .....

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

☒ NI Nicaragua	☐	☐ .....
☐	☐	☐ .....

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. *(Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)*

Supplemental Box *If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

1. If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No...." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:

(i) If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;

(ii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;

(iii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;

(iv) If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;

(v) If, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;

(vi) If, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.

2. If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.

Continuation of Box No. II
Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

Continuation of Box No. III
Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only.

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application *(day/month/year)*	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 29 May 2002 ✓ (29.05.02)	0212413.9	GB		
item (2) 12 March 2003 ✓ (12.03.03)	0305684.3	GB		
item (3) 23 April 2003 ✓ (23.04.03)	0309219.4 ✓	GB ✓		
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) *(only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office)* identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box

* *Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):* ....

.....

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) *(if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used)*:

ISA / .....

Request to use results of earlier search; reference to that search *(if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority)*:

Date *(day/month/year)* Number Country *(or regional Office)*

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) *(mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration)*: Number of declarations

☐ Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor	:
☐ Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	:
☐ Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	:
☐ Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	:
☐ Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	:

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:

(a) In paper form, the following number of sheets:

request (including declaration sheets)	:	7
description (excluding sequence listings and/or tables related thereto)	:	152
claims	:	17
abstract	:	1
drawings	:	0
Sub-total number of sheets	:	177
sequence listings	:	
tables related thereto	:	
(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)		
Total number of sheets	:	177

(b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i))
- (i) ☐ sequence listings
- (ii) ☐ tables related thereto

(c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii))
- (i) ☐ sequence listings
- (ii) ☐ tables related thereto

Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the
- ☐ sequence listings: .....
- ☐ tables related thereto: .....

(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)

This international application is accompanied by the following item(s) *(mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item)*: — Number of items

1. ☒ fee calculation sheet : 1
2. ☐ original separate power of attorney : 1
3. ☐ original general power of attorney :
4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 36871 + 46171 ..... : 2
5. ☐ statement explaining lack of signature :
6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1) ..... : 2
7. ☐ translation of international application into *(language)*: ..... :
8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material :
9. ☐ sequence listings in computer readable form *(indicate type and number of carriers)*
   - (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13*ter* only (and not as part of the international application) :
   - (ii) ☐ *(only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column)* additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13*ter* :
   - (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column :
10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings *(indicate type and number of carriers)*
    - (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-*quater*) only (and not as part of the international application) :
    - (ii) ☐ *(only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column)* additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-*quater*) :
    - (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column :
11. ☐ other *(specify)*: ..... :

Figure of the drawings which should accompany the abstract:

Language of filing of the international application: English

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

In the name of the applicants
The representative

05.05.2003 GRUBB, Philip AV 36871 + 46171

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application: 28 MAY 2003 (28.05.03)
2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /
6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización de la Propiedad Intelectual Mundial
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
4 de Diciembre del 2003 (04.12.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2003/099771 A3

(51) Clasificación de Patente Inter.⁷: C07D 213/68, 213/40, 213/69, 239/34, 239/40, 239/26, 401/12, A61K 31/33, A61P 35/00, A61K 31/395

(21) Número de Solicitud Inter.: PCT/EP2003/005634

(22) Fecha de Presentación Inter.: 28 de Mayo del 2003 (28.05.2003)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de Prioridad:

0212413.9	29 de Mayo del 2002 (29.05.2002)	GB
0305684.3	12 de Marzo del 2003 (12.03.2003)	GB
0309219.4	23 de Abril del 2003 (23.04.2003)	GB

(71) Solicitante *(para todos los Estados designados excepto AT, US)*: NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Solicitante *(sólo para AT)*: NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventores: y

(75) Inventores/Solicitantes: FLOERSHEIMER, Andreas [DE/CH]; Lehmenweg 38, CH-4143 Dornach (CH). FURET, Pascal [FR/FR]; Rue du Roegelsbourg, 24, F-68800 Thann (FR). MANLEY, Paul, William [GB/CH]; Bruggweg 12, CH-4144 Arlesheim (CH). BOLD, Guido [CH/CH]; Bleumathöde 16, CH-5073 Gipf-Oberfrick (CH). BOSS, Eugen [CH/CH]; Am Stausee 27/15, CH-4127 Birsfelden (CH). GUAGNANO, Vito [IT/CH]; Thannerstrasse 66, CH-4054 Basel (CH). VAUPEL, Andrea [DE/CH]; Dinkelbergstrasse 64, CH-4125 Riehen (CH).

(74) Agente: GRBB, Philip; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(81) Estados Designados *(nacional)*:AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Estados Designados *(regional)*: patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

Publicada:
- Con informe de búsqueda internacional

(88) Fecha de publicación del informe de búsqueda Inter.:
1º de Abril del 2004

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, hacer referencia a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al principio de cada emisión regular de la Gaceta del PCT.

---

(54) Título: DERIVADOS DE DIARILUREA UTILES PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DEPENDIENTES DE LA CINASA DE PROTEINA

(57) Resumen:

La invención se refiere al uso de derivados de diarilurea en el tratamiento de enfermedades dependientes de la cinasa de proteína, o para la fabricación de composiciones farmacéuticas para utilizarse en el tratamiento de estas enfermedades, a métodos de uso de los derivados de diarilurea en el tratamiento de estas enfermedades, a preparaciones farmacéuticas que comprenden los derivados de diarilurea para el tratamiento de estas enfermedades, a derivados de diarilurea para utilizarse en el tratamiento de estas enfermedades, a novedosos derivados de diarilurea, a preparaciones farmacéuticas que comprenden estos derivados de diarilurea novedosos, a procesos para la fabricación de los derivados de diarilurea novedosos, al uso o métodos de uso de los derivados de diarilurea novedosos como se menciona anteriormente, y/o a estos derivados de diarilurea novedosos para utilizarse en el tratamiento del cuerpo animal o humano.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
4 December 2003 (04.12.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2003/099771 A3

(51) International Patent Classification[7]: C07D 213/68, 213/40, 213/69, 239/34, 239/40, 239/26, 401/12, A61K 31/33, A61P 35/00, A61K 31/395

(21) International Application Number: PCT/EP2003/005634

(22) International Filing Date: 28 May 2003 (28.05.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0212413.9	29 May 2002 (29.05.2002)	GB
0305684.3	12 March 2003 (12.03.2003)	GB
0309219.4	23 April 2003 (23.04.2003)	GB

(71) Applicant (*for all designated States except AT, US*): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant (*for AT only*): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): FLOERSHEIMER, Andreas [DE/CH]; Lehmenweg 38, CH-4143 Dornach (CH). FURET, Pascal [FR/FR]; Rue du Riegelsbourg, 24, F-68800 Thann (FR). MANLEY, Paul, William [GB/CH]; Bruggweg 12, CH-4144 Arlesheim (CH). BOLD, Guido [CH/CH]; Bleumatthöhe 16, CH-5073 Gipf-Oberfrick (CH). BOSS, Eugen [CH/CH]; Am Staugee 27/15, CH-4127 Birsfelden (CH). GUAGNANO, Vito [IT/CH]; Thannerstrasse 66, CH-4054 Basel (CH). VAUPEL, Andreas [DE/CH]; Dinkelbergstrasse 64, CH-4125 Riehen (CH).

(74) Agent: GRUBB, Philip: Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (*regional*): Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

Published:
— *with international search report*

(88) Date of publication of the international search report: 1 April 2004

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2003/099771 A3

(54) Title: DIARYL UREA DERIVATIVES USEFUL FOR THE TREATMENT OF PROTEIN KINASE DEPENDENT DISEASES

(57) Abstract: The invention relates to the use of diaryl urea derivatives in the treatment of protein kinase dependent diseases or for the manufacture of pharmaceutical compositions for use in the treatment of said diseases, methods of use of diaryl urea derivatives in the treatment of said diseases, pharmaceutical preparations comprising diaryl urea derivatives for the treatment of said diseases, diaryl urea derivatives for use in the treatment of said diseases, novel diaryl urea derivatives, pharmaceutical preparations comprising these novel diaryl urea derivatives, processes for the manufacture of the novel diaryl urea derivatives, the use or methods of use of the novel diaryl urea derivatives as mentioned above, and/or these novel diaryl urea derivatives for use in the treatment of the animal or human body.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

312
311

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.
4-32508A		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/EP 03/ 05634	28/05/2003	29/05/2002
Applicant		
NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 7 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

   a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   [ ] the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

   b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing :

   [ ] contained in the international application in written form.

   [ ] filed together with the international application in computer readable form.

   [ ] furnished subsequently to this Authority in written form.

   [ ] furnished subsequently to this Authority in computer readble form.

   [ ] the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

   [ ] the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. [X] **Certain claims were found unsearchable (See Box I).**

3. [X] **Unity of invention is lacking (see Box II).**

4. With regard to the title,

   [X] the text is approved as submitted by the applicant.

   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

   [X] the text is approved as submitted by the applicant.

   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

   [ ] as suggested by the applicant.

   [ ] because the applicant failed to suggest a figure.

   [ ] because this figure better characterizes the invention.

   [ ] None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/05634

312 313

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D213/68 C07D213/40 C07D213/69 C07D239/34 C07D239/40
C07D239/26 C07D401/12 A61K31/33 A61P35/00 A61K31/395

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 32463 A (BAYER AG) 1 July 1999 (1999-07-01) cited in the application pages 1-7, 63, 67; tables 1, 2; claims 1, 13, 21, 22	1,2,5,7, 8,10,11, 18,20
X	WO 00 42012 A (RIEDL BERND ;LOWINGER TIMOTHY B (JP); DUMAS JACQUES (US); RENICK J) 20 July 2000 (2000-07-20) pages 2, 42, 43, 45, 47, 48, 51-53; tables 3-6; claims	1,2,4,7, 8,18,20
X	WO 01 53274 A (AGOURON PHARMA) 26 July 2001 (2001-07-26) pages 160-162, 201-214; claims	1,7,18, 20

-/—

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 November 2003	08. 12. 2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	RUFET, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	B. R. BAKER ET AL.: "Irreversible enzyme inhibitors." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 12, no. 1, 1969, pages 82-85, XP002253636 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US ISSN: 0022-2623 abstract; tables I,II	1,7
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! BEILSTEIN INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE; Database-Accession no. 47790-79-4 (BRN), XP002253637 & JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 11, no. 3, 1968, pages 489-495, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US ISSN: 0022-2623	1,7
A	WO 99 00357 A (VERTEX PHARMA) 7 January 1999 (1999-01-07) claims 1-21; table 1	1,18,20
X	WO 93 15043 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL) 5 August 1993 (1993-08-05) abstract; claim 1	1-8, 10-12, 16-18

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/05634

314

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 19 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds if searched.

2. [X] Claims Nos.: 1-12,15-18,20
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. [X] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[X] No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP 03 05634

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-12,14-18, 20 all partially and 13 completely

   Use of diaryl urea derivative of formula (I), wherein X is NH according to claim 1 for the treatment of protein kinase dependent diseases like cancer, atherosclerosis, thrombosis, psoriasis, scleroderma or fibrosis as well as the provision of some of them.

2. Claims: 1-12, 14-18,20 all partially

   Use of a diaryl amide derivative of formula (I), wherein X is CHK according to claim 1 for the treatment of protein kinase dependent diseases like cancer, atherosclerosis, thrombosis, psoriasis, scleroderma or fibrosis as well as the provision of some of them.

3. Claims: 1-12,14-18,20 all partially

   Use of a quinoline or indole derivate of formula (I), wherein X is a nitrogen atom and p is 2 or 3 according to claim 1 for the treatment of protein kinase dependent diseases like cancer, atherosclerosis, thrombosis, psoriasis, scleroderma or fibrosis as well as the provision of some of them.

International Application No. PCT/EP 03 05634

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-12,15-18,20

Present claims 1-12,15-18, 20 according to the first invention relate to an extremely large number of possible uses, compounds and processes. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds according to formula (I) wherein:

Y1 is O, S or -CH2- and n is 1 or 2
m = 0
X is -NH-,
G is either not present or -CH2- or a cyclopropyl group,
and Z is a radical of formulae (Ia) or (Ib),

It is stressed that the expressions "inorganic or organic moiety" used for the definitions of R1-R5 are speculative embracing a great variety of structural possibilities not yet explored by the Applicant, the effect of which cannot be foreseen having regard to the problem to be solved. Furthermore, it cannot be expected for the skilled man using the teaching disclosed in the current application and his technical knowledge to be able to reproduce without undue burden all the possibilities which are actually claimed. Consequently the definitions of R1-R5 have been limited according to claim 2. It is stressed that the unclear prefix "lower" has been limited according to p. 6, l. 23 of the description.

The same remarks apply for the subject-matter of inventions 2 and 3, according to claims 1-12,14-18 and 20.
Consequently the search has been limited accordingly namely:

- for invention 2: X is CHK according to claim 1, m = p = 0, and the other substitutents as limited in invention 1 above.

- for invention 3: X = N, p = 2 or 3 according to claim 1 and the other substitutents as limited in invention 1 above.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/05634

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9932463 A	01-07-1999	AU 1939999 A	12-07-1999
		CA 2315715 A1	01-07-1999
		DE 1042305 T1	19-04-2001
		EP 1042305 A1	11-10-2000
		ES 2154252 T1	01-04-2001
		JP 2001526276 T	18-12-2001
		WO 9932463 A1	01-07-1999
WO 0042012 A	20-07-2000	AU 2501600 A	01-08-2000
		BG 105763 A	29-03-2002
		BR 0007487 A	23-09-2003
		CA 2359510 A1	20-07-2000
		CN 1341098 T	20-03-2002
		CZ 20012489 A3	16-01-2002
		EE 200100368 A	15-04-2003
		EP 1140840 A1	10-10-2001
		HR 20010580 A1	31-08-2002
		HU 0300866 A2	28-07-2003
		JP 2003526613 T	09-09-2003
		NO 20013463 A	12-09-2001
		SK 9882001 A3	04-04-2002
		TR 200102020 T2	21-01-2003
		WO 0042012 A1	20-07-2000
		US 2003139605 A1	24-07-2003
		US 2001034447 A1	25-10-2001
		US 2001027202 A1	04-10-2001
		US 2001011135 A1	02-08-2001
		US 2001016659 A1	23-08-2001
		US 2001011136 A1	02-08-2001
		US 2002165394 A1	07-11-2002
		US 2002137774 A1	26-09-2002
		US 2002042517 A1	11-04-2002
WO 0153274 A	26-07-2001	AU 3448401 A	31-07-2001
		BR 0108025 A	05-11-2002
		CA 2394703 A1	26-07-2001
		EP 1252146 A1	30-10-2002
		JP 2003529558 T	07-10-2003
		WO 0153274 A1	26-07-2001
		US 2002103203 A1	01-08-2002
WO 9900357 A	07-01-1999	US 6093742 A	25-07-2000
		AU 8377698 A	19-01-1999
		EP 0993441 A1	19-04-2000
		WO 9900357 A1	07-01-1999
WO 9315043 A	05-08-1993	WO 9315043 A1	05-08-1993

Aktenexemplar 1c

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND

Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION

Applicant's or agent's file reference: 4-32508A

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP 03/05634	28 May 2003 (28.05.03)	29 May 2002 (29.05.02)

Title of invention:
Diaryl urea derivatives useful for the treatment of protein kinase dependent diseases

Box No. II APPLICANT(S)

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*
Novartis AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
CH

Telephone No.: +4161 324 11 11
Facsimile No.: +4161 322 75 32
Teleprinter No.:
Applicant's registration No. with the Office:

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
CH	CH

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*
Novartis Pharma GmbH
Brunner Strasse 59
1230 Vienna
AT

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
AT	AT

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*
FLOERSHEIMER, Andreas
Lehmenweg 38
4142 Dornach
CH

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
DE	CH

[X] Further applicants are indicated on a continuation sheet.

319 320

Sheet No. 2.

International application No.
PCT/EP 03/05634

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

FURET, Pascal
Rue du Riegelsbourg 24
68800 Thann
FR

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
FR	FR

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

MANLEY, Paul William
Bruggweg 12
4144 Arlesheim
CH

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
GB	CH

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

BOLD, Guido
Bleumatthöhe 16
5073 Gipf-Oberfrick
CH

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
CH	CH

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

BOSS, Eugen
Am Stausee 27/15
4127 Birsfelden
CH

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
CH	CH

☒ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Sheet No. 3.

International application No.
PCT/EP 03/05634

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

GUAGNANO, Vito
Thannerstrasse 66
4054 Basel
CH

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
IT	CH

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

VAUPEL, Andrea
Dinkelbergstrasse 64
4125 Riehen
CH

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
DE	CH

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

322

321

Sheet No. 4

International application No.
PCT/EP 03/05634

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representative

and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.

☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.

☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

GRUBB, Philip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
4002 Basel
CH

Telephone No.
+4161 324 11 11

Facsimile No.
+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed

the description ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 34

the claims ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
☐ as amended under Article 34

the drawings ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.

☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.

☒ which is the language of publication of the international application.

☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

323
322

Sheet No. .5

International application No.
PCT/EP 03/05634

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:			For International Preliminary Examining Authority use only: received	not received
1. translation of international application	:	sheets	☐	☐
2. amendments under Article 34	:	sheets	☐	☐
3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19	:	sheets	☐	☐
4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19	:	sheets	☐	☐
5. letter	:	sheets	☐	☐
6. other *(specify)*	:	sheets	☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

1. ☒ fee calculation sheet
2. ☐ original separate power of attorney
3. ☐ original general power of attorney
4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:
5. ☐ statement explaining lack of signature
6. ☐ sequence listings in computer readable form
7. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings
8. ☐ other *(specify)*:

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants
The representative

01.12.2003

GRUBB, Philip AV 36671 + 46171

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:
2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):
3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. ☐ The applicant has been informed accordingly.
4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.
5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 4-32508A	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/EP 03/05634	International filing date *(day/month/year)* 28.05.2003	Priority date *(day/month/year)* 29.05.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D213/68		
Applicant NOVARTIS AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet.

   ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

   These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

   - I ☒ Basis of the opinion
   - II ☐ Priority
   - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   - IV ☒ Lack of unity of invention
   - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
   - VI ☐ Certain documents cited
   - VII ☐ Certain defects in the international application
   - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
02.12.2003	11.10.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office - Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	Authorized Officer Rufet, J Telephone No. +49 30 25901-332

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT International application No. PCT/EP 03/05634

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17))*:

Description, Pages

1-152 as originally filed

Claims, Numbers

1-20 as originally filed

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REP RT International application No. PCT/EP 03/05634

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

   ☐ the entire international application,

   ☒ claims Nos. 1-12,15-18,20 all partially and 19 with respect to ind. applicability

   because:

   ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

   ☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

   ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

   ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1-12,15-20

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

   ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

   ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees, the applicant has:

   ☐ restricted the claims.

   ☒ paid additional fees.

   ☐ paid additional fees under protest.

   ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

   ☐ complied with.

   ☐ not complied with for the following reasons:

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

   ☒ all parts.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT International application No. PCT/EP 03/05634

☐ the parts relating to claims Nos. .

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	9,13-15
	No:	Claims	1-8, 10-12, 16-20
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-20
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-18,20
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. Claim 19 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (article 34(4)(a)(I) PCT).

2. Present claims 1-12, 15-18 and 20 according to the first, second and third inventions relate to an extremely large number of possible uses, compounds and processes. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful examination over the whole of the scope is impossible.
The international search report has not been established for the part of claims 1-12, 15-18 and 20 which appear not to be supported and disclosed.
Consequently, the examination has only been carried out for those parts of claims which appear to be supported and disclosed (Art. 34(4)(a)(ii) PCT) and which have been searched (Rule 66.1(e) PCT), namely those parts relating to the compounds of formula (I) for the subject-matter of the first invention wherein:

X is -NH-,
Y1 is O, S or -CH2-,
n is 1 or 2,
m = 0,
G is either not present or represents -CH2- or a cyclopropyl group,
Z is a radical of formulae (Ia) or (Ib),
R1-R5 according to claim 2 wherein the term "lower" has been limited according to p. 6, l. 23 of the description

The same remarks apply for the subject-matter of inventions 2 and 3:

Limitation for the subject-matter of the second invention:

X is -CHK- according to claim 1, m = p = 0, and the other substituents as limited in invention 1 above.

Limitation for the subject-matter of the third invention:
X is -N- and p = 2 or 3 according to claim 1 and the other substituents as limited in invention 1 above.

The Applicant is advised that the EPO cannot normally carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any International Preliminary Examination procedure.

Re Item IV
As outlined in the International Search Report (ISR) the International Searching Authority (ISA) found multiple inventions in this international application, which were considered not to be linked by a single inventive concept in the sense of Rule 13.1 and 13.2 PCT. Therefore, the requirements of Article 17(3)(a) PCT were considered not to be fulfilled. The International Examination Authority (IEA) fully supports the non-unity objection of the ISA.
Since the Applicants did pay additional search fees as well as additional examination fees the examination is carried out for the 3 inventions.

Re Item V
Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

D1: WO 99/32463 A
D2: WO 00/42012 A
D3: WO 01/53274 A
D4: J. MED. CHEM., vol. 12, no. 1, 1969, pages 82-85,
D5: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE; Database-Accession no. 47790-79-4 (BRN)
D6: WO 99/00357 A
D7: WO 93/15043 A

1. Subject-matter of the first invention

1.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the

subject-matter of claims 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 18 and 20 as searched is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

D1-D2 disclose diaryl urea derivatives (see the corresponding passages cited in the search report; especially D1, cpd n° B2b, B5, 14, 16, 17, 31, 73, 98, 100, 101) useful as kinase inhibitors falling under the scope of the claims abovementi ned.
Documents D4 and D5 refer to compounds comprised by the scope of claim 7 (see the corresponding passages cited in the search report) and destroy therefore the novelty of claim 7.
Document D3 refers to structurally similar protein kinase inhibitors, which differ only by the position of the urea radical on the phenyl group (meta instead of para position).
Document D6 refers to structurally similar diaryl urea derivatives useful a protein kinase inhibitors, which differ from the claimed compounds by the nature of A' (-CH- instead of N).
Document D7 does not refer to urea derivatives but to amide derivatives.

2. subject-matter of the second invention

2.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-8, 10-12, 16-18 as searched is in view of D7 not new in the sense of Article 33(2) PCT.

D7 discloses also a family of compounds which overlaps with the subject-matter of invention 2 as followed:
According to formula (I) of D7:

R1 = pyridyl,
X: -S-, -O-, -NR"-, -CH2-,
n = 0,
CR4R5, wherein R4 and R5 represent each hydrogen or alkyl,

This overlapping area cannot be regarded as small moreover the compounds of D7 are also useful for treating arteriosclerosis, which is a disease that responds to inhibition of a protein kinase.
Documents D1-D6 refer also to diaryl compounds having a pyridyl group. These compounds differ from the compounds of invention 2 by the presence of a urea function in place of the amide function as claimed.

3. Subject-matter of the third invention

3.1 None of the documents D1-D7 describe nor suggest indole derivatives according t formula (I) with p is 2 (or 3) and X being a nitrogen atom, therefore the subject-matter of the third invention is new in the sense of Article 33(2) PCT (see points 1.1 and 2.1) abovementioned).

3.2 The documents D1-D3, D6-D7 are regarded as being equally the closest prior art to the subject-matter of third invention and show diaryl compounds with a pyridyl group useful for treating a disease **that responds to inhibition of a protein kinase.**

The problem to be solved by the present invention may be therefore regarded as the provision of further compounds useful for treating a disease **that responds to inhibition of a protein kinase.**
In view of the examples 19, 20, 44, 163-164(c) and the technical information indicated in p. 150, l. 19 to p. 152 (see especially table 17, cpd 19, 20) it is credible that the problem as defined above has actually been solved by the technical features of the claimed compounds according to formula (I) of invention 3.
For a skilled person, in view of the teaching of the prior art documents D1-D7 and taking into account the significant structural differences between the claimed compounds and those of the prior art, the proposed solution to the abovementioned problem was not foreseeable.
The subject-matter of invention 3 of the present application is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT).

4. Claim 15 does not fulfil the requirements of Rule 6.2(a) PCT.

5. Medical use claims 17 and 18 are not acceptable under 6 PCT. The therapeutic application is functionally defined by a mechanism of action which does not allow any practical application in the form of a defined, real treatment of a path logical condition (disease).

Dr. Thomas Gschwend
Patent Specialist

Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
Switzerland
Tel: +41 61 324 78 03
Fax: +41 61 322 75 32

332

331

NOVARTIS

European Patent Office
Gitschiner Str. 103
D-10969 Berlin
Germany

TELEFAX
From: +41 61 322 75 32
To: 004930 25901 840

Total pages: 1

January 23, 2004

Your Ref:

Our Ref:
NI CIP

International application No. PCT/EP03/05634 – Our Case 4-32508A

Ladies and Gentlemen

Thank you for your Written Opinion under PCT Rule 66 dated January 14, 2004.

We herewith request detailed substantive examination of the present application. We further kindly ask you to draw up a second Written Opinion in order to give us the opportunity to respond thereto before establishment of the preliminary examination report.

Yours very truly
In the name of Novartis AG

Dr. Volker Buss
Professional Representative, GA No. 36671

PA[illegible]NT C[illegible]PERATION TREATY

Corporate Intellectual Property
16. Jan. 2004
APPL | M/D | F/L | PS | Copy 332

PCT

From the INTERNATIONAL PRE: 14.03.2004
4-32508A
Thomas Gschwend

FFACT
PCT
EP03/05634

To:
Grubb, Philip
NOVARTIS AG
Corporate Intell. Property
CH-4002 Basel
SUISSE

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Date of mailing (day/month/year)	14/01/2004
Applicant's or agent's file reference: 4-32508A	REPLY DUE: within 2 / 00 months/days from the above date of mailing

International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/EP03/05634	28/05/2003	29/05/2002

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D213/68

Applicant
NOVARTIS AG

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion contains indications relating to the following items:

- I [X] Basis of the opinion
- II [ ] Priority
- III [X] Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV [X] Lack of unity of invention
- V [X] Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI [ ] Certain documents cited
- VII [ ] Certain defects in the international application
- VIII [ ] Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4. For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4bis. For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 29/09/2004.

Name and mailing address of the IPEA/
European Patent Office, Gitschiner Str. 103
D-10969 Berlin - Germany
Tel.: (+49-30) 25901-0
Fax: (+49-30) 25901-840

Authorized officer
Examiner

Formalities officer
(incl. extension of time limits)
Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/408 (cover sheet) (march 2002)

I. Basis of the opinion

The basis of this written opinion is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been and will not be the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT; see also international search report).

IV. Lack of unity of invention

The objection as to lack of unity raised in the international search report is maintained. The reasons for the objection are the same as those indicated in the international search report.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

1. To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

2. In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

3. If amendments are filed, the applicant should comply with the requirements of Rule 66.8 PCT and indicate the basis of the amendments in the documents of the application as originally filed (Article 34 (2) (b) PCT) otherwise these amendments may not be taken into consideration for the establishment of the international preliminary examination report. The attention of the applicant is drawn to the fact that if the application contains an unnecessary plurality of independent claims, no examination of any of the claims will be carried out.

NB: Should the applicant decide to request detailed substantive examination, then an international preliminary examination report will normally be established directly. Exceptionally the examiner may draw up a second written opinion, should this be explicitly requested.

PATENT COOPERATION TREATY

Corporate Intellectual Property
19. Juli 2004
F/F | M/D | F/L | PS | Copy 334
PCT

From the INTERNATIONAL P

14.08.2004
ON/4 -32508A
Thomas Gschwend

OFFACT
PCT
EP03/05634

To:

Grubb, Philip
NOVARTIS AG
Corporate Intell. Property
CH-4002 Basel
SUISSE

WRITTEN OPINION
(PCT Rule 66)

Date of mailing *(day/month/year)*	15.07.2004
Applicant's or agent's file reference: 4-32508A	REPLY DUE: within 1 month(s) from the above date of mailing

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP 03/05634	28.05.2003	29.05.2002

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D213/68

Applicant
NOVARTIS AG

1. This written opinion is the **second** drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion contains indications relating to the following items:

   - I ☒ Basis of the opinion
   - II ☐ Priority
   - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   - IV ☒ Lack of unity of invention
   - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
   - VI ☐ Certain documents cited
   - VII ☐ Certain defects in the international application
   - VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

   When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

   How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

   Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4. For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis. For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

   If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 29.09.2004

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:

European Patent Office - Gitschiner Str. 103
D-10958 Berlin
Tel. +49 30 25901 - 0
Fax: +49 30 25901 - 840

Authorized Officer
Rufet, J

Formalities officer (incl. extension of time limits)
Geier, A
Telephone No. +49 30 25901-706

WRITTEN OPINION International application No. PCT/EP 03/05634

I. Basis of the opinion

1. With regard to the **elements** of the international application *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed")*:

Description, Pages

1-152 as originally filed

Claims, Numbers

1-20 as originally filed

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This opinion has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been and will not be examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 1-12,15-18,20 all partially and 19 with respect to ind. applicability

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1-12,15-20

2. A written opinion cannot be drawn due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the Standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation (Form PCT/IPEA/405) to restrict or pay additional fees, the applicant has:

☐ restricted the claims.

☒ paid additional fees.

☐ paid additional fees under protest.

☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with for the following reasons and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees:

3. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this opinion:

☒ all parts.

☐ the parts relating to claims Nos. .

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-8, 10-12, 16-20
Inventive step (IS)	Claims	1-20
Industrial applicability (IA)	Claims	19

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. Claim 19 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (article 34(4)(a)(I) PCT).

2. Present claims 1-12, 15-18 and 20 according to the first, second and third inventions relate to an extremely large number of possible uses, compounds and processes. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful examination over the whole of the scope is impossible.
The international search report has not been established for the part of claims 1-12, 15-18 and 20 which appear not to be supported and disclosed.
Consequently, the examination has only been carried out for those parts of claims which appear to be supported and disclosed (Art. 34(4)(a)(il) PCT) and which have been searched (Rule 66.1(e) PCT), namely those parts relating to the compounds of formula (I) for the subject-matter of the first invention wherein:

X is -NH-,
Y1 is O, S or -CH2-,
n is 1 or 2,
m = 0,
G is either not present or represents -CH2- or a cyclopropyl group,
Z is a radical of formulae (Ia) or (Ib),
R1-R5 according to claim 2 wherein the term "lower" has been limited according to p. 6, l. 23 of the description

The same remarks apply for the subject-matter of inventions 2 and 3:

Limitation for the subject-matter of the second invention:

X is -CHK- according to claim 1, m = p = 0, and the other substituents as limited in invention 1 above.

Limitation for the subject-matter of the third invention:
X is -N- and p = 2 or 3 according to claim 1 and the other substituents as limited in invention 1 above.

The Applicant is advised that the EPO cannot normally carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any International Preliminary Examination procedure.

Re Item IV
As outlined in the International Search Report (ISR) the International Searching Authority (ISA) found multiple inventions in this international application, which were considered not to be linked by a single inventive concept in the sense of Rule 13.1 and 13.2 PCT. Therefore, the requirements of Article 17(3)(a) PCT were considered not to be fulfilled. The International Examination Authority (IEA) fully supports the non-unity objection of the ISA.
Since the Applicants did pay additional search fees as well as additional examination fees the examination is carried out for the 3 inventions.

Re Item V
Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

⊛ D1: WO 99/32463 A → r = 0 in all the Examples whereas it is ≥ 1 in claim 7 of the present invention
⊛ D2: WO 00/42012 A → all the specific Examples fall under the proviso of e.g. claim 7
D3: WO 01/53274 A
D4: J. MED. CHEM., vol. 12, no. 1, 1969, pages 82-85,
D5: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE; Database-Accession no. 47790-79-4 (BRN)
D6: WO 99/00357 A
D7: WO 93/15043 A

⊛ no pyrimidines in the specific examples

1. Subject-matter of the first invention

1.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the

subject-matter of claims 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 18 and 20 as searched is not new in the sense of Article 33(2) PCT.
D1-D2 disclose diaryl urea derivatives (see the corresponding passages cited in the search report; especially D1, cpd n° B2b, B5, 14, 16, 17, 31, 73, 98, 100, 101) useful as kinase inhibitors falling under the scope of the claims abovementioned. → wrong
Documents D4 and D5 refer to compounds comprised by the scope of claim 7 (see the corresponding passages cited in the search report) and destroy therefore the novelty of claim 7. → accidental anticipation
Document D3 refers to structurally similar protein kinase inhibitors, which differ only by the position of the urea radical on the phenyl group (meta instead of para position).
Document D6 refers to structurally similar diaryl urea derivatives useful a protein kinase inhibitors, which differ from the claimed compounds by the nature of A' (-CH- instead of N).
Document D7 does not refer to urea derivatives but to amide derivatives.

1.2 The Applicant is invited to submit a new set of claims the subject-matter of which is clearly distinguished from the prior art D1-D2 and for which the presence of an inventive step within the meaning of Art. 33(1)-(3) may be substantiated.
It should be made clear which features distinguish the subject-matter of these new claims from each cited documents (D1-D7) and which objective technical problem is solved by these features in an **unexpected** manner.

1.3 It is stressed that in limiting the claims over the prior art D1-D2 not only the individual compounds disclosed in D1-D2 but the whole overlapping area should be deleted. Accordingly the limitation of the claims should be made in a "positive way", that means that a list of disclaimers will not be accepted, since the compounds of D1-D2 solve the same problem.

2. subject-matter of the second invention

2.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-8, 10-12, 16-18 as searched is in view of D7 not new in the sense of Article 33(2) PCT.
D7 discloses also a family of compounds which overlaps with the subject-matter of invention 2 as followed:
According to formula (I) of D7:

R1 = pyridyl,

X: -S-, -O-, -NR"-, -CH2-,
n = 0,
CR4R5, wherein R4 and R5 represent each hydrogen or alkyl,

This overlapping area cannot be regarded as small moreover the compounds of D7 are also useful for treating arteriosclerosis, which is a disease that responds to inhibition of a protein kinase.
Documents D1-D6 refer also to diaryl compounds having a pyridyl group. These compounds differ from the compounds of invention 2 by the presence of a urea function in place of the amide function as claimed.

2.7 The Applicant is invited to submit a new set of claims the subject-matter of which is clearly distinguished from the prior art D1 and for which the presence of an inventive step within the meaning of Art. 33(1)-(3) may be substantiated.
It should be made clear which features distinguish the subject-matter of these new claims from each cited documents and which objective technical problem is solved by these features in an **unexpected** manner.

3. Subject-matter of the third invention

3.1 None of the documents D1-D7 describe nor suggest indole derivatives according to formula (I) with p is 2 (or 3) and X being a nitrogen atom, therefore the subject-matter of the third invention is new in the sense of Article 33(2) PCT (see points 1.1 and 2.1) abovementioned).

3.2 The documents D1-D3, D6-D7 are regarded as being equally the closest prior art to the subject-matter of third invention and show diaryl compounds with a pyridyl group useful for treating a disease that responds to inhibition of a protein kinase.

The problem to be solved by the present invention may be therefore regarded as the provision of further compounds useful for treating a disease that responds to inhibition of a protein kinase.
In view of the examples 19, 20, 44, 163-164(c) and the technical information indicated in p. 150, l. 19 to p. 152 (see especially table 17, cpd 19, 20) it is credible that the problem as defined above has actually been solved by the technical features of the claimed compounds according to formula (I) of invention 3.
For a skilled person, in view of the teaching of the prior art documents D1-D7 and taking into account the significant structural differences between the claimed

compounds and those of the prior art, the proposed solution to the abovementioned problem was not foreseeable.
The subject-matter of invention 3 of the present application is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT).

4. Claim 15 does not fulfil the requirements of Rule 6.2(a) PCT.

5. Medical use claims 17 and 18 are not acceptable under 6 PCT. The therapeutic application is functionally defined by a mechanism of action which does not allow any practical application in the form of a defined, real treatment of a pathological condition (disease).

6. In order to facilitate the examination of the conformity of the amended application with the requirements of Article 34(2)(b) PCT, the applicant is requested to clearly identify the amendments carried out, no matter whether they concern amendments by addition, replacement or deletion, and to indicate the passages of the application as filed on which these amendments are based (see also Rule 66.8(a) PCT).
If the applicant regards it as appropriate these indications could be submitted in handwritten form on a copy of the relevant parts of the application as filed.
Moreover, the applicant's attention is drawn to the fact that, as a consequence of Rule 66.8(a) PCT the examiner is not permitted to carry out any amendments under the PCT procedure, however minor these may be.

Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
Switzerland
Tel: +41 61 324 95 33
Fax: +41 61 322 75 32

243

NOVARTIS

International Bureau of WIPO
PCT Examination Section
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20

Your Ref:	Our Ref:
October 7, 2004	NI CIP

Case: 4 -32508A
International Application No. PCT/EP 03/05634

Ladies and Gentlemen

Please be informed of a change of address of the following inventor and applicant (for the United States of America only):

VAUPEL, Andrea
new address: Rütiring 23, 4125 Riehen, Switzerland

Yours very truly

In the name of the applicant
The representative

GRUBB, Philip GA 36671

Corporate Intellectual Property
26. Okt. 2004
M/D | F/L | PS | Copy

3 44

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

GRUBB, Philip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
Switzerland

Date of mailing (day/month/year)	
21 October 2004 (21.10.2004)	
Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT NOTIFICATION**
4-32508A	
International application No.	**International filing date (day/month/year)**
PCT/EP2003/005634	28 May 2003 (28.05.2003)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [X] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
VAUPEL, Andrea Dinkelbergstrasse 64 CH-4125 Riehen Switzerland	DE	CH
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[ ] the person [ ] the name [X] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
VAUPEL, Andrea Ruetiring 23 CH-4125 Riehen Switzerland	DE	CH
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[ ] the International Preliminary Examining Authority
[ ] the designated Offices concerned
[X] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Maria KIRCHNER (Fax 338 8970)
Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Telephone No. (41-22) 338 8068

345

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04128288 00000000 Folios: 344
Fecha (AMD): 2004-12-23 15:41:35
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		Usuario	Radicador
PATENTE DE INVENCIÓN ✓	MODELO DE UTILIDAD	( )	( )
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		( )	( )
- Descripción de la invención.		( )	( )
- Dibujos de ser estos pertinentes.		( )	( )
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.			
COMPLETA (✓)	INCOMPLETA	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )			
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial		( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta		( )	( )
- la solicitud.			
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.		( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas		( )	( )
COMPLETA ( )	INCOMPLETA	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )			
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado		( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.		( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado		( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.		( )	( )
COMPLETA ( )	INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable:

Fecha:

346

346

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020

Bogotá D C
Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)
NOVARTIS AG

No de Expediente	**04-128288**
Solicitud internacional	**PCT/EP2003/005634**
Fecha límite inicio fase nacional	**2004-12-29**
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

12019

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando éste fuere una persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
04 FEB. 2005
202063