



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



00 43844

SECRETARIA DE ECONOMIA

Folios: 147

Fecha de inscripción: 16-1-1999
No. de inscripción: 16-1-1999
No. de registro: 16-1-1999
No. de presentación: 16-1-1999

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) GERMAN CASTILLO GRAU

País de Domicilio ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Departamento o Estado PENNSYLVANIA

Dirección

Ciudad FILADELFIA

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO PODER No. 15.479

Nombre GERMÁN CASTILLO GRAU

Dirección y Domicilio Carrera 13 No. 37-43, Piso 12

Ciudad Santafé de Bogotá Teléfono 285-74-60

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Daniel F. VEBER - Anthony J. JUREWICZ

Melvin C. RUTLEDGE- Robert P. HERTZBERG

Gregory M. BENSON

Identificación

Dirección

King of Prussia, Pennsylvania, EUA-Ambler, Pennsylvania, EUA-Royersford, Pennsylvania, EUA-West Lake Village, California, EUA-Dowington, Pennsylvania, EUA-Stevenage Herts, Gran Bretaña

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(73) Título de la Invención ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA IL-8

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☐

(33) País E.U.A. (32) Fecha Junio 16, 1999 (31) No. Solicitud 60/139.6

Fuente : Convención de París.

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(74) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K³¹/17.

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Esta invención proporciona un método para tratar una enfermedad mediada por quimioquinas, en la cual la quimioquina se une a un receptor de IL-8 α o β , y dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable. En particular, la quimioquina es IL-8.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☒ |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☒ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia de la primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | ☒ |
| Copia certificada de la primera solicitud: | ☐ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción simple | ☒ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☒ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE GERMAN CASTILLO GRAU

CC. 17'017.671 Btá

T.P.No. 2978



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00043944 00000000

Folios: 147

Fecha REC: 2000-08-10 16:14:34

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: BANCO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 000120000 0

RECIBO OFICIAL DE DATA : 33,548
FECHA : MAYO 29 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEBITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	VF. PAGO
CASILLAS SPA Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	000-000000 9	910046	3,700,000.00

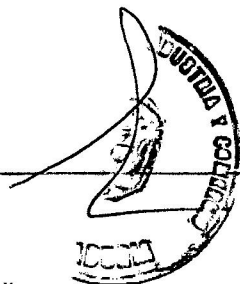
***** DEPOSITO *****

CONT. CONTISTICO	CONCEPTO	TOTAL DEPOSITO
1 50000 01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	100,000.00
	TOTAL :	100,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE DATA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA IL-8

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención trata de un nuevo grupo de compuestos de fenilurea, de procesos para su preparación, de sus usos para
5 tratar enfermedades mediadas por IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2, y de composiciones farmacéuticas para utilizar en estas terapias.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se han aplicado muchos nombres diferentes a la
10 interleuquina-8 (IL-8), como proteína de activación/atracción de neutrófilos (NAP-1), factor quimiotáctico de neutrófilos derivado de monocitos (MDNCF), factor activante de neutrófilos (NAF), y factor quimiotáctico de linfocitos de tipo células T. Es producida por un gran número de células
15 nucleadas, incluyendo macrófagos, fibroblastos, células entoteliales y epiteliales expuestas a TNF, IL-1 α , IL-1 β o LPS, y por los mismos neutrófilos cuando se exponen a LPS o a factores quimiotácticos como FMLP. M. Baggiolini et al., J. Clin. Invest., 84, 1045 (1989); J. Schroder et al., J. Immunol., 139, 3474 (1987) y J. Immunol., 144, 2223 (1990);
20 Strieter et al., Science, 243, 1467 (1989) y J. Biol. Chem., 264, 10621 (1989); Cassatella et al., J. Immunol., 148, 3216 (1992).

GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2 también pertenecen a la familia
25 de las quimioquinas α . Al igual que la IL-8, estas quimioquinas también se han denominado con diferentes nombres. Por ejemplo, GRO α , β , γ también se han denominado MGSA α , β , γ , respectivamente (Melanoma Growth Stimulating Activity), véase Richmond et al., J. Cell Physiology, 129,
30 375 (1986) y Chang et al., J. Immunol., 148, 451 (1992). Todas las quimioquinas de la familia α que poseen el motivo ELR en posición directamente precedente al motivo CXC, se unen al receptor B de la IL-8.

IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2 estimulan una serie de
35 funciones in vitro. Han demostrado que poseen propiedades quimioatrayentes para neutrófilos, mientras que IL-8 y GRO α

han demostrado actividad quimiotáctica para linfocitos T y basófilos. Además, IL-8 puede inducir la liberación de histamina por parte de los basófilos, en individuos normales y atópicos, y $\text{GRO}\alpha$ y IL-8 pueden inducir la liberación de la enzima lisozima y el estallido respiratorio en neutrófilos. También se ha demostrado que IL-8 aumenta la superficie de expresión de Mac-1 (CD11b/CD18) sobre los neutrófilos, sin que exista síntesis de proteínas de novo. Esto puede contribuir a una adhesión aumentada de los neutrófilos a las células endoteliales vasculares. Muchas enfermedades conocidas se caracterizan por una infiltración de neutrófilos masiva. Puesto que IL-8, $\text{GRO}\alpha$, $\text{GRO}\beta$, $\text{GRO}\gamma$ y NAP-2 estimulan la acumulación y activación de los neutrófilos, estas quimioquinas se implicado en una amplia gama de trastornos inflamatorios agudos y crónicos, incluyendo psoriasis y artritis reumatoide. Bagglioni et al., FEBS Lett., 307, 97 (1992); Miller et al., Crit. Rev. Immunol., 12, 17 (1992); Oppenheim et al., Annu. Rev. Immunol., 9, 617 (1991); Seitz et al., J. Clin. Invest., 87, 463 (1991); Miller et al., Am. Rev. Respir. Dis., 146, 427 (1992); Donnelly et al., Lancet, 341, 643 (1993). Además, las quimioquinas ELR (las que contienen el motivo de aminoácidos ELR justo antes del motivo CXC) también se han implicado en la angiostasis. Strieter et al., Science, 258, 1798 (1992).

In vitro, IL-8, $\text{GRO}\alpha$, $\text{GRO}\beta$, $\text{GRO}\gamma$ y NAP-2 inducen el cambio de cambio de forma, la quimiotaxis, la liberación de gránulos y el estallido respiratorio en neutrófilos, uniéndose y activando receptores de la familia unida a la proteína G, siete-transmembrana, en concreto mediante la unión a los receptores de IL-8, de forma más notable al receptor B. Thomas et al., J. Biol. Chem., 266, 14839 (1991); y Holmes et al., Science, 253, 1278 (1991). El desarrollo de antagonistas no peptídicos de moléculas pequeñas para los miembros de esta familia de receptores presenta precedentes.

Para obtener un informe, véase R. Freiding en: Progress in Drug Research, volumen 40, pp. 33-98, Birkhauser Verlag, Basilea, 1993. Por tanto, el receptor de IL-8 representa una

diana prometedora para el desarrollo de nuevos agentes anti-inflamatorios.

Se han caracterizado dos receptores de IL-8 humanos de elevada afinidad (homología del 77%): IL-8R α , que se une sólo a IL-8 con elevada afinidad, y IL-8R β , que presenta una elevada afinidad por IL-8 así como también por GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2. Véase Holmes et al., supra; Murphy et al., Science, 253, 1280 (1991); Lee et al., J. Biol. Chem., 267, 16283 (1992); LaRosa et al., J. Biol. Chem., 267, 25402 (1992); y Gayle et al., J. Biol. Chem., 268, 7238 (1993).

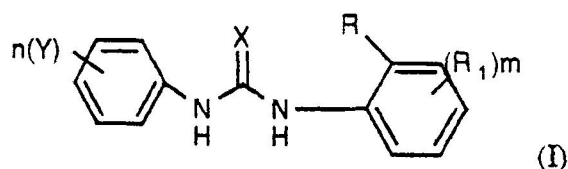
Continúa existiendo la necesidad de un tratamiento, en este campo, para los compuestos que son capaces de unirse al receptor α o β de IL-8. Por tanto, los trastornos asociados con un aumento en la producción de IL-8 (que es la responsable de la quimiotaxis de neutrófilos y subconjuntos de células T en el sitio inflamatorio) se verían beneficiados por compuestos que sean inhibidores de la unión al receptor de IL-8.

SUMARIO DE LA INVENCION

Esta invención proporciona un método para tratar una enfermedad mediada por quimioquinas, en la cual la quimioquina se une a un receptor α o β de IL-8, y dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable. En particular, la quimioquina es IL-8.

Esta invención también trata de un método para inhibir la unión de IL-8 a sus receptores en un mamífero que lo necesite, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) que resultan útiles en la presente invención se representan mediante la siguiente estructura:



en la cual

X es oxígeno o azufre;

R es cualquier resto funcional que tiene un hidrógeno ionizable y un pKa de 10 o menos;

- 5 R_1 se selecciona independientemente entre hidrógeno; halógeno; nitro; ciano; alquilo C_{1-10} halosustituido; alquilo C_{1-10} ; alqueno C_{2-10} ; alcoxi C_{1-10} ; alcoxi C_{1-10} halosustituido; azida; $S(O)_t R_4$; hidroxil; hidroxialquilo C_{1-4} ; arilo; alquil(C_{1-4})arilo; ariloxi; alquilo(C_{1-4})arilo; heteroarilo;
- 10 heteroarilalquilo; alquilo C_{1-4} heterocíclico, heterocíclico; alquilo(C_{1-4})heteroarilo; alqueno(C_{2-10})arilo; alqueno(C_{2-10})heteroarilo; alqueno C_{2-10} heterocíclico; $NR_4 R_5$; alqueno $C_{2-10}-C(O)NR_4 R_5$; $C(O)NR_4 R_5$; $C(O)NR_4 R_{10}$; $S(O)_3 H$; $S(O)_3 R_8$; alquilo $C_{1-10}-C(O)R_{11}$; alqueno $C_{2-10}-C(O)R_{11}$; alqueno $C_{2-10}-C(O)OR_{11}$;
- 15 $C(O)R_{11}$; $C(O)OR_{12}$; $OC(O)R_{11}$; $NR_4 C(O)R_{11}$; o dos restos R_1 juntos pueden formar $O-(CH_2)_5 O-$ o un anillo insaturado de 5 a 6 eslabones;

t es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;

s es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;

- 20 R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquil(C_{1-4})arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquil(C_{1-4})heteroarilo opcionalmente sustituido, o alquilo C_{1-4} heterocíclico,
- 25 heterocíclico, o R_4 y R_5 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 eslabones que puede comprender opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre O/N/S;

Y se selecciona independientemente entre hidrógeno; halógeno;

- 30 nitro; ciano; alquilo C_{1-10} halosustituido; alquilo C_{1-10} ; alqueno C_{2-10} ; alcoxi C_{1-10} ; alcoxi C_{1-10} halosustituido; azida; $S(O)_t R_4$; hidroxil; hidroxialquilo C_{1-4} ; arilo; alquil(C_{1-4})arilo; ariloxi; alquilo(C_{1-4})arilo; heteroarilo;

- heteroarilalquilo; alquilo(C₁₋₄)heteroarilo; alquilo C₁₋₄ heterocíclico, heterocíclico; alquenil(C₂₋₁₀)arilo; alquenil(C₂₋₁₀)heteroarilo; alquenilo C₂₋₁₀ heterocíclico; NR₄R₅; alquenilo C₂₋₁₀-C(O)NR₄R₅; C(O)NR₄R₅; C(O)NR₄R₁₀; S(O)₃H; 5 S(O)₃R₈; alquilo C₁₋₁₀-C(O)R₁₁; alquenilo C₂₋₁₀-C(O)R₁₁; alquenilo C₂₋₁₀-C(O)OR₁₁; C(O)R₁₁; C(O)OR₁₂; OC(O)R₁₁; NR₄C(O)R₁₁; o dos restos Y juntos pueden formar O-(CH₂)_sO- o un anillo insaturado de 5 a 6 eslabones;
- n es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
- 10 m es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
- R₈ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R₁₀ es alquilo C₁₋₁₀-C(O)₂R₈;
- R₁₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo opcionalmente sustituido, alquil(C₁₋₄)arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo 15 opcionalmente sustituido, alquil(C₁₋₄)heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, o alquilo C₁₋₄ heterocíclico opcionalmente sustituido;
- R₁₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, arilo opcionalmente sustituido 20 o arilalquilo opcionalmente sustituido;
- o su sal farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente invención es un método para tratar una enfermedad mediada por quimioquinas, en la cual la quimioquina se une a un receptor α o β de IL-8, y dicho 25 método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (II), o su sal farmacéuticamente aceptable, tal como se define en la presente.

Esta invención también trata de un método para inhibir la unión de IL-8 a sus receptores en un mamífero que lo 30 necesite, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (II), tal como se define en la presente.

Esta invención también trata de los nuevos compuestos de fórmula (II), o su sal farmacéuticamente aceptable, tal 35 como se define en la presente.

Otro aspecto de la presente invención es un método para tratar una enfermedad mediada por quimioquinas, en la cual la quimioquina se une a un receptor α o β de IL-8, y dicho

método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (III), o su sal farmacéuticamente aceptable, tal como se define en la presente.

Esta invención también trata de un método para inhibir la unión de IL-8 a sus receptores en un mamífero que lo necesite, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (III), tal como se define en la presente.

Esta invención también trata de los nuevos compuestos de fórmula (III), o su sal farmacéuticamente aceptable, tal como se define en la presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos de fórmula (I) también pueden utilizarse junto con el tratamiento veterinario de mamíferos, diferentes de los seres humanos, que necesiten la inhibición de la IL-8 u otras quimioquinas que se unen a los receptores α y β de IL-8. Las enfermedades mediadas por quimioquinas para su tratamiento, terapéutica o profilácticamente, en los animales, incluyen estados de enfermedad como los que se indican en la presente, en la sección de "Métodos de tratamiento".

En los compuestos de fórmula (I), R es de forma adecuada cualquier resto funcional que suministra un hidrógeno ionizable, que tiene un pKa de 10 o menos, preferiblemente desde aproximadamente 3 a 9, más preferiblemente desde aproximadamente 3 a 7. Estos grupos funcionales incluyen, pero no se limitan a hidroxilo, ácido carboxílico, tiol, $-SR_2-OR_2$, $-NH-C(O)R_a$, $-C(O)NR_6R_7$, una sulfonamida sustituida de fórmula $-NHS(O)_2R_b$, $-S(O)_2NHR_c$, $NHC(X_2)NHR_b$, o un tetrazolilo; en la cual X_2 es oxígeno o azufre, preferiblemente oxígeno. Preferiblemente, el grupo funcional es distinto de un ácido sulfónico, tanto directamente como en forma de grupo sustituyente en el anillo del resto arilo, heteroarilo o heterocíclico, como en SR_2 o OR_2 . Más preferiblemente, R es OH, SH o $NHS(O)_2R_b$. De forma adecuada, R_2 es un resto arilo, heteroarilo o heterocíclico sustituidos, cuyo anillo tiene un resto funcional que suministra el hidrógeno ionizable y presenta un pKa de 10 o

menos.

De forma adecuada, R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} , o R_6 y R_7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 eslabones que puede contener opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre. Este heteroátomo puede estar opcionalmente sustituido, tal como se define en la presente.

De forma adecuada, R_a es un resto alquilo, arilo, alquil(C_{1-4})arilo, heteroarilo, alquil(C_{1-4})heteroarilo, o alquilo C_{1-4} heterocíclico, heterocíclico, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos, tal como se define en la presente a continuación.

De forma adecuada, R_b es un resto NR_6R_7 , alquilo, arilo, alquil(C_{1-4})arilo, alquenil(C_{2-4})arilo, heteroarilo, alquil(C_{1-4})heteroarilo, alquenil(C_{2-4})heteroarilo, alquilo C_{1-4} heterocíclico, heterocíclico o un resto alquenilo C_{2-4} heterocíclico, alcanfor, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituido de una a tres veces independientemente con halógeno; nitro; alquilo C_{1-4} halosustituido, tal como CF_3 ; alquilo C_{1-4} , tal como metilo; alcoxi C_{1-4} , tal como metoxi; $NR_9C(O)R_a$, $C(O)NR_6R_7$, $S(O)_3H$, o $C(O)O$ -alquilo C_{1-4} . R_b es preferiblemente fenilo, bencilo o estirilo opcionalmente sustituidos. Cuando R_b es un heteroarilo, preferiblemente es tiazol opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido, o un anillo de quinolinilo opcionalmente sustituido. Cuando R_9 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} , preferiblemente hidrógeno, y de forma adecuada cuando el grupo sustituyente es $NR_9C(O)R_a$, entonces R_a es preferiblemente un grupo alquilo, tal como metilo.

De forma adecuada, R_c es hidrógeno, alquilo, arilo, alquil(C_{1-4})arilo, alquenil(C_{2-4})arilo, heteroarilo, alquil(C_{1-4})heteroarilo, alquenil(C_{2-4})heteroarilo, alquilo C_{1-4} heterocíclico, heterocíclico o un resto alquenilo C_{2-4} heterocíclico, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituido de una a tres veces independientemente con halógeno, nitro, alquilo C_{1-4} halosustituido, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $NR_9C(O)R_a$, $C(O)NR_6R_7$, $S(O)_3H$, o $C(O)O$ -alquilo C_{1-4} ,

en las cuales R_9 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} . Preferiblemente, R_c es un fenilo opcionalmente sustituido.

Cuando R es un resto OR_2 o SR_2 , un experto en la técnica sabrá que por tanto, el anillo arilo debe contener el
5 hidrógeno ionizable requerido. El anillo arilo también puede estar adicionalmente sustituido, independientemente, con uno a tres grupos, y estos grupos también pueden contener otro grupo ionizable, y que incluyen, pero sin limitarse a halógeno, nitro, alquilo C_{1-4} halosustituido, alquilo C_{1-4} ,
10 alcoxi C_{1-4} , hidroxilo, SH , $-C(O)NR_6R_7$, $-NH-C(O)R_a$, $-NHS(O)_2R_b$, $S(O)_2NR_6R_7$, $C(O)OR_8$, o un anillo tetrazolilo.

En los compuestos de fórmula (I), de forma adecuada R_1 se selecciona independientemente entre hidrógeno; halógeno; nitro; ciano; alquilo C_{1-10} halosustituido, tal como CF_3 ;
15 alquilo C_{1-10} , tal como metilo, etilo, isopropilo o n-propilo; alqueno C_{2-10} ; alcoxi C_{1-10} , tal como metoxi o etoxi; alcoxi C_{1-10} halosustituido, tal como trifluorometoxi; azida; $S(O)_tR_4$, en la cual t es 0, 1 ó 2; hidroxilo; hidroxialquilo C_{1-4} , tal como metanol o etanol; arilo, tal como fenilo o naftilo;
20 alquil(C_{1-4})arilo, tal como bencilo; ariloxi, tal como fenoxi; alquilo(C_{1-4})arilo, tal como benciloxi; heteroarilo; heteroarilalquilo; alquilo(C_{1-4})heteroarilo; alqueno(C_{2-10})arilo; alqueno(C_{2-10})heteroarilo; NR_4R_5 ; alqueno C_{2-10} - $C(O)NR_4R_5$; $C(O)NR_4R_5$; $C(O)NR_4R_{10}$; $S(O)_3H$; $S(O)_3R_8$; alquilo C_{1-10} -
25 $C(O)R_{11}$; alqueno C_{2-10} - $C(O)R_{11}$; alqueno C_{2-10} - $C(O)OR_{11}$; $C(O)R_{11}$; $C(O)OR_{12}$, tal como carboxi, metilcarboxilato o fenilbenzoato; $OC(O)R_{11}$; $NR_4C(O)R_{11}$; azido; o dos restos R_1 juntos pueden formar $O-(CH_2)_sO-$ o un anillo insaturado de 5 a 6 eslabones; y s es un número entero que tiene un valor de 1
30 a 3. Los restos arilo, arilalquilo, arilalqueno, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heterociclo, alquilo heterocíclico y alqueno heterocíclico pueden estar todos opcionalmente sustituidos, tal como se define en la presente a continuación. Preferiblemente, R_1 es
35 distinto de azido o $S(O)_3R_8$.

Cuando R_1 forma un puente dioxi, s es preferiblemente 1. Cuando R_1 forma otro anillo insaturado, es preferiblemente un anillo de 6 eslabones, que produce un sistema de anillo

naftileno. Este anillo naftileno puede estar sustituido independientemente, de 1 a 3 veces, por los otros restos R_1 definidos anteriormente.

De forma adecuada, R_4 y R_5 son independientemente
5 hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, arilo
opcionalmente sustituido, alquil(C_{1-4})arilo opcionalmente
sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquil(C_{1-4})heteroarilo
opcionalmente sustituido, o alquilo C_{1-4}
heterocíclico, heterocíclico, o R_4 y R_5 junto con el
10 nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7
eslabones que puede comprender opcionalmente otro heteroátomo
seleccionado entre O/N/S;

R_{10} es de forma adecuada alquilo C_{1-10} -C(O) $_2R_8$, tal como
CH₂C(O) $_2$ H o CH₂C(O) $_2$ CH₃.

15 R_{11} es de forma adecuada hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo,
alquil(C_{1-4})arilo, heteroarilo, alquil(C_{1-4})heteroarilo, o
alquilo C_{1-4} heterocíclico, heterocíclico.

R_{12} es de forma adecuada hidrógeno, alquilo C_{1-10} , arilo
opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente
20 sustituido.

Preferiblemente, R_1 es halógeno, ciano, nitro, CF₃,
C(O)NR₄R₅, alquenilo-C(O)NR₄R₅, C(O)R₄R₁₀, alquenilo-C(O)OR₁₂,
heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, o
S(O)NR₄R₅, y preferiblemente R_4 y R_5 son ambos hidrógeno, o
25 uno es fenilo. Una sustitución en el anillo para R_1 preferida
es en la posición 4 del anillo fenilo.

Cuando R es OH, SH o NSO₂R_b, entonces R_1 está
preferiblemente sustituido en la posición 3, la posición 4, o
disustituido en la posición 3,4. El grupo sustituyente es de
30 forma adecuada un resto aceptor de electrones.
Preferiblemente, cuando R es OH, SH o NSO₂R_b, entonces R_1 es
nitro, halógeno, ciano, un grupo trifluorometilo, C(O)NR₄R₅.

Cuando R es un ácido carboxílico, entonces R_1 es
preferiblemente hidrógeno, o R_1 está preferiblemente
35 sustituido en la posición 4, más preferiblemente sustituido
con trifluorometilo o cloro.

En los compuestos de fórmula (I), el Y adecuado se
selecciona independientemente entre hidrógeno; halógeno;

nitro; ciano; alquilo C_{1-10} halosustituido; alquilo C_{1-10} ; alqueno C_{2-10} ; alcoxi C_{1-10} ; alcoxi C_{1-10} halosustituido; azida; $S(O)_tR_4$; hidroxilo; hidroxialquilo C_{1-4} ; arilo; alquil(C_{1-4})arilo; ariloxi; alquiloxi(C_{1-4})arilo; alqueno(C_{2-10})arilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; alquiloxi(C_{1-4})heteroarilo; alqueno(C_{2-10})heteroarilo; alquilo C_{1-4} heterocíclico, heterocíclico; alqueno C_{2-10} heterocíclico; NR_4R_5 ; alqueno $C_{2-10}-C(O)NR_4R_5$; $C(O)NR_4R_5$; $C(O)NR_4R_{10}$; $S(O)_3H$; $S(O)_3R_8$; alquilo $C_{1-10}-C(O)R_{11}$; alqueno $C_{2-10}-C(O)R_{11}$; alqueno $C_{2-10}-C(O)OR_{11}$; $C(O)R_{11}$; $C(O)OR_{12}$; $OC(O)R_{11}$; $NR_4C(O)R_{11}$; azido; o dos restos Y juntos pueden formar $O-(CH_2)_sO-$ o un anillo insaturado de 5 a 6 eslabones. Cuando Y forma un puente dioxi, s es preferiblemente 1. Cuando Y forma un anillo insaturado adicional, es preferiblemente un anillo de 6 eslabones, que da como resultado un sistema de anillo naftileno. Este anillo naftileno puede estar sustituido independientemente, de 1 a 3 veces, por los otros restos Y definidos anteriormente. Los restos arilo, heteroarilo y heterocíclico indicados más arriba pueden estar todos opcionalmente sustituidos, tal como se define en la presente. Preferiblemente, R_1 es distinto de azido o $S(O)_3R_8$.

Y es preferiblemente un halógeno, alcoxi C_{1-4} , arilo opcionalmente sustituido, ariloxi o arilalcoxi opcionalmente sustituido, metilendioxo, NR_4R_5 , tioalquilo C_{1-4} , tioarilo, alcoxi halosustituido, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, o hidroxialquilo. Y es más preferiblemente halógeno monosustituido, halógeno disustituido, alcoxi monosustituido, alcoxi disustituido, metilendioxo, arilo o alquilo, y más preferiblemente estos grupos están mono- o disustituidos en la posición 2' o la posición 2',3'.

Aunque Y puede estar sustituido en cualquiera de las 5 posiciones del anillo, preferiblemente cuando R es OH, SH o NSO_2R_b , Y está preferiblemente monosustituido en la posición 2' o la posición 3', estando la posición 4' preferiblemente sin sustituir. Si el anillo está disustituido, cuando R es OH, SH o NSO_2R_b , los sustituyentes están preferiblemente en la posición 2' ó 3' de un anillo monocíclico. Aunque R_1 e Y pueden ser ambos hidrógeno, se prefiere que al menos uno de

los anillos esté sustituido, preferiblemente que ambos anillos estén sustituidos.

En los compuestos de fórmula (I), X es de forma adecuada oxígeno o azufre, preferiblemente oxígeno.

- 5 Aunque las fórmulas (I), (Ia-c), (II) o (III) no lo incluyen explícitamente, otro aspecto de la invención son los compuestos bis simétricos, que se incluyen en cada estructura.

10 Los compuestos ejemplificados por esta estructura de tipo bis incluyen:

N-(bis(2-hidroxi-4-nitrofenil)N'-(dianisidin)diurea; y
4-metilen-bis(N-(2-clorofenil)N'-(2-hidroxi-4-nitrofenil)urea).

Los compuestos ejemplificados de fórmula (I) incluyen:

- 15 N-[2-hidroxi-4-(metoxicarbonil)fenil]-N'-fenilurea;
N-[5-nitro-2-hidroxifenil]-N'-fenilurea;
3-hidroxi-4-[(fenilamino)carbonil]amino}benzamida;
N-(2-hidroxi-4-fluorofenil)-N'-fenilurea;
2-[(fenilamino)carbonil]amino}tifenol-N-(2-carboxi-4-
20 hidroxifenil)-N'-fenilurea;
N-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]-N'-fenilurea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-hidroxi-4-nitrofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-feniltiourea;
N-(4-nitro-2-(fenilsulfonilamino)fenil)-N'-fenilurea;
25 N-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-N'-(3-metoxi-2-tienil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(3-metoxi-2-tienil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(3-metoxifenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-metoxifenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(3-trifluorometilfenil)urea;
30 N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-trifluorometilfenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(4-trifluorometilfenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(3-bromofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(4-bromofenil)urea;
35 N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-fenilfenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(1-naftil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-nitrofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-fluorofenil)urea;

- N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2,6-difluorofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-etoxifenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-etilfenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-trifluorometoxifenil)urea;
5 N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-metiltiofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-cloro-6-metilfenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-sulfoximetilfenil)urea;
N-(4-trifluorometil-2-hidroxifenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(4-carbometoxi-2-hidroxifenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
10 N-(4-trifluorometil-2-hidroxifenil)-N'-(2-fenilfenil)urea;
N-(4-carbometoxi-2-hidroxifenil)-N'-(2-fenilfenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2,3-diclorofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2,4-diclorofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-clorofenil)urea;
15 N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2,4-dibromofenil)urea;
N-(2-hidroxi-1-naftil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2,3-metilendioxifenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(3-cloro-2-metoxifenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-metilfenil)urea;
20 N-[4-(bencilamino) carbonil-2-hidroxifenil]-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-fenoxifenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-fluorofenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(2-hidroxi-3-naftil)-N'-(2-bromofenil)urea;
25 N-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-fenilfenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-metilfenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-fenilaminofenil)urea;
N-(2-hidroxi-3-carboxifenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
30 N-(2-sulfidril-4-bromofenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-yodofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-bromofenil)tiourea;
N-[(2-fenilsulfamido)-4-cianofenil]-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(2-(aminosulfonamidofenil) fenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
35 N-(2-(aminosulfonilestiril) fenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
2-[(3,4-dimetoxifenilsulfonil) amino] fenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(2-[(4-acetamidofenilsulfonil) amino] fenil)-N'-(2-

- bromofenil)urea;
N-(2-(aminosulfonil(2-tiofen)fenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(2-(aminosulfonil(3-tolil)fenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(2-(aminosulfonil(8-quinolinil)fenil)-N'-(2-
5 bromofenil)urea;
N-(2-(aminosulfonilbencil)fenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-azidofenil)-N'-(2-metoxifenil)urea;
N-[2-hidroxi-5-cianofenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-3-fluorofenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
10 N-[2-hidroxi-3-fluoro-5-bromofenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-3-clorofenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-3-trifluorometilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-3,4-difenilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-3-glicinmetilestercarbonilfenil]-N'-[2-
15 bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-3-glicicarbonilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-3,5-diclorofenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-3-nitrofenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-3,4-diclorofenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
20 N-[2-hidroxi-3-cianofenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[4-metoxifenil]urea;
N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[2-fenilfenil]urea;
N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[2-metilfenil]urea;
25 N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[2-trifluorometilfenil]urea;
N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[3-trifluorometilfenil]urea;
N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[4-trifluorometilfenil]urea;
N-[2-hidroxi-3-n-propilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-4-etilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
30 N-[2-hidroxi-3-fenilaminocarbonilfenil]-N'-[2-
bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-3-ciano-4-metilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-4-carbofenilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-3-carbofenilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
35 N-[3-benciloxi-2-hidroxifenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
(E)-N-[4-[2-(metoxicarbonil)etenil]-2-hidroxifenil]-N'-[2-
bromofenil]urea;
(E)-N-[3-[2-(metoxicarbonil)etenil]-2-hidroxifenil]-N'-[2-

- bromofenil]urea;
(E)-N-[3-[2-(aminocarbonil)etenil]-2-hidroxiifenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
(E)-N-[4-[2-(aminocarbonil)etenil]-2-hidroxiifenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
5 N-[2-hidroxi-4-benzamidofenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[4-aminocarbonil-2-hidroxiifenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-(2-hidroxi-3,5,6-trifluorofenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(2-hidroxi-3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
10 N-(2-hidroxi-3-yodofenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-[2-[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino]fenil]-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(2-bromofenil)-N'-[2-dimetilaminosulfonilamino]fenil]urea;
15 N-[2-(2-(fenetilsulfonilamino)fenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-[2-[(2-acetamido-4-metiltiazol-5-il)sulfonilamino]fenil]-N'-(2-bromofenil)urea;
N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[4-fenilfenil]urea;
N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[2,3-diclorofenil]urea;
20 N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[2-metoxifenil]urea;
N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[3-metoxifenil]urea;
N-[2-hidroxi-5-fluorofenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-5-trifluorometilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxiifenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
25 N-[trans-3-estiril-2-hidroxiifenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-3,4-diclorofenil]-N'-[2-metoxifenil]urea;
N-[2-hidroxi-3,4-diclorofenil]-N'-[4-metoxifenil]urea;
N-[2-hidroxi-3,4-diclorofenil]-N'-[3-trifluorometilfenil]urea;
30 N-[2-hidroxi-3,4-diclorofenil]-N'-[2-fenilfenil]urea;
N-[2-hidroxi-3,4-diclorofenil]-N'-[4-fenilfenil]urea;
N-[2-hidroxi-3,4-diclorofenil]-N'-[2,3-diclorofenil]urea;
N-[2-hidroxi-4-isopropilfenil]-N'-[3-trifluorometilfenil]urea;
35 N-[2-hidroxi-3-naftil]-N'-[2,3-diclorofenil]urea;
N-[2-[(2,3-diclorotien-5-il)]sulfonilamino]fenil]-N'-[2,3-diclorofenil]urea;
N-[2-[(3,5-bistrifluorometilfenil)sulfonilamino]fenil]-N'-[2-

- bromofenil]urea;
N-[2-[(2-bencil)sulfonilamino]-(5-trifluorometil)fenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-[2-(3-nitrofenil)sulfonilamino]fenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
5 N-[2-[2-(4-fenoxifenil)sulfonilamino]fenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-[(1S)-10-canforsulfonilamino]fenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
10 N-[2-[(1R)-10-canforsulfonilamino]fenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-[2-(2-nitro-(4-trifluorometil)sulfonilamino]fenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-4-azidofenil]-N'-[2-yodofenil]urea;
15 N-[2-hidroxi-3-azidofenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-3-cianofenil]-N'-[2-metoxifenil]urea;
N-[2-hidroxi-3-cianofenil]-N'-[3-trifluorometilfenil]urea;
N-[2-hidroxi-3-cianofenil]-N'-[2-fenilfenil]urea;
N-[2-hidroxi-3-cianofenil]-N'-[2,3-diclorofenil]urea;
20 N-[2-hidroxi-4-isopropilfenil]-N'-[2,3-diclorofenil]urea;
N-[2-hidroxi-4-isopropilfenil]-N'-[2-cloro-5-trifluorometilfenil]urea;
N-[2-hidroxi-3-fenilfenil]-N'-[2,3-diclorofenil]urea;
N-[2-hidroxi-5-nitrofenil]-N'-[2-metoxifenil]urea;
25 N-[2-hidroxi-5-nitrofenil]-N'-[3-trifluorometilfenil]urea;
N-[2-hidroxi-5-nitrofenil]-N'-[2-fenilfenil]urea;
N-[2-hidroxi-5-nitrofenil]-N'-[2,3-diclorofenil]urea;
N-[2-hidroxi-5-etilsulfonilfenil]-N'-[2,3-diclorofenil]urea;
N-[2-(2-amino-(4-trifluorometil)fenil)sulfonilamino]fenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
30 N-[2-(aminosulfonilfenil)-3-aminofenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-3,4-diclorofenil]-N'-[2,4-dimetoxifenil]urea;
N-[2-hidroxi-3,4-diclorofenil]-N'-[2-cloro-5-trifluorometilfenil]urea;
35 N-[2-hidroxi-3-naftilfenil]-N'-[3-trifluorometilfenil]urea;
N-[2-hidroxi-5-ácido naftalensulfónico]-N'-[2-bromofenil]urea;

- 19
- N-[2-hidroxi-4-ácido naftalensulfónico]-N'-[2-bromofenil]-
urea;
1,1'-(4-metil-2-fenilen)bis[2-tio-3,3-tolilurea];
N-(2-carboxifenil)-N'-fenilurea;
5 N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-fenilurea;
1-(2-carboxifenil)-3-(4-clorofenil)urea;
ácido 2-(3,4-diclorofenilcarbonildiimino)-5-trifluorometil-
benzoico;
ácido 2-(4-clorofenilcarbonildiimino)-5-trifluorometil-
10 benzoico;
1-(p-anisil)-3-(2-carboxifenil)urea;
1-(2-carboxifenil)-3-(3-fluorofenil)urea;
1-(2-carboxifenil)-3-(3-clorofenil)urea;
1-(m-anisil)-3-(2-carboxifenil)urea;
15 1-(o-anisil)-3-(2-carboxifenil)urea;
1-(2-carboxifenil)-3-(3,4-diclorofenil)urea;
1-(2-carboxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)urea;
N-(5-cloro-2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-fenilurea; y
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(4-nitrofenil)urea.
20 Los compuestos preferidos de fórmula (I) incluyen:
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-metoxifenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-fenilfenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-metiltiofenil)urea;
25 N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2,3-diclorofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-clorofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2,3-metilendioxfenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-metoxi-3-clorofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-feniloxifenil)urea;
30 N-(3-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(bromofenil)urea;
N-(2-hidroxi-3-glicinmetilestercarbonilfenil)-N'-(2-
bromofenil)urea;
N-(3-nitro-2-hidroxifenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-cianofenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
35 N-(2-hidroxi-3,4-diclorofenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(3-ciano-2-hidroxifenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-cianofenil)-N'-(2-metoxifenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-cianofenil)-N'-(2-fenilfenil)urea;

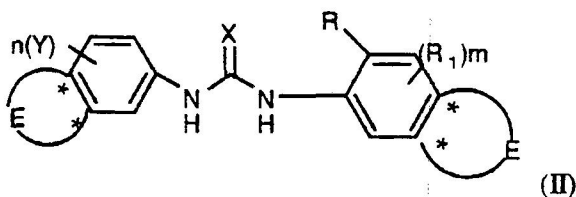
- N-(2-hidroxi-4-cianofenil)-N'-(2,3-diclorofenil)urea;
 N-(2-hidroxi-4-cianofenil)-N'-(2-metilfenil)urea;
 N-(2-hidroxi-3-ciano-4-cianofenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
 N-(4-ciano-2-hidroxifenil)-N'-(2-trifluorometilfenil)urea;
 5 N-(3-trifluorometil-2-hidroxifenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
 N-(3-fenilaminocarbonil-2-hidroxifenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
 N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-yodofenil)urea;
 N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-bromofenil)tiourea;
 10 N-(2-fenilsulfonamido)-4-cianofenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
 (E)-N-[3-[2-(aminocarbonil)etenil]-2-hidroxifenil]-N'-(2-bromofenil)urea;
 N-(2-hidroxi-3,4-diclorofenil)-N'-(2-metoxifenil)urea;
 N-(2-hidroxi-3,4-diclorofenil)-N'-(2-fenilfenil)urea;
 15 N-(2-hidroxi-3,4-diclorofenil)-N'-(2,3-diclorofenil)urea;
 N-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-N'-(2,3-diclorofenil)urea; y
 N-(2-hidroxi-3-cianofenil)-N'-(2,3-diclorofenil)urea.

- Tal como se utiliza en la presente, "opcionalmente sustituido" a menos que se defina específicamente, significa
- 20 grupos como halógeno, tal como flúor, cloro, bromo o yodo; hidroxil; alquilo C_{1-10} sustituido con hidroxil; alcoxi C_{1-10} , tal como metoxil o etoxil; $S(O)_m$ -alquilo C_{1-10} , en la cual m es 0, 1 ó 2, tal como metiltio, metilsulfonil o metilsulfonil; amino, amino mono- y disustituido, tal como el grupo NR_4R_5 ;
- 25 $NHC(O)R_4$; $C(O)NR_5R_5$; $C(O)OH$; $S(O)_2NR_4R_5$; $NHS(O)_2R_{13}$; alquilo C_{1-10} , tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo o t-butilo; alquilo C_{1-10} halosustituido, tal como CF_3 ; un arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo, o un arilalquilo opcionalmente sustituido, tal como bencilo o fenetilo,
- 30 heterociclo opcionalmente sustituido, alquilo heterocíclico opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, en los cuales estos restos arilo, heteroarilo o heterociclo pueden estar sustituidos de una a dos veces con halógeno;
- 35 hidroxil; alquilo sustituido con hidroxil; alcoxi C_{1-10} ; $S(O)_m$ -alquilo C_{1-10} ; amino, amino mono- y disustituido, tal como el grupo NR_4R_5 ; alquilo C_{1-10} , o alquilo C_{1-10} halosustituido, tal como CF_3 .

R_{13} es de forma adecuada alquilo C_{1-4} , arilo, alquil(C_{1-4})arilo, heteroarilo, alquil(C_{1-4})heteroarilo, heterociclo, o alquilo C_{1-4} heterocíclico.

Otro aspecto de la presente invención son los nuevos
5 compuestos de fórmula (II), o su sal farmacéuticamente
aceptable, tal como se describe a continuación, que también
resultan útiles en la inhibición de la unión de IL-8 a sus
receptores, en un mamífero que lo necesite. Esta invención
también trata de las composiciones farmacéuticas que
10 comprenden un compuesto de fórmula (II), y un diluyente o
vehículo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de
fórmula (II) también resultan útiles para tratar una
enfermedad mediada por quimioquinas, en la cual la
quimioquina se une a un receptor α o β de IL-8, y dicho
15 método comprende administrar una cantidad eficaz de un
compuesto de fórmula (II) o su sal farmacéuticamente
aceptable.

Los compuestos de fórmula (II) se representan mediante
la siguiente estructura:



20 en la cual

X es oxígeno o azufre;

R es cualquier resto funcional que tiene un hidrógeno
ionizable y un pKa de 10 o menos;

R_1 se selecciona independientemente entre hidrógeno;
25 halógeno; nitro; ciano; alquilo C_{1-10} halosustituido; alquilo
 C_{1-10} ; alqueno C_{2-10} ; alcoxi C_{1-10} ; alcoxi C_{1-10} halosustituido;
azida; $S(O)_t R_4$; hidroxilo; hidroxialquilo C_{1-4} ; arilo; alquil(C_{1-4})
arilo; ariloxi; alquilo(C_{1-4})arilo; heteroarilo;
heteroarilalquilo; alquilo C_{1-4} heterocíclico, heterocíclico;
30 alquilo(C_{1-4})heteroarilo; alqueno(C_{2-10})arilo; alqueno(C_{2-10})
heteroarilo; alqueno C_{2-10} heterocíclico; $NR_4 R_5$; alqueno
 $C_{2-10}-C(O)NR_4 R_5$; $C(O)NR_4 R_5$; $C(O)NR_4 R_{10}$; $S(O)_3 H$; $S(O)_3 R_8$; alquilo
 $C_{1-10}-C(O)R_{11}$; alqueno $C_{2-10}-C(O)R_{11}$; alqueno $C_{2-10}-C(O)OR_{11}$;

C(O)R₁₁; C(O)OR₁₂; OC(O)R₁₁; NR₄C(O)R₁₁; o dos restos R₁ juntos pueden formar O-(CH₂)_sO- o un anillo insaturado de 5 a 6 eslabones;

t es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;

5 s es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;

R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquil(C₁₋₄)arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo

10 opcionalmente sustituido, alquil(C₁₋₄)heteroarilo opcionalmente sustituido, o alquilo C₁₋₄ heterocíclico, heterocíclico, o R₄ y R₅ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 eslabones que puede comprender opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre O/N/S;

15 Y se selecciona independientemente entre hidrógeno; halógeno; nitro; ciano; alquilo C₁₋₁₀ halosustituido; alquilo C₁₋₁₀; alqueno C₂₋₁₀; alcoxi C₁₋₁₀; alcoxi C₁₋₁₀ halosustituido; azida; S(O)_tR₄; hidroxil; hidroxialquilo C₁₋₄; arilo; alquil(C₁₋₄)arilo; ariloxi; alquilo(C₁₋₄)arilo; heteroarilo;

20 heteroarilalquilo; alquilo(C₁₋₄)heteroarilo; alquilo C₁₋₄ heterocíclico, heterocíclico; alqueno(C₂₋₁₀)arilo; alqueno(C₂₋₁₀)heteroarilo; alqueno C₂₋₁₀ heterocíclico; NR₄R₅; alqueno C₂₋₁₀-C(O)NR₄R₅; C(O)NR₄R₅; C(O)NR₄R₁₀; S(O)₃H; S(O)₃R₈; alquilo C₁₋₁₀-C(O)R₁₁; alqueno C₂₋₁₀-C(O)R₁₁; alqueno C₂₋₁₀-C(O)OR₁₁; C(O)R₁₁; C(O)OR₁₂; OC(O)R₁₁; NR₄C(O)R₁₁; o dos restos Y juntos pueden formar O-(CH₂)_sO- o un anillo insaturado de 5 a 6 eslabones;

n es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;

m es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;

30 R₈ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R₁₀ es alquilo C₁₋₁₀-C(O)₂R₈;

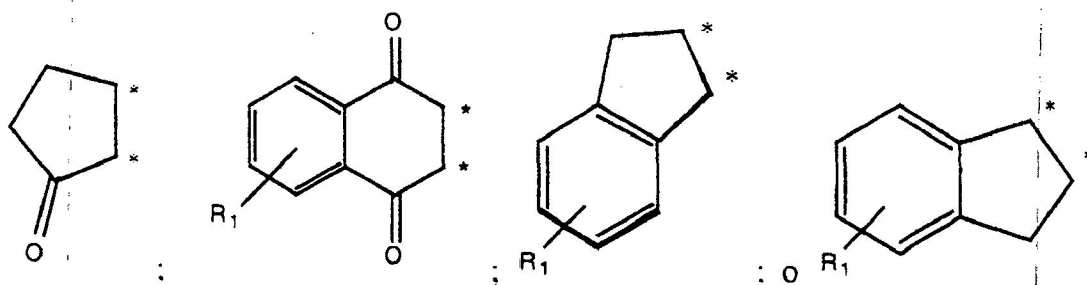
R₁₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo opcionalmente sustituido, alquil(C₁₋₄)arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo

35 opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, o alquilo C₁₋₄ heterocíclico opcionalmente sustituido;

R₁₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, arilo opcionalmente sustituido

o arilalquilo opcionalmente sustituido;

E se selecciona opcionalmente entre



el asterisco * denota el punto de unión del anillo, estando al menos un E presente; o su sal farmacéuticamente aceptable.

5 De forma adecuada, las variables para la fórmula (II), tales como los términos X, R, R₁, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, Y, R_a, R_b, R_c, n, m y s, etc., son como se define en la fórmula (I) anterior. El anillo E, denotado mediante su punto de unión por medio del asterisco (*), puede estar opcionalmente
10 presente. Si no está presente, el anillo es un resto fenilo, que está sustituido en los términos R y R₁, tal como se indica. Al menos un anillo E resulta necesario. El anillo E puede estar sustituido en el resto R₁ en cualquier anillo, saturado o insaturado, y se indica en la presente con
15 propósito de estar sustituido sólo en el anillo(s) insaturado(s).

Los ejemplos de compuestos de fórmula (II) son:

N-[2-hidroxi-5-indanona]-N'-[2-bromofenil)urea;

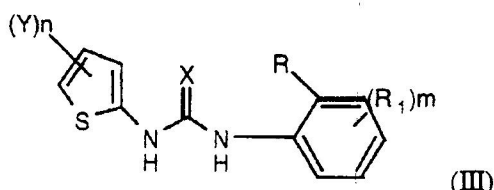
N-[1-hidroxifluoreno]-N'-[2-bromofenil)urea; y

20 N-[3-hidroxi-9,10-antraquinon-2-il]-N'-[2-bromofenil)urea.

Otro aspecto de la presente invención son los nuevos compuestos de fórmula (III), o su sal farmacéuticamente aceptable, tal como se describe a continuación, que también resultan útiles en la inhibición de la unión de IL-8 a sus
25 receptores, en un mamífero que lo necesite. Esta invención también trata de las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (III), y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de fórmula (III) también resultan útiles para tratar una
30 enfermedad mediada por quimioquinas, en la cual la quimioquina se une a un receptor α o β de IL-8, y dicho

método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (III) o su sal farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula (III) se representan mediante la siguiente estructura:



en la cual

X es oxígeno o azufre;

R es cualquier resto funcional que tiene un hidrógeno ionizable y un pKa de 10 o menos;

R₁ se selecciona independientemente entre hidrógeno; halógeno; nitro; ciano; alquilo C₁₋₁₀ halosustituido; alquilo C₁₋₁₀; alquenilo C₂₋₁₀; alcoxi C₁₋₁₀; alcoxi C₁₋₁₀ halosustituido; azida; S(O)_tR₄; hidroxil; hidroxialquilo C₁₋₄; arilo; alquil(C₁₋₄)arilo; ariloxi; alquilo(C₁₋₄)arilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; alquilo C₁₋₄ heterocíclico, heterocíclico; alquilo(C₁₋₄)heteroarilo; alquenil(C₂₋₁₀)arilo; alquenil(C₂₋₁₀)heteroarilo; alquenilo C₂₋₁₀ heterocíclico; NR₄R₅; alquenilo C₂₋₁₀-C(O)NR₄R₅; C(O)NR₄R₅; C(O)NR₄R₁₀; S(O)₃H; S(O)₃R₈; alquilo C₁₋₁₀-C(O)R₁₁; alquenilo C₂₋₁₀-C(O)R₁₁; alquenilo C₂₋₁₀-C(O)OR₁₁; C(O)R₁₁; C(O)OR₁₂; OC(O)R₁₁; NR₄C(O)R₁₁; o dos restos R₁ juntos pueden formar O-(CH₂)_sO- o un anillo insaturado de 5 a 6 eslabones;

t es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;

s es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;

R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquil(C₁₋₄)arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquil(C₁₋₄)heteroarilo opcionalmente sustituido, o alquilo C₁₋₄ heterocíclico, heterocíclico, o R₄ y R₅ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 eslabones que puede comprender opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre O/N/S;

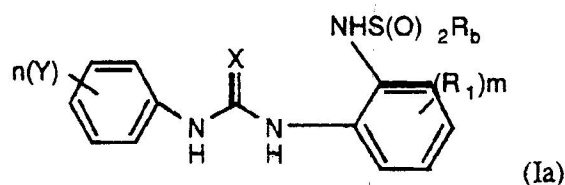
Y se selecciona independientemente entre hidrógeno; halógeno; nitro; ciano; alquilo C_{1-10} halosustituido; alquilo C_{1-10} ; alqueno C_{2-10} ; alcoxi C_{1-10} ; alcoxi C_{1-10} halosustituido; azida; $S(O)_tR_4$; hidroxil; hidroxialquilo C_{1-4} ; arilo; alquil(C_{1-4})arilo; ariloxi; alquiloxi(C_{1-4})arilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; alquiloxi(C_{1-4})heteroarilo; alquilo C_{1-4} heterocíclico, heterocíclico; alqueno(C_{2-10})arilo; alqueno(C_{2-10})heteroarilo; alqueno C_{2-10} heterocíclico; NR_4R_5 ; alqueno $C_{2-10}-C(O)NR_4R_5$; $C(O)NR_4R_5$; $C(O)NR_4R_{10}$; $S(O)_3H$; $S(O)_3R_8$; alquilo $C_{1-10}-C(O)R_{11}$; alqueno $C_{2-10}-C(O)R_{11}$; alqueno $C_{2-10}-C(O)OR_{11}$; $C(O)R_{11}$; $C(O)OR_{12}$; $OC(O)R_{11}$; $NR_4C(O)R_{11}$; o dos restos Y juntos pueden formar $O-(CH_2)_sO-$ o un anillo insaturado de 5 a 6 eslabones; n es un número entero que tiene un valor de 1 a 3; m es un número entero que tiene un valor de 1 a 3; R_8 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; R_{10} es alquilo $C_{1-10}-C(O)_2R_8$; R_{11} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo opcionalmente sustituido, alquil(C_{1-4})arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquil(C_{1-4})heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, o alquilo C_{1-4} heterocíclico opcionalmente sustituido; R_{12} es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido; o su sal farmacéuticamente aceptable.

De forma adecuada, las variables etc. para la fórmula (II) son las mismas que las definidas para la fórmula (I) anterior, como por ejemplo la variable R.

Los ejemplos de compuestos de fórmula (III) son N-(2-hidroxil-4-nitrofenil)-N'-(3-metoxil-2-tienil)urea; y N-(2-hidroxil-5-nitrofenil)-N'-(3-metoxil-2-tienil)urea.

Otro aspecto de la presente invención son los nuevos compuestos de fórmula (Ia), un subconjunto de compuestos de fórmula (I), que resultan útiles para tratar una enfermedad mediada por quimioquinas, tal como se indica en la presente. Esta invención también trata de composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (Ia) y un diluyente o

vehículo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de fórmula (Ia) se representan mediante la estructura:



en la cual

X es oxígeno o azufre;

5 R_a es un resto alquilo, arilo, alquil(C_{1-4})arilo, heteroarilo, alquil(C_{1-4})heteroarilo, o alquilo C_{1-4} heterocíclico, heterocíclico todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos;

R_b es resto NR_6R_7 , alquilo, arilo, alquil(C_{1-4})arilo, 10 alquénil(C_{2-4})heteroarilo, heteroarilo, alquil(C_{1-4})heteroarilo, alquénil(C_{2-4})heteroarilo, alquilo C_{1-4} heterocíclico, heterocíclico o alquénilo C_{2-4} heterocíclico, alcanfor, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos de una a tres veces con halógeno; nitro; alquilo 15 C_{1-4} halosustituido; alquilo C_{1-4} ; alcoxi C_{1-4} ; $NR_9C(O)R_a$; $C(O)NR_6R_7$; $S(O)_3H$; o $C(O)O$ -alquilo C_{1-4} ;

R_6 y R_7 son independientemente halógeno o un grupo alquilo C_{1-4} , o R_6 y R_7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 eslabones que puede contener opcionalmente 20 otro heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre, y dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido;

R_1 se selecciona independientemente entre hidrógeno; halógeno; nitro; ciano; alquilo C_{1-10} halosustituido; alquilo C_{1-10} ; alquénilo C_{2-10} ; alcoxi C_{1-10} ; alcoxi C_{1-10} halosustituido; 25 azida; $S(O)_tR_4$; hidroxil; hidroxialquilo C_{1-4} ; arilo; alquil(C_{1-4})arilo; ariloxi; alquiloxi(C_{1-4})arilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; alquilo C_{1-4} heterocíclico, heterocíclico; alquiloxi(C_{1-4})heteroarilo; alquénil(C_{2-10})arilo; alquénil(C_{2-10})heteroarilo; alquénilo C_{2-10} heterocíclico; NR_4R_5 ; alquénilo

30 $C_{2-10}-C(O)NR_4R_5$; $C(O)NR_4R_5$; $C(O)NR_4R_{10}$; $S(O)_3H$; $S(O)_3R_8$; alquilo $C_{1-10}-C(O)R_{11}$; alquénilo $C_{2-10}-C(O)R_{11}$; alquénilo $C_{2-10}-C(O)OR_{11}$; $C(O)R_{11}$; $C(O)OR_{12}$; $OC(O)R_{11}$; $NR_4C(O)R_{11}$; o dos restos R_1 juntos pueden formar $O-(CH_2)_sO-$ o un anillo insaturado de 5 a 6

eslabones;

t es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;

s es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;

R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄

- 5 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquil(C₁₋₄)arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquil(C₁₋₄)heteroarilo opcionalmente sustituido, o alquilo C₁₋₄ heterocíclico, heterocíclico, o R₄ y R₅ junto con el nitrógeno al que están
10 unidos forman un anillo de 5 a 7 eslabones que puede comprender opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre O/N/S;

Y se selecciona independientemente entre hidrógeno; halógeno;

nitro; ciano; alquilo C₁₋₁₀ halosustituido; alquilo C₁₋₁₀;

- 15 alquenilo C₂₋₁₀; alcoxi C₁₋₁₀; alcoxi C₁₋₁₀ halosustituido; azida; S(O)_tR₄; hidroxil; hidroxialquilo C₁₋₄; arilo; alquil(C₁₋₄)arilo; ariloxi; alquiloxi(C₁₋₄)arilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; alquiloxi(C₁₋₄)heteroarilo; alquilo C₁₋₄ heterocíclico, heterocíclico; alquenil(C₂₋₁₀)arilo;
20 alquenil(C₂₋₁₀)heteroarilo; alquenilo C₂₋₁₀ heterocíclico; NR₄R₅; alquenilo C₂₋₁₀-C(O)NR₄R₅; C(O)NR₄R₅; C(O)NR₄R₁₀; S(O)₃H; S(O)₃R₈; alquilo C₁₋₁₀-C(O)R₁₁; alquenilo C₂₋₁₀-C(O)R₁₁; alquenilo C₂₋₁₀-C(O)OR₁₁; C(O)R₁₁; C(O)OR₁₂; OC(O)R₁₁; NR₄C(O)R₁₁; o dos restos Y juntos pueden formar O-(CH₂)_sO- o un anillo
25 insaturado de 5 a 6 eslabones;

n es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;

m es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;

R₈ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R₁₀ es alquilo C₁₋₁₀-C(O)₂R₈;

- 30 R₁₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo opcionalmente sustituido, alquil(C₁₋₄)arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquil(C₁₋₄)heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, o alquilo C₁₋₄ heterocíclico opcionalmente
35 sustituido;

R₁₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

Una sustitución en el anillo preferida para la variable R_1 es que esté monosustituido en la posición 3, o la posición 4, o disustituido en la posición 3,4. El grupo sustituyente es de forma adecuada un resto aceptor de electrones.

5 Preferiblemente, R_1 es nitro, halógeno, ciano, un grupo trifluorometilo, $C(O)NR_4R_5$.

Aunque Y puede estar sustituido en cualquiera de las 5 posiciones del anillo, preferiblemente el resto Y está monosustituido en la posición 2 o la posición 3, estando la
10 posición 4 preferiblemente sin sustituir. Si el anillo está disustituido, los sustituyentes están preferiblemente en las posiciones 2',3' de un anillo monocíclico. Aunque R_1 e Y pueden ser ambos hidrógeno, se prefiere que al menos uno de los anillos esté sustituido, preferiblemente que ambos
15 anillos estén al menos monosustituidos, es decir, n y m son ambos iguales a 1 o más.

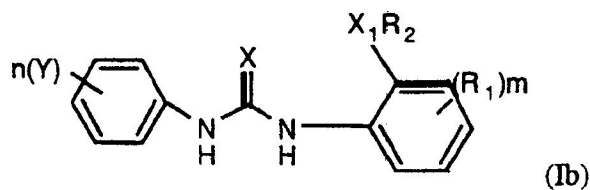
Y es más preferiblemente halógeno monosustituido, halógeno disustituido, alcoxi monosustituido, alcoxi disustituido, metilendioxi, arilo o alquilo, y
20 preferiblemente estos grupos están sustituidos en la posición 2' o la posición 2',3'.

Los ejemplos de compuestos de fórmula (Ia) son:

N-(4-nitro-2-(fenilsulfonilamino)fenil)-N'-fenilurea;
N-[(2-fenilsulfamido)-4-cianofenil]-N'-(2-bromofenil)urea;
25 N-(2-(aminosulfonamidofenil)fenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(2-(aminosulfonilestiril)fenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
2-[(3,4-dimetoxifenilsulfonil)amino]fenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(2-[(4-acetamidofenilsulfonil)amino]fenil)-N'-(2-
30 bromofenil)urea;
N-(2-(aminosulfonil(2-tiofen)fenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(2-(aminosulfonil(3-tolil)fenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(2-(aminosulfonil(8-quinolinil)fenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
35 N-(2-(aminosulfonilbencil)fenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-[2-[[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino]fenil]-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(2-bromofenil)-N'-[2-dimetilaminosulfonilamino]fenil]urea;

- N-[2-(fenetilsulfonilamino) fenil]-N'-(2-bromofenil)urea;
 N-[2-[(2-acetamido-4-metiltiazol-5-il) sulfonilamino] fenil]-
 N'-(2-bromofenil)urea;
 N-[2-[(2,3-diclorotien-5-il)] sulfonilamino] fenil]-N'-(2-
 5 bromofenil)urea;
 N-[2-[(3,5-bistrifluorometilfenil) sulfonilamino] fenil]-N'-(2-
 bromofenil)urea;
 N-[2-[(2-bencil) sulfonilamino]-(5-trifluorometil) fenil]-N'-(
 (2-bromofenil)urea;
 10 N-[2-[2-(3-nitrofenil) sulfonilamino] fenil]-N'-(2-
 bromofenil)urea;
 N-[2-[2-(4-fenoxifenil) sulfonilamino] fenil]-N'-(2-
 bromofenil)urea;
 N-[2-[(1S)-10-canforsulfonilamino] fenil]-N'-(2-
 15 bromofenil)urea;
 N-[2-[(1R)-10-canforsulfonilamino] fenil]-N'-(2-
 bromofenil)urea;
 N-[2-[2-(2-nitro-(4-trifluorometil) sulfonilamino] fenil]-N'-(
 [2-bromofenil]urea;
 20 N-[2-(2-amino-(4-trifluorometil) fenil) sulfonilamino] fenil]-
 N'-(2-bromofenil)urea; y
 N-[2-(aminosulfonilfenil)-3-aminofenil]-N'-(2-
 bromofenil)urea.

Otro aspecto de la presente invención son los nuevos
 25 compuestos de fórmula (Ib), un subconjunto de compuestos de
 fórmula (I), que resultan útiles para tratar una enfermedad
 mediada por quimioquinas. Esta invención también trata de
 composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de
 fórmula (Ib) y un diluyente o vehículo farmacéuticamente
 30 aceptable. Los compuestos de fórmula (Ib) se representan
 mediante la estructura:



en la cual

- X es oxígeno o azufre;
 X_1 es oxígeno o azufre;
 R_1 se selecciona independientemente entre hidrógeno; halógeno; nitro; ciano; alquilo C_{1-10} halosustituido; alquilo C_{1-10} ; alqueno C_{2-10} ; alcoxi C_{1-10} ; alcoxi C_{1-10} halosustituido; azida; $S(O)_tR_4$; hidroxil; hidroxialquilo C_{1-4} ; arilo; alquil(C_{1-4})arilo; ariloxi; alquiloxi(C_{1-4})arilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; alquilo C_{1-4} heterocíclico, heterocíclico; alquiloxi(C_{1-4})heteroarilo; alqueno(C_{2-10})arilo; alqueno(C_{2-10})heteroarilo; alqueno C_{2-10} heterocíclico; NR_4R_5 ; alqueno $C_{2-10}-C(O)NR_4R_5$; $C(O)NR_4R_5$; $C(O)NR_4R_{10}$; $S(O)_3H$; $S(O)_3R_8$; alquilo $C_{1-10}-C(O)R_{11}$; alqueno $C_{2-10}-C(O)R_{11}$; alqueno $C_{2-10}-C(O)OR_{11}$; $C(O)R_{11}$; $C(O)OR_{12}$; $OC(O)R_{11}$; $NR_4C(O)R_{11}$; o dos restos R_1 juntos pueden formar $O-(CH_2)_sO-$ o un anillo insaturado de 5 a 6 eslabones;
 t es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;
 s es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
 R_2 es un anillo arilo, heteroarilo o heterocíclico sustituidos, y dicho anillo tiene un resto funcional que suministra un hidrógeno ionizable que presente un pK_a de 10 o menos;
 R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquil(C_{1-4})arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquil(C_{1-4})heteroarilo opcionalmente sustituido, o alquilo C_{1-4} heterocíclico, heterocíclico, o R_4 y R_5 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 eslabones que puede comprender opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre O/N/S;
 Y se selecciona independientemente entre hidrógeno; halógeno; nitro; ciano; alquilo C_{1-10} halosustituido; alquilo C_{1-10} ; alqueno C_{2-10} ; alcoxi C_{1-10} ; alcoxi C_{1-10} halosustituido; azida; $S(O)_tR_4$; hidroxil; hidroxialquilo C_{1-4} ; arilo; alquil(C_{1-4})arilo; ariloxi; alquiloxi(C_{1-4})arilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; alquiloxi(C_{1-4})heteroarilo; alquilo C_{1-4} heterocíclico, heterocíclico; alqueno(C_{2-10})arilo; alqueno(C_{2-10})heteroarilo; alqueno C_{2-10} heterocíclico;

- NR₄R₅; alqueno C₂₋₁₀-C(O)NR₄R₅; C(O)NR₄R₅; C(O)NR₄R₁₀; S(O)₃H;
S(O)₃R₈; alquilo C₁₋₁₀-C(O)R₁₁; alqueno C₂₋₁₀-C(O)R₁₁; alqueno
C₂₋₁₀-C(O)OR₁₁; C(O)R₁₁; C(O)OR₁₂; OC(O)R₁₁; NR₄C(O)R₁₁; o dos
5 restos Y juntos pueden formar O-(CH₂)₅O- o un anillo
insaturado de 5 a 6 eslabones;
n es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
m es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
R₈ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
R₁₀ es alquilo C₁₋₁₀-C(O)₂R₈;
10 R₁₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo opcionalmente sustituido,
alquil(C₁₋₄)arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo
opcionalmente sustituido, alquil(C₁₋₄)heteroarilo
opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente
sustituido, o alquilo C₁₋₄ heterocíclico opcionalmente
15 sustituido;
R₁₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, arilo opcionalmente sustituido
o arilalquilo opcionalmente sustituido;
o su sal farmacéuticamente aceptable.

- De forma adecuada, las variables etc. para la fórmula
20 (Ib) son las mismas que las definidas para la fórmula (I)
anterior, como por ejemplo los restos funcionales sobre el
grupo R₂ que tienen un hidrógeno ionizable con un pKa de 10 o
menos. De forma adecuada, dichos grupos funcionales incluyen,
pero no se limitan a hidroxilo, ácido carboxílico, tiol, -NH-
25 C(O)R_a, -C(O)NR₆R₇, una sulfonamida sustituida de fórmula -
NHS(O)₂R_b, -S(O)₂NHR_c, NHC(X₂)NHR_b, o tetrazolilo (como se ha
definido para la fórmula (I)).

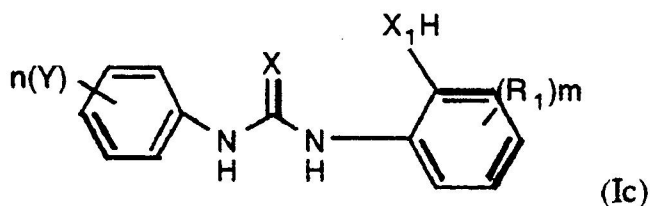
- De forma adecuada, para los compuestos de fórmula (Ib),
una sustitución en el anillo preferida para R₁ es en la
30 posición 3, la posición 4, o está preferiblemente
disustituido en la posición 3,4. El grupo sustituyente es de
forma adecuada un resto aceptor de electrones.
Preferiblemente, R₁ es nitro, halógeno, ciano, un grupo
trifluorometilo, o C(O)NR₄R₅.

- 35 Aunque Y puede estar sustituido en cualquiera de las 5
posiciones del anillo, preferiblemente el anillo con el resto
Y está monosustituido en la posición 2 o la posición 3,
estando la posición 4 preferiblemente sin sustituir. Si el

anillo está disustituido, los sustituyentes están preferiblemente en la posición 2' ó 3' de un anillo monocíclico. Aunque R₁ e Y pueden ser ambos hidrógeno, se prefiere que al menos uno de los anillos esté sustituido, preferiblemente que ambos anillos estén al menos monosustituidos, es decir, n y m son ambos iguales a 1 o más.

De forma adecuada, para los compuestos de fórmula (Ib), Y es más preferiblemente halógeno monosustituido, halógeno disustituido, alcoxi monosustituido, alcoxi disustituido, metilendioxi, arilo o alquilo, preferiblemente en la posición 2' o la posición 2',3'.

Otro aspecto de la presente invención son los nuevos compuestos de fórmula (Ic), un subconjunto de compuestos de fórmula (I), que resultan útiles para tratar una enfermedad mediada por quimioquinas. Esta invención también trata de composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (Ic) y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de fórmula (Ic) se representan mediante la estructura:



en la cual

X es oxígeno o azufre;

X₁ es oxígeno o azufre;

R₁ se selecciona independientemente entre hidrógeno; halógeno; nitro; ciano; alquilo C₁₋₁₀ halosustituido; alquilo C₁₋₁₀; alquenilo C₂₋₁₀; alcoxi C₁₋₁₀; alcoxi C₁₋₁₀ halosustituido; azida; S(O)_tR₄; hidroxil; hidroxialquilo C₁₋₄; arilo; alquil(C₁₋₄)arilo; ariloxi; alquilo(C₁₋₄)arilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; alquilo C₁₋₄ heterocíclico, heterocíclico; alquilo(C₁₋₄)heteroarilo; alquenil(C₂₋₁₀)arilo; alquenil(C₂₋₁₀)heteroarilo; alquenilo C₂₋₁₀ heterocíclico; NR₄R₅; alquenilo C₂₋₁₀-C(O)NR₄R₅; C(O)NR₄R₅; C(O)NR₄R₁₀; S(O)₃H; S(O)₃R₈; alquilo C₁₋₁₀-C(O)R₁₁; alquenilo C₂₋₁₀-C(O)R₁₁; alquenilo C₂₋₁₀-C(O)OR₁₁; C(O)R₁₁; C(O)OR₁₂; OC(O)R₁₁; NR₄C(O)R₁₁; o dos restos R₁ juntos

pueden formar $O-(CH_2)_sO-$ o un anillo insaturado de 5 a 6 eslabones;

t es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;

s es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;

- 5 R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquil(C_{1-4})arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquil(C_{1-4})heteroarilo opcionalmente sustituido, o alquilo C_{1-4} heterocíclico, heterocíclico, o R_4 y R_5 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 eslabones que puede comprender opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre O/N/S;

- Y se selecciona independientemente entre hidrógeno; halógeno; nitro; ciano; alquilo C_{1-10} halosustituido; alquilo C_{1-10} ; alquenilo C_{2-10} ; alcoxi C_{1-10} ; alcoxi C_{1-10} halosustituido; azida; $S(O)_tR_4$; hidroxil; hidroxialquilo C_{1-4} ; arilo; alquil(C_{1-4})arilo; ariloxi; alquiloxi(C_{1-4})arilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; alquiloxi(C_{1-4})heteroarilo; alquilo C_{1-4} heterocíclico, heterocíclico; alquenil(C_{2-10})arilo; alquenil(C_{2-10})heteroarilo; alquenilo C_{2-10} heterocíclico; NR_4R_5 ; alquenilo $C_{2-10}-C(O)NR_4R_5$; $C(O)NR_4R_5$; $C(O)NR_4R_{10}$; $S(O)_3H$; $S(O)_3R_8$; alquilo $C_{1-10}-C(O)R_{11}$; alquenilo $C_{2-10}-C(O)R_{11}$; alquenilo $C_{2-10}-C(O)OR_{11}$; $C(O)R_{11}$; $C(O)OR_{12}$; $OC(O)R_{11}$; $NR_4C(O)R_{11}$; o dos
- 20
- 25 restos Y juntos pueden formar $O-(CH_2)_sO-$ o un anillo insaturado de 5 a 6 eslabones;

n es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;

m es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;

R_8 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

- 30 R_{10} es alquilo $C_{1-10}-C(O)_2R_8$;

R_{11} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo opcionalmente sustituido, alquil(C_{1-4})arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquil(C_{1-4})heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, o alquilo C_{1-4} heterocíclico opcionalmente sustituido;

R_{12} es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido; con la condición de

que

cuando $n=1$, entonces Y está sustituido en la posición 2 ó 3;
cuando $n=2$, entonces Y está disustituido en la posición 2'-3', la posición 2'-5', la posición 2'-6', la posición 3'-5' ó 3'-6';

cuando $b=3$, entonces Y está trisustituido en las posiciones 2'-3'-5' ó 2'-3'-6';

y también con la condición de que

cuando X_1 es O, $m=2$, R_1 es 2-t-butilo, 4-metilo, y $n=3$,
entonces Y no es 2'-OH, 3'-t-butilo, 5'-metilo;

cuando X_1 es O, $m=1$, R_1 es 4-metilo, y $n=2$, entonces Y no es 2'-OH, 5'-metilo;

cuando X_1 es O, $m=1$, R_1 es hidrógeno, y $n=2$, entonces Y no es 2'-6'-dietilo;

cuando X_1 es O, $m=1$, R_1 es 6-OH, y $n=2$, entonces Y no es 2'-5'-metilo;

cuando X_1 es S, $m=1$, R_1 es 4-etilo, y $n=1$, entonces Y no es 2-metoxi;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

De forma adecuada, las variables etc. para la fórmula (Ic) son las mismas que las definidas para la fórmula (I) anterior, a menos que se indique lo contrario.

De forma adecuada, para los compuestos de fórmula (Ic), una sustitución en el anillo preferida para R_1 es en la posición 3, la posición 4, o está preferiblemente disustituido en la posición 3,4. El grupo sustituyente es de forma adecuada un resto aceptor de electrones. Preferiblemente, R_1 es nitro, halógeno, ciano, un grupo trifluorometilo, o $C(O)NR_4R_5$.

Aunque Y puede estar sustituido en cualquiera de las 5 posiciones del anillo, preferiblemente el anillo con el resto Y está monosustituido en la posición 2 o la posición 3, estando la posición 4 preferiblemente sin sustituir. Si el anillo está disustituido, los sustituyentes están preferiblemente en la posición 2' ó 3' de un anillo monocíclico. Aunque R_1 e Y pueden ser ambos hidrógeno, se prefiere que al menos uno de los anillos esté sustituido, preferiblemente que ambos anillos estén al menos

monosustituidos, es decir, n y m son ambos iguales a 1 o más.

De forma adecuada, para los compuestos de fórmula (Ic), Y es más preferiblemente halógeno monosustituido, halógeno disustituido, alcoxi monosustituido, alcoxi disustituido, metilendioxi, arilo o alquilo, y preferiblemente estos grupos están en la posición 2' o la posición 2',3'.

Los ejemplos de compuestos de fórmula (Ic) son:

- N-[2-hidroxi-4-(metoxicarbonil)fenil]-N'-fenilurea;
- N-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-N'-fenilurea;
- 10 N-(2-hidroxi-4-fluorofenil)-N'-fenilurea;
- N-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]-N'-fenilurea;
- N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-hidroxi-4-nitrofenil)urea;
- N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-feniltiourea;
- N-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-N'-(3-metoxi-2-tienil)urea;
- 15 N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(3-metoxi-2-tienil)urea;
- N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(3-metoxifenil)urea;
- N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-metoxifenil)urea;
- N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(3-trifluorometilfenil)urea;
- N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-trifluorometilfenil)urea;
- 20 N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(4-trifluorometilfenil)urea;
- N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
- N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(3-bromofenil)urea;
- N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(4-bromofenil)urea;
- N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-fenilfenil)urea;
- 25 N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-nitrofenil)urea;
- N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-fluorofenil)urea;
- N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2,6-difluorofenil)urea;
- N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-etoxifenil)urea;
- N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-etilfenil)urea;
- 30 N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-trifluorometoxifenil)urea;
- N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-metiltiofenil)urea;
- N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-cloro-6-metilfenil)urea;
- N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-sulfoximetilfenil)urea;
- N-(2-hidroxi-4-trifluorometilfenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
- 35 N-(2-hidroxi-4-trifluorometilfenil)-N'-(2-fenilfenil)urea;
- N-(2-hidroxi-4-carbometoxifenil)-N'-(2-fenilfenil)urea;
- N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2,3-diclorofenil)urea;
- N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2,4-diclorofenil)urea;

- N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-clorofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2,4-dibromofenil)urea;
N-(2-hidroxi-1-naftil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2,3-metilendioxifenil)urea;
5 N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(3-cloro-2-metoxifenil)urea;
N-[2-hidroxi-4-(bencilamino)carbonilfenil]-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-fenoxifenil)urea;
N-(2-hidroxi-3-carboxifenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
10 N-(2-sulfidril-4-bromofenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-yodofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-bromofenil)tiourea;
N-(2-hidroxi-4-azidofenil)-N'-(2-metoxifenil)urea;
N-[2-hidroxi-5-cianofenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
15 N-[2-hidroxi-3-fluorofenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-3-fluoro-5-bromofenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-3-clorofenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-3-glicinmetilestercarbonilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
20 N-[2-hidroxi-3-glicincarbonilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-3,5-diclorofenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-3-nitrofenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-3,4-diclorofenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-3-cianofenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
25 N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[4-metoxifenil]urea;
N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[2-fenilfenil]urea;
N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[2-metilfenil]urea;
N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[2-trifluorometilfenil]urea;
30 N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[3-trifluorometilfenil]urea;
N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[4-trifluorometilfenil]urea;
N-[2-hidroxi-3-n-propilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-4-etilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-3-fenilaminocarbonilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
35 N-[2-hidroxi-3-ciano-4-metilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-4-carbofenilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-3-carbofenilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea;

- N-[2-hidroxi-3-benciloxifenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
(E)-N-[4-[2-(metoxicarbonil)etenil]-2-hidroksifenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
(E)-N-[3-[2-(metoxicarbonil)etenil]-2-hidroksifenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
5 N-[2-hidroxi-3-(aminokarbonil)etenil]-2-hidroksifenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
(E)-N-[4-[2-(aminokarbonil)etenil]-2-hidroksifenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
10 N-[2-hidroxi-4-benzamidofenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-4-aminofenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-3,5,6-trifluorofenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-3-fluoro-4-trifluorometilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
15 N-[2-hidroxi-3-jodofenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[4-fenilfenil]urea;
N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[2,3-diklorofenil]urea;
N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[2-metoksifenil]urea;
N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[3-metoksifenil]urea;
20 N-[2-hidroxi-5-fluorofenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-5-trifluorometilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroksifenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[trans-3-estiril-2-hidroksifenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-3,4-diklorofenil]-N'-[2-metoksifenil]urea;
25 N-[2-hidroxi-3,4-diklorofenil]-N'-[4-metoksifenil]urea;
N-[2-hidroxi-3,4-diklorofenil]-N'-[3-trifluorometilfenil]urea;
N-[2-hidroxi-3,4-diklorofenil]-N'-[2-fenilfenil]urea;
N-[2-hidroxi-3,4-diklorofenil]-N'-[4-fenilfenil]urea;
30 N-[2-hidroxi-3,4-diklorofenil]-N'-[2,3-diklorofenil]urea;
N-[2-hidroxi-4-isopropilfenil]-N'-[3-trifluorometilfenil]urea;
N-[2-hidroxi-3-naftil]-N'-[2,3-diklorofenil]urea;
N-[2-hidroxi-4-azidofenil]-N'-[2-jodofenil]urea;
35 N-[2-hidroxi-3-azidofenil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-3-cianofenil]-N'-[2-metoksifenil]urea;
N-[2-hidroxi-3-cianofenil]-N'-[3-trifluorometilfenil]urea;
N-[2-hidroxi-3-cianofenil]-N'-[2-fenilfenil]urea;

- N-[2-hidroxi-3-cianofenil]-N'-[2,3-diclorofenil]urea;
N-[2-hidroxi-4-isopropilfenil]-N'-[2,3-diclorofenil]urea;
N-[2-hidroxi-4-isopropilfenil]-N'-[2-cloro-5-trifluorometilfenil]urea;
5 N-[2-hidroxi-3-fenilfenil]-N'-[2,3-diclorofenil]urea;
N-[2-hidroxi-5-nitrofenil]-N'-[2-metoxifenil]urea;
N-[2-hidroxi-5-nitrofenil]-N'-[3-trifluorometilfenil]urea;
N-[2-hidroxi-5-nitrofenil]-N'-[2-fenilfenil]urea;
N-[2-hidroxi-5-nitrofenil]-N'-[2,3-diclorofenil]urea;
10 N-[2-hidroxi-5-etilsulfonilfenil]-N'-[2,3-diclorofenil]urea;
N-[2-hidroxi-3,4-diclorofenil]-N'-[2,4-dimetoxifenil]urea;
N-[2-hidroxi-3,4-diclorofenil]-N'-[2-cloro-5-trifluorometilfenil]urea;
N-[2-hidroxi-3,4-diclorofenil]-N'-[bencil]urea;
15 N-[2-hidroxi-3-(fenilaminocarbonil)fenil]-N'-[benzoil]urea;
N-[2-hidroxi-3-trifluorometilfenil]-N'-[benzoil]urea;
N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[benzoil]urea;
N-[2-hidroxi-5-ácido naftalensulfónico]-N'-[2-bromofenil]-urea;
20 N-[2-hidroxi-4-ácido naftalensulfónico]-N'-[2-bromofenil]-urea;
N-[2-hidroxi-3-naftil]-N'-[2-bromofenil]urea;
N-[2-hidroxi-1-naftil]-N'-[2-bromofenil]urea; y
N-[2-hidroxi-4-nitrofenilo-N'-[1-naftil]urea.

- 25 Las sales farmacéuticamente aceptables son muy conocidas por los expertos en la técnica, e incluyen sales básicas de ácidos orgánicos e inorgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido
30 etansulfónico, el ácido acético, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido láctico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético, y el ácido mandélico. Además, también pueden
35 formarse sales farmacéuticamente aceptable de los compuestos de fórmula (I) con un catión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, si un grupo sustituyente comprende un resto carboxi. Los cationes farmacéuticamente aceptable adecuados son muy

conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen cationes alcalinos, alcalino-térreos, de amonio y de amonio cuaternario.

Las siguientes expresiones, tal como se utilizan en la presente, hacen referencia a:

- "halo": todos los halógenos, es decir cloro, flúor, bromo y yodo.

- "alquilo C₁₋₄" o "alquilo": radicales de cadena lineal o ramificada, de 1 a 10 átomos de carbono, a menos que la longitud de la cadena se limite de otra forma, que incluyen, pero sin limitarse a metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo y similares.

- La expresión "cicloalquilo" se utiliza en la presente para indicar radicales cíclicos, preferiblemente de 3 a 8 carbonos, incluyendo, pero sin limitarse a ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

- La expresión "alqueno" se utiliza en la presente en todos los casos para indicar un radical de cadena lineal o ramificada de 2-10 átomos de carbono, a menos que la longitud de la cadena se limite, que incluyen, pero sin limitarse a etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares.

- "arilo": fenilo y naftilo.

- "heteroarilo" (por sí mismo o en cualquier combinación, tal como "heteroariloxi" o "heteroarilalquilo"): un sistema de anillo aromático de 5-10 eslabones, en el cual uno o más anillos contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O o S, tal como, pero sin limitarse a pirrol, pirazol, furano, tiofeno, quinoleína, isoquinoleína, quinazolina, piridina, pirimidina, oxazol, tiazol, tiadiazol, triazol, imidazol o benzimidazol.

- "heterocíclico" y "heterociclo" (por sí mismos o en cualquier combinación, tal como "alquilo heterocíclico"): un sistema de anillo de 4-10 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, en el cual uno o más anillos contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo formado por N, O o S, tal como, pero sin limitarse a pirrolidina, piperidina,

piperazina, morfolina, tetrahidropirano o imidazolidina.

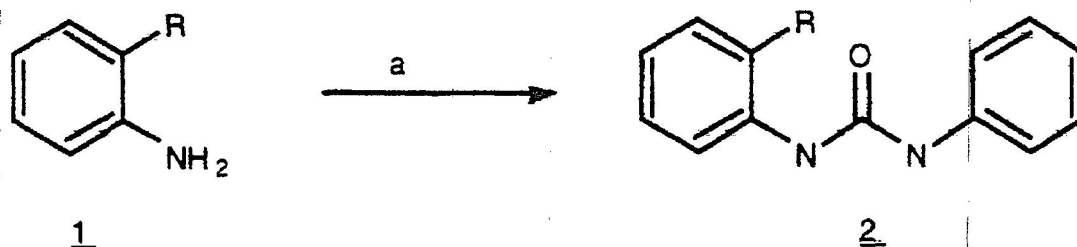
- Las expresiones "arilalquilo", "heteroarilalquilo" o "alquilo heterocíclico" se utilizan en la presente para indicar alquilo C_{1-10} , tal como se ha definido anteriormente, 5 unido a un resto arilo, heteroarilo o heterociclo, también definidos en la presente, a menos que se indique lo contrario.

- "sulfinilo": el óxido $S(O)$ del correspondiente sulfuro, la expresión "tio" hace referencia al sulfuro, y la 10 expresión "sulfonilo" hace referencia al resto $S(O)_2$ totalmente oxidado.

- La expresión "en la cual dos restos R_1 (o dos restos Y) juntos pueden formar un anillo insaturado de 5 a 6 eslabones" se utiliza en la presente para indicar la 15 formación de un sistema de anillo naftileno, o un resto fenilo que lleva unido un anillo parcialmente insaturado de 6 eslabones, tal como un cicloalquenilo C_6 , es decir hexeno, o un resto cicloalquenilo C_5 , ciclopenteno.

Los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (II) y (III) 20 pueden obtenerse aplicando procedimientos de síntesis, algunos de los cuales se ilustran en los esquemas que aparecen a continuación. Las síntesis que indican estos esquemas son aplicables para producir los compuestos de fórmula (I), (Ia), (II) y (III), que tengan una diversidad de 25 grupos R , R_1 y Ar diferentes que se hacen reaccionar, empleando sustituyentes opcionales que estén protegidos de forma adecuada, para lograr la compatibilidad con las reacciones indicadas en la presente. En estos casos, la posterior desprotección produce los compuestos de la 30 naturaleza descrita en general. Cuando se ha establecido el núcleo de urea, pueden prepararse otros compuestos de estas fórmulas mediante la aplicación de técnicas convencionales para la interconversión de grupos funcionales, muy conocida en la técnica. Aunque en los esquemas sólo aparecen 35 compuestos de fórmula (I), esto es sólo con fines ilustrativos.

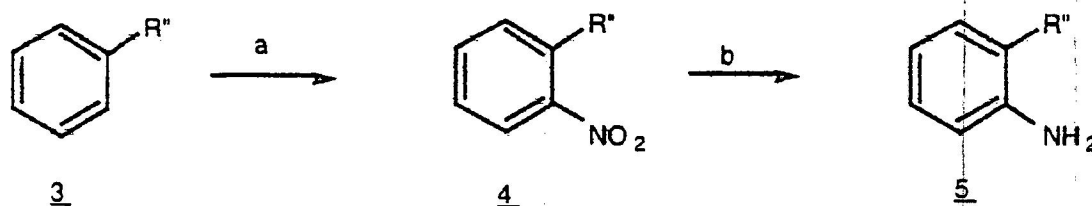
Esquema 1



$\text{R} = \text{NH}_2, \text{OH}, \text{CO}_2\text{H}, \text{SH}$ a) PhNCO
 NHSO_2R

Las fenilureas sustituidas en orto que aparecen en 2-esquema 1 pueden prepararse mediante condiciones convencionales, que implican la condensación de anilina sustituida en orto que puede adquirirse en el mercado (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wi), con isocianato de arilo opcionalmente sustituido que puede adquirirse en el mercado (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wi), en un disolvente aprótico (DMF, tolueno). Cuando la 1-(RSO_2NH)₂-(NH_2)Ph no está disponible en el mercado, puede prepararse tratando el RSO_2Cl disponible en el mercado con la correspondiente 2-fenilendiamina, en presencia de una base como trietilamina o NaH , en un disolvente aprótico (como cloruro de metileno o DMF).

Esquema 2

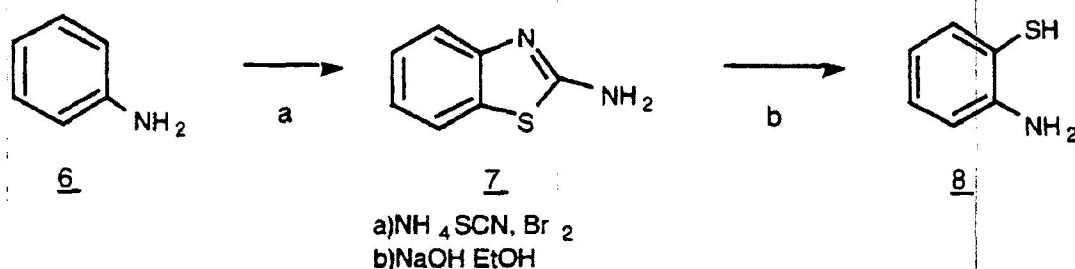


$\text{R}'' = \text{OH}, \text{NH}_2, \text{NHSO}_2\text{R}$ a) $\text{HNO}_3, 23^\circ\text{C}$ b) $\text{SnCl}_2, \text{EtOH}$

Si la anilina 2-sustituida deseada 5-esquema 2 no se encuentra disponible en el mercado, puede prepararse el correspondiente nitrocompuesto a partir de 3-esquema 2, bajo condiciones de nitración convencionales (utilizando HNO_3 o BF_4NO_3) a 23°C . El nitrocompuesto entonces se reduce hasta la

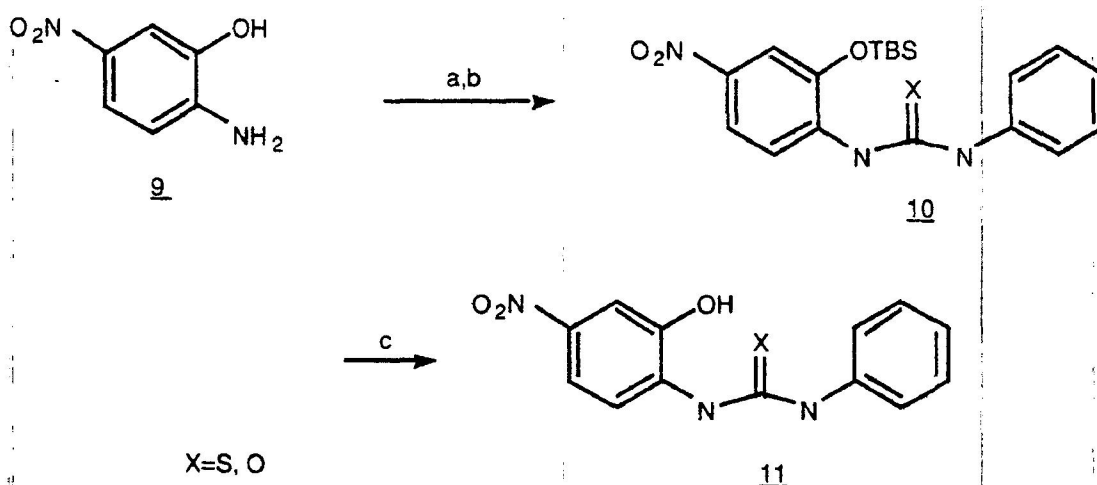
correspondiente anilina, utilizando SnCl_2 en EtOH (o como alternativa H_2/Pd o LiAlH_4).

Esquema 3



Si el 2-aminobencentiol deseado 8-esquema 3 no se encuentra disponible en el mercado, puede sintetizarse mediante la reacción de la fenilánilina con el anión tiocianato, en presencia de un oxidante (como bromo), para producir el 2-aminobenzotiazol 7-esquema 3. Este tiazol entonces puede hidrolizarse hasta el 2-aminobencentiol deseado 8-esquema 3, con una base fuerte como NaOH, en un disolvente prótico (es decir, EtOH).

Esquema 4



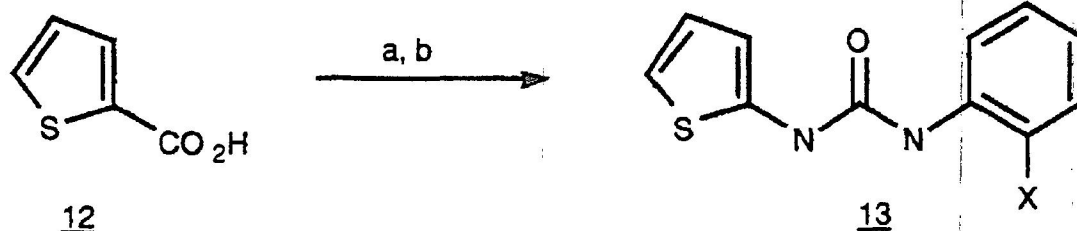
a) TBSCl, imid. DMF b) i) ClCXCl , NaHCO_3 , ii) PhNH_2 c) $\text{Et}_3\text{N-HF}$, CH_3CN

En el caso en que el tioisocianato o el fenilisocianato no se encuentre disponible en el mercado, puede prepararse la tiourea o urea 11-esquema 4 a partir de una anilina sustituida en orto disponible en el mercado. Este compuesto en primer lugar se protege con un grupo protector (terc-butil dimetil sililo o bencilo), mediante condiciones muy conocidas en la técnica (véase Greene, T., Protecting Groups in Organic

43

Synthesis, Wiley & Sons, Nueva York, 1981). Esta anilina protegida entonces se hace reaccionar, en presencia de una base (como trietilamina o bicarbonato de sodio), con tiofosgeno o con una disolución de fosgeno en un disolvente aprótico (es decir, DMF, tolueno), seguido de anilina, para producir la tiourea o urea protegida, respectivamente. La urea o tiourea correspondiente entonces se desprotege, utilizando condiciones convencionales en la técnica, para formar la tiourea o urea deseada 11-esquema 4.

Esquema 5



a) $(\text{PhO})_2\text{PON}_3, \text{Et}_3\text{N}$ b) PhXNH_2
 $\text{X}=\text{OH}, \text{NHSO}_2\text{R}, \text{SH}$

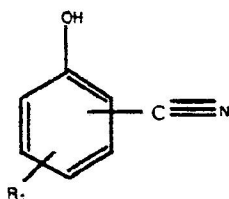
Como alternativa, la urea puede formarse utilizando una transposición de Curtius a partir del ácido aromático o tiofencarboxílico correspondiente 12-esquema 5. El ácido carboxílico se somete a condiciones de Curtius convencionales (($\text{PhO})_2\text{PON}_3$, Et_3N o ClCOCOCl , seguido de NaN_3), y el isocianato intermedio es atrapado por una anilina sustituida de forma apropiada.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse de una manera conocida, por ejemplo mediante el tratamiento de éstos con una cantidad apropiada de ácido o base en presencia de un disolvente adecuado.

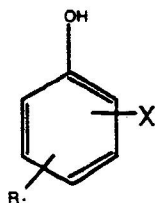
Otro aspecto de la presente invención es la nueva síntesis de intermedios de cianonitrofenol. Se han publicado numerosas conversiones de haluros de arilo a derivados de arilciano con cianuro de cobre(I). Sin embargo, no se han mencionado ejemplos de anillos arilo con un grupo hidroxílico presente. Varios intentos para obtener un resto cianofenol con resultados publicados han fracasado. Utilizando

condiciones conocidas de temperaturas elevadas, mayores que 170°C, tal como desde 180°C a 210°C, no produjeron un desplazamiento del halógeno hasta un resto ciano. Las bases convencionales, como DMF y piridina, tampoco proporcionaron el producto deseado. Se intentó con intermedios como 2-amino-5-fluorofenol, 2-nitro-5-fluorofenol y 2-nitro-5-metil-6-bromofenol, con un cambio de halógenos, desde flúor a cloro a bromo, y con la utilización de cianuro de cobre(I). El uso de un derivado de bromo, como 2-nitro-5-metil-6-bromofenol, con dimetilformamida y utilizando trietilamina con una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina y cianuro de cobre(I) a temperatura reducida, es decir <100°C, preferiblemente desde 60°C a aproximadamente 80°C, durante tiempos más cortos que los procedimientos convencionales, es decir < 18 horas, preferiblemente desde aproximadamente 4 a 6 horas, produjo los productos deseados.

Por tanto, un aspecto de la invención es un proceso para producir un derivado de cianofenol de fórmula:



en la cual R₁ es como se ha definido para la fórmula (I) anterior, y dicho método comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



en la cual X es halógeno, con cianuro de cobre(I), dimetilformamida, trietilamina y una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina. Preferiblemente, el proceso se lleva a cabo a temperaturas reducidas desde aproximadamente 60°C a aproximadamente 80°C. Preferiblemente X es bromo.

En los ejemplos, todas las temperaturas aparecen en

grados centígrados (°C). Los espectros de masas se llevaron a cabo en un espectrómetro de masas VG Zab, utilizando bombardeo de átomos rápidos, a menos que se indique lo contrario. Los espectros de RMN de ^1H (en lo sucesivo "RMN") se registraron a 250 MHz o 400 MHz, utilizando un espectrómetro Bruker AM 250 o Am 400, respectivamente. Las multiplicidades indicadas son: s=singulete, d=doblete, t=triplete, q=cuadruplete, m=multiplete, y a indica una señal ancha. Sat. indica una disolución saturada, equiv. indica la proporción de un equivalente molar de reactivo en relación al reactivo principal.

La cromatografía de resolución rápida se llevó a cabo en gel de sílice Merck 60 (malla 230-400).

EJEMPLOS SINTÉTICOS

La invención se describirá ahora haciendo referencia a los siguientes ejemplos, que son sólo ilustrativos y no deben considerarse como una limitación del alcance de la presente invención. Todas las temperaturas aparecen en grados centígrados, todos los disolventes utilizados en la presente son de la mayor pureza disponible, y todas las reacciones se llevan a cabo en condiciones anhidras en una atmósfera de argón, a menos que se indique lo contrario.

Método general A: síntesis de N,N'-fenilurea. A una disolución de isocianato de fenilo sustituido (1,0 equiv.) en tolueno (5 mililitros (en lo sucesivo "ml")), se le añadió la correspondiente anilina (1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 80°C hasta que se completó (24-48 horas (en lo sucesivo "hrs" o "h")), y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Las purificaciones, rendimientos y características espectrales para cada compuesto individual aparecen listados a continuación.

Método general B: síntesis de N,N'-fenilurea. A una disolución de isocianato de fenilo sustituido (1,0 equiv.) en dimetilformamida (1 ml), se le añadió la correspondiente anilina (1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 80°C hasta que se completó (24-48 horas), y después el disolvente se eliminó al vacío. Las purificaciones, rendimientos y características espectrales

para cada compuesto individual aparecen listados a continuación.

Método general C: síntesis de sulfonamida. Se combinaron en cloruro de metileno la anilina sustituida en orto (1 equiv.), la trietilamina (1 equiv.) y el cloruro de sulfonilo deseado (1 equiv.), y se dejó en agitación a aproximadamente 23°C hasta que la reacción se completó (12-36 h). La mezcla de reacción se repartió entre agua y cloruro de metileno. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. Las purificaciones de cada compuesto aparecen listadas a continuación.

Ejemplo 1

Preparación de N-[2-hidroxi-4-(metoxycarbonil)fenil]-N'-fenilurea

Se preparó la N-[2-hidroxi-4-(metoxycarbonil)fenil]-N'-fenilurea a partir de metil-4-amino-3-hidroxibenzoato (200 mg, 1,19 mmol) e isocianato de metilo (1,10 mmol), según el procedimiento indicado en el método general A. El producto se purificó mediante precipitación en tolueno y filtración, para producir el compuesto del título (309 mg, 90%), p.f.: 188,4-188,8°C; RMN de ¹H (CD₃OD/CDCl₃): δ 8,15 (d, 1H, J=8,25 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,51 (d, 1H, J=8,25 Hz), 7,43 (d, 2H, J=8,25 Hz), 7,30 (t, 2H, J=8,25 Hz), 7,01 (t, 1H, J=8,25 Hz), 3,87 (s, 3H); EI-MS m/z 286 (M+H)⁺; Anal. (C₁₅H₁₄N₂O₄), C, H, N.

Ejemplo 2

Preparación de N-[5-nitro-2-hidroxifenil]-N'-fenilurea

Se preparó la N-[5-nitro-2-hidroxifenil]-N'-fenilurea a partir de 5-nitro-2-hidroxianilina e isocianato de fenilo, según el procedimiento del método general A. El producto se purificó mediante precipitación en tolueno y filtración, para producir el compuesto del título (100 mg, 30%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 9,48 (s, 1H, NH), 9,07 (d, J=1,56 Hz), 8,55 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, J=6,25 Hz y J=1,56 Hz), 7,50 (d, 2H, J=6,25 Hz), 7,30 (t, 2H, J=6,25 Hz), 7,01 (m, 2H); EI-MS m/z 273 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

Preparación de 3-hidroxi-4-[[(fenilamino) carbonil] amino]-

benzamida

a) Preparación de disoluciones patrón de reactivos de amida de aluminio 0,67 Molar (en lo sucesivo "M")

5 A una suspensión del hidrocfluoro apropiado (0,02 moles (en lo sucesivo "mol")) en tolueno seco (20 ml) a aproximadamente 0°C, se le añadió lentamente una disolución de trimetilaluminio (2 M, 10 ml) en tolueno. Después de finalizar la adición, la mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante
10 aproximadamente 1-2 horas hasta que terminó la emisión de gas.

b) Preparación de 3-hidroxí-4-[[fenilamino)carbonil]amino]-benzamida

A una disolución de N-[2-hidroxí-4-
15 (metoxícarbonil)fenil]-N'-fenilurea (6 miligramos (en lo sucesivo "mg"), 0,02 mmol) en tolueno (2 ml) se le añadió reactivo de amida de aluminio (0,9 ml, 0,67 M). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante aproximadamente 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura
20 ambiente, y se extinguió cuidadosamente con HCl al 5%. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reunieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía del
25 sólido resultante sobre gel de sílice (acetato de etilo) produjo la amida deseada (28 mg, 49%), p.f.: 106,8-107,1°C; RMN de ¹H (CD₃OD/CDCl₃): δ 7,98 (d, 1H, J=8,25 Hz), 7,35 (d, 2H, J=8,25 Hz), 7,30 (d, 2H, J=8,25 Hz), 7,17 (t, 2H, J=8,25 Hz), 6,91 (t, 1H, J=8,25 Hz); EI-MS m/z 271 (M+H)⁺; Anal.
30 (C₁₄H₁₃N₃O₃), C, H, N.

Ejemplo 4

Preparación de N-(2-hidroxí-4-fluorofenil)-N'-fenilurea

a) Preparación de 2-amino-5-fluorofenol

Una mezcla de 5-fluoro-2-nitrofenol (500 mg, 3,18 mmol)
35 y cloruro de estaño(II) (1,76 g, 9,2 mmol) en etanol (10 ml) se calentó a 80°C bajo una atmósfera de argón. Después de 30 min., el material de partida había desaparecido, y se dejó que la disolución se enfriase y después se vertió en hielo.

El pH se hizo ligeramente básico (pH 7-8) mediante la adición de bicarbonato de sodio acuoso al 5%, antes de una extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se filtró. La evaporación del
5 disolvente produjo el compuesto del título (335 mg, 83%). RMN de ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$): δ 6,6 (m, 1H), 6,38 (dd, 1H, $J=8,3$ Hz y $J=2,8$ Hz), 6,29 (m, 1H).

b) Preparación de N-(2-hidroxi-4-fluorofenil)-N'-fenilurea

La N-(2-hidroxi-4-fluorofenil)-N'-fenilurea se preparó
10 a partir de 2-amino-5-fluorofenol (200 mg, 1,57 mmol) e isocianato de fenilo, según el procedimiento del método general A. El producto se purificó mediante precipitación en tolueno y filtración, para producir el compuesto del título (352 mg, 91%), p.f.: 195,5-195,7°C; RMN de ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$): δ
15 7,70 (m, 1H), 7,3 (d, 2H, $J=8,25$ Hz), 7,15 (t, 2H, $J=8,25$ Hz), 6,89 (t, 1H, $J=8,25$ Hz), 6,50-6,38 (m, 2H); EI-MS m/z 246 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; Anal. ($\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}$), C, H, N.

Ejemplo 5

Preparación de 2-([(fenilamino)carbonil]amino)tiofenol

20 El 2-([(fenilamino)carbonil]amino)tiofenol se preparó a partir de 2-aminotiofenol (200 mg, 1,6 mmol) e isocianato de metilo, según el procedimiento del método general A. El producto se purificó mediante precipitación en tolueno y filtración, para producir el compuesto del título (330 mg,
25 85%), p.f.: 194,5°C; RMN de ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$): δ 7,48-7,26 (m, 4H), 7,25-7,10 (m, 3H), 7,04-6,79 (m, 2H); EI-MS m/z 244 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; Anal. ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$), C, H, N.

Ejemplo 6

Preparación de N-(2-carboxi-4-hidroxifenil)-N'-fenilurea

30 La N-(2-carboxi-4-hidroxifenil)-N'-fenilurea se preparó a partir del ácido 2-amino-5-hidroxibenzoico (1 g, 6,53 mmol), según el procedimiento del método general B. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se
35 filtró. La eliminación del disolvente bajo presión reducida y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 1:1 hasta acetato de etilo al 100%),

produjo el compuesto del título (1,5 g, 84%). RMN de ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$): δ 8,36 (d, 1H, $J=8,25$ Hz), 7,63 (m, 4H), 7,48 (t, 2H, $J=8,25$ Hz), 7,20 (m, 1H); EI-MS m/z 272 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Anal. ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$), C, H, N.

5

Ejemplo 7

Preparación de N-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]-N'-fenilurea

a) Preparación de 2-nitro-5-trifluorometilfenol

El 2-nitro-5-trifluorometilfenol se preparó añadiendo
10 HNO_3 concentrado (6 ml) gota a gota a α,α,α -trifluoro-m-cresol (5 g, 30,8 mmol) a temperatura ambiente. Después de que se completase la adición, la reacción se extinguió con acetato de amonio saturado, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se
15 filtró. La concentración de la disolución al vacío produjo un aceite, que se purificó mediante una cromatografía en columna (gradiente de hexano al 100% hasta EtOAc al 50%/hexanos), para producir el compuesto del título como un aceite (1,7 g, 27%). RMN de ^1H (CDCl_3): 10,6 (s, 1H, OH), 8,26 (d, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,45 (s, 1H, arom.), 7,26 (d, 1H, $J=7,8$ Hz).
20

b) Preparación de 2-amino-5-trifluorometilfenol

El 2-amino-5-trifluorometilfenol se preparó tratando el 2-nitro-5-trifluorometilfenol (500 mg, 2,41 mmol) con una disolución de SnCl_2 (3,5 g, mmol) en EtOH a 23°C durante 12
25 h. La mezcla se concentró hasta 50 ml, y se ajustó a pH 7 utilizando bicarbonato de sodio saturado. La mezcla de reacción se repartió entre H_2O y EtOAc. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se
30 concentraron al vacío. El aceite incoloro resultante (370 mg, 87%) se utilizó sin purificación posterior. RMN de ^1H (CDCl_3): 7,6 (s, 1H), 7,39 (d, 1H, $J=8,5$ Hz), 7,08 (d, 1H, $J=8,5$ Hz).

c) Preparación de N-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]-N'-fenilurea
35

La N-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]-N'-fenilurea se preparó a partir del 2-amino-5-trifluorometilfenol (150

mg, 1,09 mmol) e isocianato de fenilo (1,09 mmol) según el procedimiento del método general A. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno y filtración, para producir el compuesto del título (230 mg, 87%), p.f.:

- 5 °C; RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,45 (s, 1H, NH), 8,50 (s, 1H, NH), 8,31 (d, 1H, $J=10,0$ Hz), 7,45 (d, 2H, $J=10,0$ Hz), 7,29 (t, 2H, $J=6,67$ Hz), 7,10 (m, 2H), 6,99 (t, 1H, $J=6,67$ Hz). EI-MS m/z 296 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Anal. ($\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3$), C, H, N.

Ejemplo 8

10 Preparación de N-(2-hidroxí-4-nitrofenil)-N'-(2-hidroxí-4-nitrofenil)urea

a) Preparación de 2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-4-nitroanilina

- A una disolución de 2-amino-5-nitrofenol (1 g, 6,49 mmol) e imidazol (0,88 g, 12,3 mmol) en DMF (15 ml), se añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (11,2 ml, 64,9 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a 23°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se repartió entre HCl al 0,1% y acetato de etilo. La fase orgánica reunida se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se filtró. La eliminación del disolvente a presión reducida y la cromatografía del aceite resultante en gel de sílice (hexano:acetato de etilo 5:1) produjo el compuesto del título (1,7 g, 98%). RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,78 (dd, 1H, $J=6,7$ Hz y $J=2,7$ Hz), 7,61 (d, 1H, $J=2,7$ Hz), 6,7 (d, 1H, $J=8,8$ Hz), 1,0 (s, 9H), 0,28 (s, 6H).

b) Preparación de N-[(2-*terc*-butildimetilsililoxi)-4-nitrofenil]-N'-[(2-*terc*-butildimetilsililoxi)-4-nitrofenil]urea

- A una disolución de 2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-4-nitroanilina (200 mg, 0,75 mmol) en tolueno (10 ml), se añadieron trietilamina (0,13 ml; 1,64 mmol) y tiofosfeno (88,4 mg, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió más 2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-4-nitroanilina (200 mg, 0,75 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a 70°C durante 48 hras, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se

repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica reunida se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se filtró. La eliminación del disolvente a presión reducida y una cromatografía del aceite resultante sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 10:1) produjo el compuesto del título (130 mg, 31%). RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,36 (d, 2H, $J=8,3$ Hz), 7,90 (dd, 2H, $J=8,3$ Hz y $J=2,8$ Hz), 7,71 (d, 2H, $J=2,8$ Hz), 7,22 (s, 2H), 1,02 (s, 18H), 0,35 (s, 12H).

c) Preparación de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-hidroxi-4-nitrofenil)urea

A una disolución de N-[(2-terc-butildimetilsililoxi)-4-nitrofenil]-N'-[(2-terc-butildimetilsililoxi)-4-nitrofenil]urea (50 mg, 0,089 mmol) en THF (2 ml), se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M, 0,09 ml, 0,089 mmol) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a 23°C . Después de 1 hora, el material de partida había desaparecido. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica reunida se secó sobre MgSO_4 y se filtró. La eliminación del disolvente a presión reducida y la cromatografía del aceite resultante sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 1:1 hasta acetato de etilo al 100%) produjo el compuesto del título (24 mg, 81%). RMN de ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$): δ 8,32 (d, 2H, $J=8,25$ Hz), 7,80 (dd, 2H, $J=8,25$ Hz y $J=2,06$ Hz), 7,7 (d, 2H, $J=2,06$ Hz); EI-MS m/z 344 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Anal. ($\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_7$), C, H, N.

Ejemplo 9

Preparación de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-feniltiourea

a) Preparación de N-(2-terc-butildimetilsililoxi)-4-nitrofenil)-N'-feniltiourea

La N-(2-terc-butildimetilsililoxi)-4-nitrofenil)-N'-feniltiourea se preparó tratando una disolución bifásica de 2-(terc-butildimetilsililoxi)-4-nitroanilina (80 mg, 0,308 mmol) y NaHCO_3 en $\text{CHCl}_3:\text{H}_2\text{O}$ (2,5:1, 7 ml) con tiofosgeno a 0°C . Se dejó que la disolución se calentase hasta 23°C , y la reacción continuó durante la noche. La capa de CHCl_3 se separó y se secó sobre sulfato de sodio. La disolución se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en tolueno y se

trató con anilina (100 μ l) a 23°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida (EtOAc al 10%/hexano), para producir el compuesto del título como un sólido amarillo

5 (120,8 mg, 98%), p.f.: 144-145°C, RMN de ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$): δ 8,65 (d, 1H, $J=10,0$ Hz), 7,58 (d, 1H, $J=10,0$ Hz), 7,47 (d, 1H, $J=1,25$ Hz), 7,26 (m, 4H), 7,10 (m, 1H).

b) Preparación de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-feniltiourea

La N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-feniltiourea se preparó tratando una disolución de N-(2-terc-butildimetilsililoxi-4-nitrofenil)-N'-feniltiourea (100 mg, 0,248 mmol) en CH_3CN (1 ml) con $\text{Et}_3\text{N.HF}$ (100 μ l, 0,62 mmol) en acetonitrilo durante 10 minutos a 23°C. La disolución se concentró y se enjuagó a través de un lecho corto de sílice con EtOAc, para producir el compuesto deseado como un sólido naranja (55 mg, 77%), p.f.: 144-145°C. RMN de ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$): δ 8,65 (d, 1H, $J=10,0$ Hz), 7,58 (d, 1H, $J=10,0$ Hz), 7,47 (d, 1H, $J=1,25$ Hz), 7,26 (m, 4H), 7,10 (m, 1H).

Ejemplo 10

20 Preparación de N-(4-nitro-2-(fenilsulfonilamino)fenil)-N'-fenilurea

a) Preparación de 4-nitro-2-(fenilsulfonilamino)anilina

Una disolución de 4-nitro-1,2-fenilendiamina (1,53 g, 10,0 mmol) en DMF, se trató con cloruro de fenilsulfonilo (1,76 g, 10,0 mmol) y trietilamina (1,01 g) en DMF durante 12 h a 23°C. La mezcla de reacción se repartió entre NH_4Cl saturado y cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El sólido resultante se recrystalizó (EtOH) para producir el compuesto deseado (0,275 g, 9%). RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): 9,5 (s, 1H, a), 7,83 (dd, 1H, $J=10$ Hz), 7,74 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,76 (t, 1H, $J=8$ Hz), 7,56 (t, 2H, $J=8$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J=2$ Hz), 6,79 (d, 1H, $J=8$ Hz), 6,5 (s, 2H, a).

35 b) Preparación de N-(4-nitro-2-(fenilsulfonilamino)fenil)-N'-fenilurea

La N-(4-nitro-2-(fenilsulfonilamino)fenil)-N'-fenilurea se preparó a partir de 4-nitro-2-(fenilsulfonilamino)anilina

(82 mg) e isocianato de fenilo (33 mg) mediante el método A. La reacción se enfrió y luego se repartió entre cloruro de amonio saturado, y cloruro de metileno y metanol 9:1. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano) para producir el compuesto deseado (30,8 mg, 26%). EI-MS m/z 413 (M+H)⁺.

Ejemplo 11

10 Preparación de N-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-N'-(3-metoxi-2-tienil)urea

a) Preparación del ácido 3-metoxi-2-tienilcarboxílico

A una disolución de 3-metoxitiofeno (4,81 g, 42,1 mmol) en éter (20 ml) a -78°C, se le añadió butil-litio (17 ml, 47,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora, y luego se calentó hasta 0°C durante 3 horas. Después de volver a enfriar hasta -78°C, la mezcla de reacción se vertió en un vaso de precipitado, lleno de hielo seco triturado (14,5 g), y se dejó en reposo hasta que el exceso de hielo seco se había sublimado completamente. Entonces la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo (10 mg), al cual se le había añadido HCl concentrado (24 ml). El producto se purificó mediante precipitación en éter y filtración (6,42 g, 96%). EI-MS m/z 159 (M+H)⁺.

25 b) Preparación de N-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-N'-(3-metoxi-2-tienil)urea

A una disolución del ácido 3-metoxi-2-tienilcarboxílico (200 mg, 1,27 mmol) en benceno, se le añadieron (PhO)₂PON₃ (0,33 ml), 2-amino-4-nitrofenol (195,7 mg, 1,27 mmol) y trietilamina (1,1 equiv., 0,25 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre ácido cítrico al 5% y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reunieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 1:1) produjo el producto sólido (160 mg, 41%), p.f.: 172,6-

173,0°C; RMN de ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$): δ 8,96 (d, 1H, $J=2,5$ Hz), 7,74 (dd, 1H, $J=5,0$ Hz y $J=1,25$ Hz), 6,82 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 6,676 (s, 2H), 3,80 (s; 3H); EI-MS m/z 309 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Anal. ($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$), C, H, N.

5

Ejemplo 12

Preparación de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(3-metoxi-2-tienil)urea

A una disolución del ácido 3-metoxi-2-tiofencarboxílico (ejemplo 11a, 200 mg, 1,27 mmol) en tolueno, se le añadieron (PhO) $_2$ PON $_3$ (0,33 ml) y trietilamina (1,1 equiv., 0,25 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y luego se añadió 2-amino-5-nitrofenol. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre ácido cítrico al 5% y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reunieron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 1:1) produjo el producto (190 mg, 48%). RMN de ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$): δ 8,38 (d, 1H, $J=5,0$ Hz), 7,85 (dd, 1H, $J=5,0$ Hz y $J=1,25$ Hz), 7,76 (d, 1H, $J=2,5$ Hz), 6,9 (s, 2H), 3,95 (s, 3H); EI-MS m/z 309 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Anal. ($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$), C, H, N.

25

Ejemplo 13

Preparación de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(3-metoxifenil)urea

La N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(3-metoxifenil)urea se preparó a partir de 2-hidroxi-4-nitroanilina (154 mg, 1,0 mmol) e isocianato de 3-metoxifenilo (1,0 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con hexano. La filtración produjo el compuesto del título (140 mg, 46%). EI-MS m/z 302 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

35

Ejemplo 14

Preparación de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-metoxifenil)urea

La N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-metoxifenil)urea se preparó a partir de 2-hidroxi-4-nitroanilina (154 mg, 1,0 mmol) e isocianato de 2-metoxifenilo (1,0 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con hexano. La filtración produjo el compuesto del título (82 mg, 27%). EI-MS m/z 302 (M-H)⁻.

Ejemplo 15

Preparación de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(3-trifluorometilfenil)urea

La N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(3-trifluorometilfenil)urea se preparó a partir de 2-hidroxi-4-nitroanilina (154 mg, 1,0 mmol) e isocianato de 3-trifluorometilfenilo (1,0 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con hexano. La filtración produjo el compuesto del título (180 mg, 52%). EI-MS m/z 342 (M+H)⁺.

Ejemplo 16

Preparación de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-trifluorometilfenil)urea

La N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-trifluorometilfenil)urea se preparó a partir de 2-hidroxi-4-nitroanilina (154 mg, 1,0 mmol) e isocianato de 2-trifluorometilfenilo (1,0 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con hexano. La filtración produjo el compuesto del título (180 mg, 52%). EI-MS m/z 342 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

Preparación de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(4-trifluorometilfenil)urea

La N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(4-trifluorometilfenil)urea se preparó a partir de 2-hidroxi-4-nitroanilina (154 mg, 1,0 mmol) e isocianato de 4-trifluorometilfenilo (1,0 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con hexano. La filtración produjo el compuesto del título (111 mg, 32%). EI-MS m/z 340 (M-H)⁻.

Ejemplo 18

25

Preparación de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-bromofenil)-urea

La N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-bromofenil)urea se preparó a partir de 2-hidroxi-4-nitroanilina (500 mg, 3,24 mmol) e isocianato de 2-bromofenilo (3,24 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con hexano. La filtración produjo el compuesto del título (530 mg, 47%). EI-MS m/z 350 (M-H)⁻.

10

Ejemplo 19

Preparación de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(3-bromofenil)-urea

La N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(3-bromofenil)urea se preparó a partir de 2-hidroxi-4-nitroanilina (500 mg, 3,24 mmol) e isocianato de 3-bromofenilo (3,24 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con hexano. La filtración produjo el compuesto del título (0,96 mg, 87%). EI-MS m/z 350 (M-H)⁻.

20

Ejemplo 20

Preparación de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(4-bromofenil)-urea

La N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(4-bromofenil)urea se preparó a partir de 2-hidroxi-4-nitroanilina (500 mg, 3,24 mmol) e isocianato de 4-bromofenilo (3,24 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con hexano. La filtración produjo el compuesto del título (0,41 g, 37%). EI-MS m/z 352 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 21

Preparación de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-fenilfenil)-urea

La N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-fenilfenil)urea se preparó a partir de 2-hidroxi-4-nitroanilina (500 mg, 3,24 mmol) e isocianato de 2-fenilfenilo (3,24 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con hexano. La filtración produjo el compuesto del título (0,22

g, 19%). EI-MS m/z 350 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

Preparación de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(1-naftil)urea

La N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(1-naftil)urea se preparó a partir de 2-hidroxi-4-nitroanilina (500 mg, 3,24 mmol) e isocianato de 1-naftilo (3,24 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se precipitó en cloruro de metileno y se filtró. El sólido resultante se trituro con trietilamina:cloruro de metileno 1:3. El filtrado resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno y se trató con HCl 1 N en agua. El producto deseado se precipitó de la disolución, y se recogió mediante filtración (0,11 g, 10%). EI-MS m/z 324 (M+H)⁺.

Ejemplo 23

Preparación de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-nitrofenil)-urea

La N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-nitrofenil)urea se preparó a partir de 2-hidroxi-4-nitroanilina (500 mg, 3,24 mmol) e isocianato de 2-nitrofenilo (3,24 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con hexano. La filtración produjo el compuesto del título (0,44 g, 44%). EI-MS m/z 319 (M+H)⁺.

Ejemplo 24

Preparación de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-fluorofenil)-urea

La N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-fluorofenil)urea se preparó a partir de 2-hidroxi-4-nitroanilina (500 mg, 3,24 mmol) e isocianato de 2-fluorofenilo (3,24 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con hexano. La filtración produjo el compuesto del título (0,59 g, 31%). EI-MS m/z 292 (M+H)⁺.

Ejemplo 25

Preparación de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2,6-difluorofenil)urea

La N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2,6-difluorofenil)-

urea se preparó a partir de 2-hidroxi-4-nitroanilina (500 mg, 3,24 mmol) e isocianato de 2,6-difluorofenilo (3,24 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con hexano. La filtración produjo el compuesto del título (0,91 g, 91%). EI-MS m/z 308 (M-H)⁻.

Ejemplo 26

Preparación de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-etoxifenil)-urea

La N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-etoxifenil)urea se preparó a partir de 2-hidroxi-4-nitroanilina (500 mg, 3,24 mmol) e isocianato de 2-etoxifenilo (3,24 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con hexano. La filtración produjo el compuesto del título (0,84 g, 81%). EI-MS m/z 318 (M+H)⁺.

Ejemplo 27

Preparación de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-etilfenil)-urea

La N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-etilfenil)urea se preparó a partir de 2-hidroxi-4-nitroanilina (500 mg, 3,24 mmol) e isocianato de 2-etilfenilo (3,24 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con hexano. La filtración produjo el compuesto del título (0,44 g, 43%). EI-MS m/z 302 (M+H)⁺.

Ejemplo 28

Preparación de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-trifluorometoxifenil)urea

La N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-trifluorometoxifenil)urea se preparó a partir de 2-hidroxi-4-nitroanilina (500 mg, 3,24 mmol) e isocianato de 2-trifluorometoxifenilo (3,24 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con hexano. La filtración produjo el compuesto del título (0,69 g, 60%). EI-MS m/z 358 (M+H)⁺.

Ejemplo 29

Síntesis de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-metiltio-

65

fenil)urea

La urea se preparó a partir de 2-hidroxi-4-nitroanilina (500 mg, 3,24 mmol) e isocianato de 2-metiltiofenilo (3,24 mmol) mediante el método general B. El producto se purificó mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con hexano. La filtración produjo el compuesto del título (0,63 g, 61%). EI-MS m/z 320 (M+H)⁺.

Ejemplo 30

Síntesis de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-cloro-6-metilfenil)urea

La urea se preparó a partir de 2-hidroxi-4-nitroanilina (500 mg, 3,24 mmol) e isocianato de 2-cloro-6-metilfenilo (3,24 mmol) mediante el método general B. El producto se purificó mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con hexano. La filtración produjo el compuesto del título (0,31 g, 29%). EI-MS m/z 322 (M+H)⁺.

Ejemplo 31

Síntesis de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-metilsulfoxi-fenil)urea

La urea se sintetizó mediante el tratamiento de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-metiltiofenil)urea (ejemplo 28, 100 mg) con perorato de sodio (100 mg) en t-botón/agua durante 12 horas a 23°C. El producto se precipitó de la mezcla de reacción (30 mg, 29%). EI-MS m/z 336 (M+H)⁺.

Ejemplo 32

Síntesis de N-(2-hidroxi-4-trifluorometilfenil)-N'-(2-bromofenil)urea

La urea se preparó a partir de 2-hidroxi-4-trifluorometilanilina (ejemplo 7a, 0,171 g, 1 mmol) e isocianato de 2-bromofenilo (1 mmol) mediante el método general B. Se purificó mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con hexano. La filtración produjo el compuesto del título (0,25 g, 54%). EI-MS m/z 375 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

Síntesis de N-(2-hidroxi-4-carbometoxifenil)-N'-(2-bromo-fenil)urea

La urea se preparó a partir de 2-hidroxi-4-carbometoxianilina (0,167 g, 1 mmol) e isocianato de 2-

filtración produjo el compuesto del título (0,26 g, 38%). EI-MS m/z 342 (M+H)⁺.

Ejemplo 38

Síntesis de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-clorofenil)urea

5 La urea se preparó a partir de 2-hidroxi-4-nitroanilina (308 mg, 2 mmol) e isocianato de 2-clorofenilo (2 mmol) mediante el método general B. Se purificó mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con hexano. La filtración produjo el compuesto del título (0,29 g, 47%). EI-MS m/z 308 (M+H)⁺.

Ejemplo 39

Síntesis de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2,4-dibromofenil)urea

15 La urea se preparó a partir de 2-hidroxi-4-nitroanilina (308 mg, 2 mmol) e isocianato de 2,4-dibromofenilo (2 mmol) mediante el método general B. Se purificó mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con hexano. La filtración produjo el compuesto del título (0,34 g, 39%). EI-MS m/z 430 (M+H)⁺.

Ejemplo 40

Síntesis de N-(2-hidroxinaftil)-N'-(2-bromofenil)urea

20 La urea se preparó a partir de 1-amino-2-hidroxinaftaleno (195 mg, 1 mmol) e isocianato de 2-bromofenilo (1 mmol) mediante el método general B. Se purificó mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con hexano. La filtración produjo el compuesto del título (0,030 g, 8%). EI-MS m/z 357 (M+H)⁺.

Ejemplo 41

Síntesis de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2,3-metilendioxi-fenil)urea

30 a) Preparación del ácido 2,3-metilendioxifenilcarboxílico

Una disolución de 1,3-benzodioxol (3,09 g, 32 mmol) en éter seco (50 ml) se trató gota a gota a -10°C con n-butil-litio 2,5 M (15 ml, 35 mmol) en hexano. Cuando se completó la adición, la mezcla se agitó a reflujo durante una hora. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió a dióxido de carbono sólido triturado, y después de 24 horas el residuo se trató con NaHCO₃ acuoso al 10% y éter. La capa

alcalina se separó, se lavó con éter, luego se acidificó con HCl concentrado frío, y se extrajo con cloroformo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida (1,1 g, 20%). EI-MS m/z 167 (M+H)⁺.

b) Preparación de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2,3-etilendioxifenil)urea

A una disolución del ácido 2,3-metilendioxifenilcarboxílico en tolueno, se le añadieron trietilamina (0,27 ml, 1,95 mmol) y difenilfosforil azida (DPPA) (0,32 ml, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 horas, y después se añadió 2-amino-5-nitrofenol (250 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 18 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriase hasta la temperatura ambiente, se repartió entre ácido cítrico al 5% y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reunieron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 5:1) dio el producto (200 mg, 42%). EI-MS m/z 318 (M+H)⁺.

Ejemplo 42

Síntesis de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-metoxi-3-clorofenil)urea

La urea se preparó a partir de 2-hidroxi-4-nitroanilina (308 mg, 2 mmol) e isocianato de 2-cloro-3-metoxifenilo (2 mmol) mediante el método general B. Se purificó mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con hexano. La filtración produjo el compuesto del título (0,48 g, 63%). EI-MS m/z 338 (M+H)⁺.

Ejemplo 43

Síntesis de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-metilfenil)urea

La urea se preparó a partir de 2-hidroxi-4-nitroanilina (308 mg, 2 mmol) e isocianato de 2-metilfenilo (2 mmol) mediante el método general B. Se purificó mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con hexano. La

filtración produjo el compuesto del título (0,38 g, 53%). EI-MS m/z 288 (M+H)⁺.

Ejemplo 44

5 Síntesis de N-bis(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(dianisdina)-diurea

La urea se preparó a partir de 2-hidroxi-4-nitroanilina (616 mg, 4 mmol) y diisocianato de dianisdina (2 mmol) mediante el método general B (excepto que se utilizaron 2 equiv. de 4-nitro-2-hidroxianilina en lugar de 1 equiv.). El
10 producto se purificó mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con hexano. La filtración produjo el compuesto del título (0,08 g, 6%). EI-MS m/z 605 (M+H)⁺.

Ejemplo 45

15 Síntesis de 4-metilen-bis(N-(2-clorofenil)-N'-(2-hidroxi-4-nitrofenil)urea)

La urea se preparó a partir de 2-hidroxi-4-nitroanilina (616 mg, 4 mmol) y diisocianato de 4-metilen-bis(N-(2-clorofenilo) (2 mmol) mediante el método general B (excepto que se utilizaron 2 equiv. de 4-nitro-2-hidroxianilina en
20 lugar de 1 equiv.). El producto se purificó mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con hexano. La filtración produjo el compuesto del título (0,10 g, 8%). EI-MS m/z 627 (M+H)⁺.

Ejemplo 46

25 Síntesis de N-[2-hidroxi-4-(bencilamino)carbonilfenil]-N'-(2-bromofenil)urea

a) Síntesis de N-(2-hidroxi-4-carboxilatofenil)-N'-(2-bromofenil)urea

La urea se preparó a partir del ácido 3-hidroxi-4-aminobenzoico (3,69 g, 24 mmol) e isocianato de 2-bromofenilo (24 mmol) mediante el método general B. Se purificó mediante dilución de la disolución de DMF con cloruro de metileno y precipitación con hexano (4,0 g, 48%). EI-MS m/z 351 (M+H)⁺.

b) Preparación de N-[4-(bencilamino)carbonil-2-hidroxifenil]-
35 N'-(2-bromofenil)urea

A una disolución de N-(2-hidroxi-4-carboxilatofenil)-N'-(2-bromofenil)urea (200 mg, 0,58 mmol) en DMF (15 ml), se añadieron EDC (121,9 mg, 0,58 mmol) y HOBT (156,6 mg, 11,6

mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después se añadió la bencilamina (123 mg, 11,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 24 horas. Después la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reunieron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 1:1) produjo el producto de bencilamino (500 mg, 65%). EI-MS m/z 441 $(M+H)^+$.

Ejemplo 47

Síntesis de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-fenoxifenil)urea

La urea se sintetizó mediante el tratamiento del ácido 2-fenoxifenilcarboxílico (2 mmol) con difenil fosforil azida (0,475 ml) y trietilamina (0,14 ml) en DMF a 80°C , y después de 24 horas se añadió el 2-amino-5-nitrofenil (1 equiv.). La reacción se calentó durante 24 horas a 80°C . Se eliminó el aceite del producto de la reacción con hexano. El residuo se disolvió en metanol y el sólido se precipitó con agua (180 mg, 24%). EI-MS m/z 364 $(M-H)^-$.

Ejemplo 48

Síntesis de N-(2-hidroxi-4-fluorofenil)-N'-(2-bromofenil)urea

a) Síntesis de 2-hidroxi-4-fluoroanilina

Se trató 3-fluoro-6-nitrofenol (2 g, 11 mmol) con Pd al 10%/C (1 g) a 23°C . La mezcla de reacción se enjuagó con gas hidrógeno y la reacción se dejó en agitación 12 h antes de filtrar a través de celite. El filtrado se concentró al vacío, para producir el compuesto del título (1,4 g, 77%). EI-MS m/z 169 $(M+H)^+$.

b) Síntesis de N-(2-hidroxi-4-fluorofenil)-N'-(2-bromofenil)urea

La urea se preparó a partir de 2-hidroxi-4-fluoroanilina (254 mg, 2 mmol) e isocianato de 2-bromofenilo mediante el método general B. Se purificó mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con hexano (173 mg, 26%). EI-MS m/z 325 $(M+H)^+$.

Ejemplo 49

Síntesis de N-(2-hidroxi-3,4-difluorofenil)-N'-(2-bromo-
fenil)urea

a) Síntesis de 2-hidroxi-3,4-difluoroanilina

Se trató 2,3-difluoro-6-nitrofenol (2 g, 11 mmol) con
5 Pd al 10%/C (1 g) a 23°C. La mezcla de reacción se enjuagó
con gas hidrógeno y la reacción se dejó en agitación 12 h
antes de filtrar a través de celite. El filtrado se concentró
al vacío, para producir el compuesto del título (1,6 g, 97%).
EI-MS m/z 146 (M+H)⁺.

10 b) Síntesis de N-(2-hidroxi-3,4-difluorofenil)-N'-(2-
bromofenil)urea

La urea se preparó a partir de 2-hidroxi-3,4-
difluoroanilina (0,290 g, 2 mmol) e isocianato de 2-
bromofenilo (0,4 g) mediante el método general B. Se purificó
15 mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con
hexano (0,254 mg, 37%). EI-MS m/z 343 (M+H)⁺.

Ejemplo 50

Síntesis de N-(2-hidroxi-3-naftil)-N'-(2-bromofenil)urea

La urea se preparó a partir de 3-amino-2-
20 hidroxinaftaleno (0,320 g, 2 mmol) e isocianato de 2-
bromofenilo (0,4 g) mediante el método general B. Se purificó
mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con
hexano (0,339 mg, 47%). EI-MS m/z 357 (M+H)⁺.

Ejemplo 51

25 Síntesis de N-(2-hidroxi-4-fenilfenil)-N'-(2-bromofenil)urea

a) Síntesis de 2-nitro-5-fenilfenol

Una disolución de 3-fenilfenol (2 g, 11 mmol) en ácido
acético se trató gota a gota con ácido nítrico concentrado,
hasta que el material de partida se consumió. La disolución
30 se repartió entre agua y cloruro de metileno. La fase
orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo una vez más
con cloruro de metileno. Las fases orgánicas reunidas se
secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se
concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante
35 cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano),
para producir el compuesto deseado (1,2 g, 50%). RMN de ¹H
(CDCl₃): δ 10,65 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J=10,0 Hz), 7,65 (d,
2H, J=6,0 Hz), 7,49 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,10 (d, 1H,

J=10,0 Hz).

b) Síntesis de 2-amino-5-fenilfenol

Una disolución de 2-nitro-5-fenilfenol (1,2 g, 5,5 mmol) en metanol, se trató con Pd al 10%/C (1,2 g). La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró al vacío para producir el producto deseado (1,01 g, 98%). EI-MS m/z 186 (M+H)⁺.

c) Síntesis de N-(2-hidroxi-4-fenilfenil)-N'-(2-bromofenil)urea

La urea se preparó a partir de 2-hidroxi-4-fenilfenilina (0,185 g, 1 mmol) e isocianato de 2-bromofenilo (0,198 g) mediante el método general B. Se purificó mediante dilución de la disolución de DMF con cloruro de metileno y precipitación con hexano (215 mg, 56%). EI-MS m/z 383 (M+H)⁺.

Ejemplo 52

Síntesis de N-(2-hidroxi-4-metilfenil)-N'-(2-bromofenil)urea

La urea se preparó a partir de 2-hidroxi-4-metilfenilina (0,274 g, 2 mmol) e isocianato de 2-bromofenilo (0,4 g, 2 mmol) mediante el método general B. Se purificó mediante dilución de la disolución de DMF con cloruro de metileno y precipitación con hexano (249 mg, 39%). EI-MS m/z 319 (M-H)⁻.

Ejemplo 53

Síntesis de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-fenilamino-fenil)urea

La urea se sintetizó mediante el tratamiento del isocianato de 2-terc-butildimetilsililoxi-4-nitrofenilo (ejemplo 9a, 0,419 g, 1,5 equiv.) con 2-anilinoanilina (0,184 g, 1 equiv.) en THF durante la noche a 40°C. El producto deseado precipitó de la mezcla de reacción (30 mg, 8%). EI-MS m/z 365 (M+H)⁺.

Ejemplo 54

Síntesis de N-(2-hidroxi-3-carboxilato-fenil)-N'-(2-bromofenil)urea

La urea se preparó a partir del ácido 2-hidroxi-3-aminobenzoico (300 mg, 2 mmol) e isocianato de 2-bromofenilo mediante el método general B. Se purificó mediante dilución de la disolución de DMF con cloruro de metileno y precipitación con hexano (0,287 g, 41%). EI-MS m/z 351

(M+H)⁺.

Ejemplo 55

Síntesis de N-(2-sulfidril-4-bromofenil)-N'-(2-bromo-fenil)urea

5 a) Síntesis de 2-amino-6-bromotiazol

Se disolvieron 4-bromoanilina (4,3 g, 25 mmol, 1 equiv.) y tiocianato de amonio (5,7 g, 3 equiv.) en ácido acético, y se trató con bromo (4 g, 1 equiv.) a temperatura ambiente. Después de la desaparición completa del material de partida, la mezcla de reacción se vertió en agua y el sólido se recogió. El sólido se utilizó en la siguiente etapa sin purificación (3,6 g, 46%). EI-MS m/z 229 (M+H)⁺.

b) Síntesis de disulfuro de bis(3-bromo-6-aminofenilo)

El hidrobromuro de 2-amino-6-bromotiazol (500 mg, 1,6 mmol) en agua (5 ml) se trató con KOH (2,5 g), y se calentó a reflujo durante 8 h. La mezcla de reacción entonces se acidificó hasta pH 4 con ácido acético, y se extrajo con cloruro de metileno. La mezcla de cloruro de metileno se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DMSO y se trató con I₂. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre cloruro de metileno y bicarbonato de sodio saturado. La capa de cloruro de metileno se secó con sulfato de magnesio, y se concentró al vacío. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (acetato de etilo/hexano) para producir el compuesto del título (230 mg, 34%). EI-MS m/z 405 (M+H)⁺.

c) Síntesis de N-(2-sulfidril-4-bromofenil)-N'-(2-bromofenil)urea

Una disolución de disulfuro de (3-bromo-6-aminofenilo) (201, mg, 0,5 mmol) en DMF se trató con isocianato de 2-bromofenilo (1 mmol) a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y un sólido precipitó con hexano. La disolución se disolvió en MeOH, y se trató con NaBH₄. Después de que cesara la producción de gas, la mezcla de reacción se acidificó cuidadosamente con HCl 1 N y el sólido resultante se filtró (52 mg, 13%). EI-MS m/z 399 (M-H)⁻.

69

b) Síntesis de 3-(fenilsulfonamido)-4-nitrobenzonitrilo

El 3-(fenilsulfonamido)benzonitrilo (10 g, 39 mmol) se disolvió en anhídrido acético y se trató con ácido nítrico concentrado gota a gota a temperatura ambiente, hasta que todo el material de partida se consumió. La mezcla de reacción entonces se extinguió vertiéndola cuidadosamente en bicarbonato de sodio, y se dejó en reposo hasta que finalizó la emisión de gas. Entonces se repartió entre cloruro de metileno y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se absorbió sobre gel de sílice, y se purificó mediante una cromatografía en columna (cloruro de metileno/hexano) para producir el compuesto del título (1,7 g, 15%). EI-MS m/z 302 (M+H)⁺.

c) Síntesis de 3-(fenilsulfamido)-4-aminobenzonitrilo

El 3-(fenilsulfamido)-4-nitrobenzonitrilo (1,5 g, 4,9 mmol) se trató con cloruro de estaño dihidratado en EtOH a 80°C durante 12 h. Entonces se concentró y se enjuagó a través de un lecho corto de gel de sílice con metanol al 5%/cloruro de metileno. El filtrado se absorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (acetato de etilo/hexano), para producir el compuesto del título (0,9 g, 60%). EI-MS m/z 274 (M+H)⁺.

d) Síntesis de N-(2-fenilsulfonamido)-4-cianofenil-N'-(2-bromofenil)urea

La urea se sintetizó a partir de 2-(fenilsulfonamido)-t-aminobenzonitrilo (77 mg, 0,28 mmol) e isocianato de 2-bromofenilo mediante el método general C. Se purificó mediante una cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano) para producir el compuesto del título (30 mg, 22%). EI-MS m/z 469 (M-H)⁻.

Ejemplo 59

Síntesis de N-(2-(fenilsulfonamido)fenil)-N'-(2-bromofenil)-urea

a) Síntesis de 2-(fenilsulfonamido)anilina

La sulfonamida se sintetizó a partir de cloruro de fenilsulfonilo (0,01 mmol) y o-fenilendiamina (1,08 g, 0,01 mmol) mediante el método general C. Se purificó mediante

recristalización en EtOH (1,0 g, 40%). EI-MS m/z 249 (M+H)⁺.

b) Síntesis de N-(2-(fenilsulfonamido)fenil)-N'-(2-bromofenil)urea

La urea se sintetizó a partir de 2-
5 (fenilsulfamido)anilina (1 mmol) e isocianato de 2-bromofenilo mediante el método general B. Se purificó mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con hexano. El filtrado proporcionó el compuesto deseado (0,234 g, 52%). EI-MS m/z 446 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 60

Síntesis de N-(2-(estirilsulfonamido)fenil)-N'-(2-bromofenil)urea

a) Síntesis de 2-(estirilsulfonamido)anilina

La sulfonamida se sintetizó a partir de cloruro de
15 estirilsulfonilo (0,01 mmol) y o-fenilendiamina (0,01 mmol) mediante el método general C. Se purificó mediante recristalización en EtOH (1,2 g, 60%). EI-MS m/z 199 (M+H)⁺.

b) Síntesis de N-(2-(estirilsulfonamido)fenil)-N'-(2-bromofenil)urea

20 La urea se sintetizó a partir de 2-(estirilsulfamido)anilina (1 mmol) e isocianato de 2-bromofenilo (1 mmol) mediante el método general B. Se purificó mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con hexano. El filtrado proporcionó el
25 compuesto deseado (0,309 g, 65%). EI-MS m/z 472 (M+H)⁺.

Ejemplo 61

Síntesis de 2-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonilamino]fenil)-N'-(2-bromofenil)urea

a) Síntesis de 2-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonilamino]-
30 fenilanolina

La sulfonamida se sintetizó a partir de cloruro de 3,4-dimetoxifenilsulfonilo (0,01 mmol) y o-fenilendiamina mediante el método general C. Se purificó mediante recristalización en EtOH (0,65 g, 21%). EI-MS m/z 309 (M+H)⁺.

35 b) Síntesis de 2-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonilamino]fenil)-N'-(2-bromofenil)urea

La urea se sintetizó a partir de 2-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonilamino]fenilanolina (1 mmol) e

isocianato de 2-bromofenilo mediante el método general B. Se purificó mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con hexano. El filtrado proporcionó el compuesto deseado (0,062 g, 12%). EI-MS m/z 504 (M-H)⁻.

5

Ejemplo 62

Síntesis de N-(2-[(4-acetamidofenil)sulfonilamino]fenil)-N'-(2-bromofenil)urea

a) Síntesis de 2-[(4-acetamidofenil)sulfonilamino]-fenilanolina

10 La sulfonamida se sintetizó a partir de cloruro de 4-acetamidofenilsulfonilo (0,01 mmol) y o-fenilendiamina (0,01 mol) mediante el método general C. Se purificó mediante recristalización en EtOH (1,27 g, 40%). EI-MS m/z 304 (M-H)⁻.

b) Síntesis de N-(2-[(4-acetamidofenil)sulfonilamino]fenil)-N'-(2-bromofenil)urea

15

La urea se sintetizó a partir de 2-[(4-acetamidofenil)sulfonilamino]fenilanolina (1 mmol) e isocianato de 2-bromofenilo (1 mmol) mediante el método general B. Se purificó mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con hexano. El filtrado proporcionó el compuesto deseado (0,12 g, 24%). EI-MS m/z 501 (M-H)⁻.

20

Ejemplo 63

Síntesis de N-(2-(2-tiofensulfamidofenil)-N'-(2-bromofenil)-urea

25 a) Síntesis de 2-(2-tiofenosulfamido)anilina

La sulfonamida se sintetizó a partir de cloruro de 2-tiofensulfonilo (0,01 mmol) y o-fenilendiamina (0,01 mol) mediante el método general C. Se purificó mediante recristalización en EtOH (0,77 g, 30%). EI-MS m/z 255 (M+H)⁺.

30 b) Síntesis de N-(2-(2-tiofensulfonilaminofenil)-N'-(2-bromofenil)urea

La urea se sintetizó a partir de 2-(2-tiofenosulfonilamino)anilina (1 mmol) e isocianato de 2-bromofenilo (1 mmol) mediante el método general B. Se purificó mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con hexano. El filtrado proporcionó el compuesto deseado (0,29 g, 64%). EI-MS m/z 450 (M-H)⁻.

35

Ejemplo 64

Síntesis de N-(2-(3-tolilsulfonilamino)fenil)-N'-(2-bromo-
fenil)urea

a) Síntesis de 2-(3-tolilsulfonilamino)anilina

La sulfonamida se sintetizó a partir de cloruro de 3-
5 tolilsulfonilo (0,01 mmol) y o-fenilendiamina (0,01 mol)
mediante el método general C. Se purificó mediante
recristalización en EtOH (0,73 g, 28%). EI-MS m/z 263 (M+H)⁺.

b) Síntesis de N-(2-(3-tolilsulfonilamino)fenil)-N'-(2-
bromofenil)urea

10 La urea se sintetizó a partir de 2-(3-
tolilsulfonilamino)anilina (1 mmol) e isocianato de 2-
bromofenilo (1 mmol) mediante el método general B. Se
purificó mediante dilución con cloruro de metileno y
precipitación con hexano. Se recristalizó dos veces en EtOH
15 (25 mg, 5%). EI-MS m/z 458 (M-H)⁻.

Ejemplo 65

Síntesis de N-(2-(8-quinolinilsulfonilamino)fenil)-N'-(2-
bromofenil)urea

a) Síntesis de 2-(8-quinolinilsulfonilamino)anilina

20 La sulfonamida se sintetizó a partir de cloruro de 8-
quinolinilsulfonilo (0,01 mmol) y o-fenilendiamina (0,01 mol)
mediante el método general C. Se purificó mediante
recristalización en EtOH (0,82 g, 27%). EI-MS m/z 300 (M+H)⁺.

b) Síntesis de N-(2-((8-quinolinil)sulfonilamino)fenil)-N'-(2-
25 bromofenil)urea

La urea se sintetizó a partir de 2-((8-
quinolinil)sulfonilamino)anilina (1 mmol) e isocianato de 2-
bromofenilo (1 mmol) mediante el método general B. Se
purificó mediante dilución con cloruro de metileno y
30 precipitación con hexano. El filtrado proporcionó el
compuesto deseado (0,23 g, 46%). EI-MS m/z 495 (M-H)⁻.

Ejemplo 66

Síntesis de N-(2-(bencilsulfonilamino)fenil)-N'-(2-bromo-
fenil)urea

35 a) Síntesis de 2-(bencilsulfonilamino)anilina

La sulfonamida se sintetizó a partir de cloruro de
bencilsulfonilo (0,01 mmol) y o-fenilendiamina (0,01 mol)
mediante el método general C. Se purificó mediante

recristalización en EtOH (0,87 g, 33%). EI-MS m/z 263 (M+H)⁺.

b) Síntesis de N-(2-(bencilsulfonilamino)fenil)-N'-(2-bromofenil)urea

La urea se sintetizó a partir de 2-
5 (bencilsulfonilamino)anilina (1 mmol) e isocianato de 2-bromofenilo (1 mmol) mediante el método general B. Se purificó mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con hexano. El filtrado proporcionó el compuesto deseado (0,11 g, 23%). EI-MS m/z 460 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 67

Síntesis de N-(2-hidroxi-4-azidofenil)-N'-(2-metoxifenil)urea

a) Síntesis de N-(2-hidroxi-4-aminofenil)-N'-(2-metoxifenil)urea

A una disolución de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-
15 metoxifenil)urea (1,0 g, ejemplo 15) en metanol, se le añadió paladio (sobre carbono activado, al 10%) (100 mg). Después la mezcla de reacción se hidrogenó bajo un balón de hidrógeno durante 18 horas. El sólido se separó mediante filtración con celite, y se lavó tres veces con metanol. El filtrado se
20 concentró bajo presión reducida para producir el compuesto aminado (0,8 g, 89%). EI-MS m/z 274 (M+H)⁺.

b) Síntesis de N-(2-hidroxi-4-azidofenil)-N'-(2-metoxifenil)urea

La N-(2-hidroxi-4-aminofenil)-N'-(2-metoxifenil)urea
25 (300 mg, 1,17 mmol) se añadió a HCl/H₂O (1,17 ml/2,34 ml), y se enfrió hasta 0°C. A la mezcla de reacción se añadió nitrito de sodio (80,7 mg, 1,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción azida de sodio (76 mg, 1,17 mmol), y se calentó
30 hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Entonces se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reunieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, y la cromatografía del
35 sólido resultante sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 5:1) dio el producto (125 mg, 38%). EI-MS m/z 300 (M-H)⁻.

Ejemplo 68

Preparación de N-[2-hidroxi-5-cianofenil]-N'-[2-bromofenil]-urea

a) Preparación de 2-amino-4-cianofenol

A una disolución de 2-nitro-4-cianofenol (10 g, 61 mmol) en metanol (250 ml) se le añadió Pd al 10%/C (1 g). La mezcla se enjuagó con argón, después se burbujeó hidrógeno a través de la disolución durante 10 min., y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno a presión de balón durante la noche. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con metanol. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 5%/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (8,0 g, 97%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 6,96 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,77 (d, 1H).

b) Preparación de N-[2-hidroxi-5-cianofenil]-N'-[2-bromofenil]urea

La N-[2-hidroxi-5-cianofenil]-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir de 2-amino-4-cianofenol (268 mg, 2,00 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (540 mg, 81%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 8,10 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,77 (d, 1H).

Ejemplo 69

Preparación de N-[2-hidroxi-3-fluorofenil]-N'-[2-bromofenil]-urea

a) Preparación de 2-amino-3-fluorofenol

A una disolución de 2-nitro-3-fluorofenol (1 g, 6,4 mmol) en metanol (250 ml) se le añadió Pd al 10%/C (1 g). La mezcla se enjuagó con argón, después se burbujeó hidrógeno a través de la disolución durante 10 min., y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno a presión de balón durante la noche. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con metanol. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 5%/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (650 mg, 80,2%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 6,41-6,17 (m, 3H).

b) Preparación de N-[2-hidroxi-3-fluorofenil]-N'-[2-

bromofenil]urea

La N-[2-hidroxi-3-fluorofenil]-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir de 2-amino-3-fluorofenol (254 mg, 2,00 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (500 mg, 77%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 8,05 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,86-6,68 (m, 2H).

Ejemplo 70

10 Preparación de N-2-[1-hidroxifluoren]-N'-[2-bromofenil]urea

a) Preparación de 2-amino-1-hidroxifluoreno

A una disolución de 1-hidroxi-2-nitrofluoreno (250 mg, 1,23 mmol) en metanol (250 ml) se le añadió Pd al 10%/C (1 g). La mezcla se enjuagó con argón, después se burbujeó hidrógeno a través de la disolución durante 10 min., y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno a presión de balón durante la noche. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con metanol. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 5%/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (171 mg, 81,2%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 7,60 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,82 (d, 1H), 3,76 (s, 2H).

b) Preparación de N-2-[1-hidroxifluoren]-N'-[2-bromofenil]urea

25 La N-2-[1-hidroxifluoren]-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir de 2-amino-1-hidroxifluoreno (170 mg, 0,86 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (EtOAc al 30%/hexano) para dar el producto deseado (300 mg, 84,5%). RMN de ^1H (CD_3Cl): δ 8,04 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,49 (t, 2H), 7,35-7,20 (m, 4H), 7,09 (d, 1H), 6,90 (t, 1H).

Ejemplo 71

35 Preparación de N-3-[2-hidroxi-9,10-antraquinonil]-N'-[2-bromofenil]urea

La N-3-[2-hidroxi-9,10-antraquinonil]-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir de 2-hidroxi-3-

aminoantraquinona (480 mg, 2,00 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (610 mg, 70%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 8,93 (s, 1H), 8,12 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,05 (t, 1H).

Ejemplo 72

Preparación de N-[2-hidroxi-3-fluoro-5-bromofenil]-N'-[2-bromofenil]urea

10 a) Preparación de 2-amino-6-fluoro-4-bromofenol

Una mezcla de 4-bromo-2-fluoro-6-nitrofenol (1 g, 4,2 mmol) y cloruro de estaño(II) (4,78 g, 21,2 mmol) en etanol (50 ml) se calentó a 80°C bajo una atmósfera de argón. Después de 2 horas, el material de partida había desaparecido, y se dejó que la disolución se enfriase y luego se vertió en hielo. El pH se hizo ligeramente básico (pH 7-8) mediante la adición de NaOH sólido, antes de extraer con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) produjo el producto deseado (710 mg, 62%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 6,51-6,40 (m, 2H).

25 b) Preparación de N-[2-hidroxi-3-fluoro-5-bromofenil]-N'-[2-bromofenil]urea

La N-[2-hidroxi-3-fluoro-5-bromofenil]-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir de 2-amino-6-fluoro-3-bromofenol (254 mg, 2,00 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (500 mg, 77%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 7,98 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,94 (d, 1H).

Ejemplo 73

Preparación de N-[2-hidroxi-3-clorofenil]-N'-[2-bromofenil]urea

35 a) Preparación de 2-amino-3-clorofenol

Una mezcla de 3-cloro-2-nitrofenol (250 g, 1,4 mmol) y

cloruro de estaño(II) (1,2 g, 5,3 mmol) en etanol (50 ml) se calentó a 80°C bajo una atmósfera de argón. Después de 2 horas, el material de partida había desaparecido, y se dejó que la disolución se enfriase y luego se vertió en hielo. El pH se hizo ligeramente básico (pH 7-8) mediante la adición de NaOH sólido, antes de extraer con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) produjo el producto deseado (143 mg, 69%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 6,75 (t, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,65 (d, 1H).

b) Preparación de N-[2-hidroxi-3-clorofenil]-N'-[2-bromofenil]urea

La N-[2-hidroxi-3-clorofenil]-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir de 2-amino-3-clorofenol (143 mg, 1,00 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (EtOAc al 30%/hexano) para producir el producto deseado (195 mg, 57%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,81 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,70 (t, 1H).

Ejemplo 74

Preparación de N-[2-hidroxi-3-trifluorometilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea

a) Preparación de 2-nitro-6-trifluorometilfenol

Se disolvió 2-trifluorometilfenol (3,00 g, 18,5 mmol) en cloruro de metileno (40 ml), seguido de la adición de nitrato de sodio (1,73 g, 20,4 mmol). Entonces se llevó a cabo la adición de ácido sulfúrico (23 ml/3 M), seguido de la adición de una cantidad catalítica de nitrito de sodio. La mezcla se dejó en agitación. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, y se filtró. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (1,84 g, 47%). RMN de ¹H (CD₃COCD₃): δ 8,35 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,13 (t, 1H).

b) Preparación de 2-amino-6-trifluorometilfenol

Una mezcla de 6-trifluorometil-2-nitrofenol (1,84 g, 8,67 mmol) y cloruro de estaño(II) (6,0 g, 26,2 mmol) en etanol (150 ml) se calentó a 80°C bajo una atmósfera de argón. Después de 2 horas, el material de partida había desaparecido, y se dejó que la disolución se enfriase y luego se vertió en hielo. El pH se hizo ligeramente básico (pH 7-8) mediante la adición de NaOH sólido, antes de extraer con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) produjo el producto deseado (1,35 g, 88%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 6,93 (d, 1H), 6,82 (t, 1H), 6,78 (d, 1H).

c) Preparación de N-[2-hidroxi-3-trifluorometilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea

La N-[2-hidroxi-3-trifluorometilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir de 2-amino-6-trifluorometilfenol (280 mg, 1,60 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (390 mg, 65%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,99 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,96 (d, 1H).

Ejemplo 75

Preparación de N-[3,4-difenil-2-hidroxifenil]-N'-[2-bromofenil]urea

La N-[3,4-difenil-2-hidroxifenil]-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir de 2-amino-5,6-difenilfenol (50 mg, 0,19 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (61 mg, 69%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,97 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,25-7,00 (m, 11H), 6,91 (d, 1H).

Ejemplo 76

Preparación de N-[2-hidroxi-3-glicinmetilestercarbonilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea

La N-[2-hidroxi-3-glicinmetilestercarbonilfenil]-N'-[2-

bromofenil]urea se preparó a partir de 6-glicinmetilester-carbonil-2-aminofenol (50 mg, 0,22 mmol), obtenido en la Universidad de New Hampshire, según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (65 mg, 69%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 8,14 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,24 (t, 2H), 6,89 (dd, 1H), 6,81 (t, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,74 (s, 3H).

Ejemplo 77

10 Preparación de N-[2-hidroxi-3-glicincarbonilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea

La N-[2-hidroxi-3-glicincarbonilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir de N-[2-hidroxi-3-glicinmetilestercarbonilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea (50 mg, 0,12 mmol) mediante agitación de metanol/agua (10 ml) en una proporción de 3/1. Se añadió 1 equiv. de hidróxido de litio, y se continuó la agitación hasta que el material de partida hubo desaparecido (45 mg, 92%). El producto se purificó mediante cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (9/1/0,1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{AcOH}$), para dar el producto deseado (195 mg, 57%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 8,14 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,82 (t, 1H), 3,96 (2H).

Ejemplo 78

25 Preparación de N-[2-hidroxi-3,5-diclorofenil]-N'-[2-bromofenil]urea

a) Preparación de 2-amino-4,6-diclorofenol

Una mezcla de 4,6-diclorometil-2-nitrofenol (1 g, 4,8 mmol) y cloruro de estaño(II) (3,2 g, 14,4 mmol) en etanol (50 ml) se calentó a 80°C bajo una atmósfera de argón. Después de 2 horas, el material de partida había desaparecido, y se dejó que la disolución se enfriase y luego se vertió en hielo. El pH se hizo ligeramente básico (pH 7-8) mediante la adición de NaOH sólido, antes de extraer con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH

al 4%/CH₂Cl₂) produjo el producto deseado (685 mg, 80%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 6,75 (s, 1H), 6,61 (s, 1H).

b) Preparación de N-[2-hidroxi-3,5-diclorofenil]-N'-[2-bromofenil]urea

- 5 La N-[2-hidroxi-3,5-diclorofenil]-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir de 2-amino-4,6-diclorofenol (143 mg, 1,00 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (660 mg, 88%). RMN de ¹H
- 10 (CD₃OD): δ 7,96 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,95 (dd, 1H).

Ejemplo 79

Preparación de N-[2-hidroxi-3-nitrofenil]-N'-[2-bromofenil]urea

- 15 La N-[2-hidroxi-3-nitrofenil]-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir de 2-hidroxi-3-nitroanilina (1,25 g, 8,1 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (2,4 g, 84%). RMN de ¹H
- 20 (CD₃OD): δ 8,45 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,01 (m, 2H).

Ejemplo 80

Preparación de N-[2-hidroxi-4-ácido naftalensulfónico]-N'-[2-bromofenil]urea

- 25 La N-[2-hidroxi-4-ácido naftalensulfónico]-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir del ácido 1-amino-2-hidroxi-4-naftalensulfónico (0,48 g, 2,0 mmol) según el procedimiento del método general B y la adición de 1 ml de trietilamina. El producto se purificó mediante precipitación
- 30 en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (690 mg, 79%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 8,14 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,61-7,55 (m, 3H), 7,43 (t, 1H), 6,98 (t, 1H).

Ejemplo 81

Preparación de N-[2-hidroxi-5-ácido naftalensulfónico]-N'-[2-bromofenil]urea

- 35 La N-[2-hidroxi-5-ácido naftalensulfónico]-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir del ácido 2-amino-3-

hidroxi-4-naftalensulfónico (0,48 g, 2,0 mmol) según el procedimiento del método general B y la adición de 1 ml de trietilamina. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (715 mg, 82%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 8,09 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,65-7,48 (m, 3H), 7,36 (t, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,04 (m, 2H).

Ejemplo 82

Preparación de N-[2-hidroxi-3,4-diclorofenil]-N'-[2-bromofenil]urea

10 a) Preparación de 2-nitro-5,6-diclorofenol

Se disolvió 2,3-diclorofenol (3,26 g, 20 mmol) en cloruro de metileno (40 ml), seguido de la adición de nitrato de sodio (1,88 g, 22 mmol). Entonces se llevó a cabo la adición de ácido sulfúrico (20 ml/3 M), seguido de la adición de una cantidad catalítica de nitrito de sodio. La mezcla se dejó en agitación. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , y se filtró. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (1,8 g, 44%). RMN de ^1H (CD_3COCD_3): δ 8,04 (d, 1H), 7,15 (d, 1H).

b) Preparación de 2-amino-5,6-diclorofenol

Una mezcla de 5,6-dicloro-2-nitrofenol (1,8 g, 8,7 mmol) y cloruro de estaño(II) (5,8 g, 26,1 mmol) en etanol (50 ml) se calentó a 80°C bajo una atmósfera de argón. Después de 2 horas, el material de partida había desaparecido, y se dejó que la disolución se enfriase y luego se vertió en hielo. El pH se hizo ligeramente básico (pH 7-8) mediante la adición de NaOH sólido, antes de extraer con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) produjo el producto deseado (1,4 mg, 90%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 6,71 (d, 1H), 6,45 (d, 1H).

35 c) Preparación de N-[2-hidroxi-3,4-diclorofenil]-N'-[2-bromofenil]urea

La N-[2-hidroxi-3,4-diclorofenil]-N'-[2-bromofenil]urea

se preparó a partir de 2-amino-5,6-diclorofenol (350 mg, 2,00 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (670 mg, 89%). RMN de ^1H (CD₃OD): δ 7,90 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,96 (d, 1H).

Ejemplo 83

Preparación de N-[2-hidroxi-3-cianofenil]-N'-[2-bromofenil]urea

10 a) Preparación de 2-nitro-6-cianofenol

Se disolvió 2-cianofenol (2,38 g, 20 mmol) en cloruro de metileno (40 ml), seguido de la adición de nitrato de sodio (1,88 g, 22 mmol). Entonces se llevó a cabo la adición de ácido sulfúrico (20 ml/3 M), seguido de la adición de una cantidad catalítica de nitrito de sodio. La mezcla se dejó en agitación. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, y se filtró. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (1,4 g, 42%). RMN de ^1H (CD₃COCD₃): δ 8,47 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,30 (t, 1H).

b) Preparación de 2-amino-6-cianofenol

Una mezcla de 6-ciano-2-nitrofenol (600 mg, 1,0 mmol) y cloruro de estaño(II) (3,2 g, 14,4 mmol) en ácido acético (50 ml) se calentó a 80°C bajo una atmósfera de argón. Después de 2 horas, el material de partida había desaparecido, y se dejó que la disolución se enfriase y luego se vertió en hielo. El pH se hizo ligeramente básico (pH 7-8) mediante la adición de NaOH sólido, antes de extraer con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) produjo el producto deseado (365 mg, 75%). RMN de ^1H (CD₃OD): δ 6,92 (d, 1H), 6,85-6,69 (m, 2H).

c) Preparación de N-[2-hidroxi-3-cianofenil]-N'-[2-bromofenil]urea

La N-[2-hidroxi-3-cianofenil]-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir de 2-amino-6-cianofenol (134 mg, 1,00 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (260 mg, 78%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 7,98 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 6,94 (t, 1H).

Ejemplo 84

Preparación de N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[2-bromofenil]-urea

a) Preparación de 2-nitro-5-cianofenol

Se disolvió 3-cianofenol (2,38 g, 20 mmol) en cloruro de metileno (40 ml), seguido de la adición de nitrato de sodio (1,88 g, 22 mmol). Entonces se llevó a cabo la adición de ácido sulfúrico (20 ml/3 M), seguido de la adición de una cantidad catalítica de nitrito de sodio. La mezcla se dejó en agitación. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , y se filtró. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (910 mg, 28%). RMN de ^1H (CD_3COCD_3): δ 8,30 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,49 (d, 1H).

b) Preparación de 2-amino-5-cianofenol

Una mezcla de 5-ciano-2-nitrofenol (250 mg, 1,50 mmol) y cloruro de estaño(II) (3,2 g, 14,4 mmol) en etanol (50 ml) se calentó a 80°C bajo una atmósfera de argón. Después de 2 horas, el material de partida había desaparecido, y se dejó que la disolución se enfriase y luego se vertió en hielo. El pH se hizo ligeramente básico (pH 7-8) mediante la adición de NaOH sólido, antes de extraer con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) produjo el producto deseado (175 mg, 86%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 7,00 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,69 (d, 1H).

c) Preparación de N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[2-

bromofenil]urea

La N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir de 2-amino-5-cianofenol (170 mg, 1,27 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (310 mg, 74%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 8,25 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,01 (t, 1H).

Ejemplo 85

10 Preparación de N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[4-metoxifenil]-urea

La N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[4-metoxifenil]urea se preparó a partir de 2-amino-5-cianofenol (60 mg, 0,45 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (110 mg, 86%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 8,23 (d, 1H), 7,61-7,51 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,03 (s, 1H).

Ejemplo 86

20 Preparación de N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[2-fenilfenil]-urea

La N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[2-fenilfenil]urea se preparó a partir de 2-amino-5-cianofenol (170 mg, 1,27 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (150 mg, 85%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 8,20 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,51-7,20 (m, 8H), 7,13 (d, 1H), 7,01 (s, 1H).

Ejemplo 87

30 Preparación de N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[2-metilfenil]-urea

La N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[2-metilfenil]urea se preparó a partir de 2-amino-5-cianofenol (60 mg, 0,45 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (90 mg, 75%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 8,25 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,26-7,00 (m, 5H), 2,30 (s, 3H).

65

Ejemplo 88

Preparación de N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[2-trifluorometilfenil]-urea

La N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[2-trifluorometil-
5 fenil]urea se preparó a partir de 2-amino-5-cianofenol (60
mg, 0,45 mmol) según el procedimiento del método general B.
El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de
metileno/hexano (1/20) y filtración (110 mg, 76%). RMN de ^1H
(CD_3OD): δ 8,25 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,61 (t,
10 1H), 7,32 (t, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,09 (s, 1H).

Ejemplo 89

Preparación de N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[3-trifluorometilfenil]urea

La N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[3-trifluorometil-
15 fenil]urea se preparó a partir de 2-amino-5-cianofenol (60
mg, 0,45 mmol) según el procedimiento del método general B.
El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de
metileno/hexano (1/20) y filtración (114 mg, 79%). RMN de ^1H
(CD_3OD): δ 8,30 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,47 (t,
20 1H), 7,29 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,06 (s, 1H).

Ejemplo 90

Preparación de N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[4-trifluorometilfenil]urea

La N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[4-trifluorometil-
25 fenil]urea se preparó a partir de 2-amino-5-cianofenol (60
mg, 0,45 mmol) según el procedimiento del método general B.
El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de
metileno/hexano (1/20) y filtración (108 mg, 75%). RMN de ^1H
(CD_3OD): δ 8,31 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,20
30 (dd, 1H), 7,07 (s, 1H).

Ejemplo 91

Preparación de N-[2-hidroxi-3-n-propilfenil]-N'-[2-bromo-
fenil]urea

a) Preparación de 2-nitro-6-n-propilfenol

35 Se disolvió 2-n-propilfenol (5,00 g, 36,8 mmol) en
cloruro de metileno (40 ml), seguido de la adición de nitrato
de sodio (3,43 g, 40,5 mmol). Entonces se llevó a cabo la

86

adición de ácido sulfúrico (45 ml/3 M), seguido de la adición de una cantidad catalítica de nitrito de sodio. La mezcla se dejó en agitación. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, y se extrajo con agua. La
5 capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , y se filtró. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (3,2 mg, 48%). RMN de ¹H (CD₃COCD₃): δ 7,99 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 6,90 (t, 1H), 2,70 (t, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,00 (t, 3H).

10 b) Preparación de 2-amino-6-n-propilfenol

A una disolución de 2-nitro-6-n-propilfenol (2 g, 11,0 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió Pd al 10%/C (200 mg). La mezcla se enjuagó con argón, después se burbujeó hidrógeno a través de la disolución durante 10 min., y se mantuvo una
15 atmósfera de hidrógeno a presión de balón durante la noche. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con metanol. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 5%/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (1,50 g, 80,2%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 6,65
20 (m, 2H), 6,55 (t, 1H), 2,58 (t, 2H), 1,61 (m, 2H), 0,96 (t, 3H).

c) Preparación de N-[2-hidroxi-3-n-propilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea

La N-[2-hidroxi-3-n-propilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea
25 se preparó a partir de 2-amino-6-n-propilfenol (302 mg, 2,00 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (640 mg, 92%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 8,00 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,26 (t,
30 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,78 (d, 1H).

Ejemplo 92

Preparación de N-[2-hidroxi-4-etilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea

a) Preparación de 2-nitro-5-etilfenol

35 Se disolvió 3-etilfenol (5,00 g, 41 mmol) en cloruro de metileno (40 ml), seguido de la adición de nitrato de sodio (3,83 g, 45 mmol). Entonces se llevó a cabo la adición de

ácido sulfúrico (50 ml/3 M), seguido de la adición de una cantidad catalítica de nitrito de sodio. La mezcla se dejó en agitación. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, y se extrajo con agua. La
5 capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , y se filtró. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/ CH_2Cl_2) dio el producto deseado (1,7 g, 25%). RMN de ^1H (CD_3COCD_3): δ 8,02 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 2,69 (q, 2H), 1,30 (t, 3H).

10 b) Preparación de 2-amino-5-etilfenol

A una disolución de 2-nitro-5-etilfenol (1 g, 6,4 mmol) en metanol (250 ml) se le añadió Pd al 10%/C (100 mg). La mezcla se enjuagó con argón, después se burbujeó hidrógeno a
15 través de la disolución durante 10 min., y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno a presión de balón durante la noche. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con metanol. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 5%/ CH_2Cl_2) dio el producto deseado (750 mg, 91%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 6,41-
20 6,17 (m, 3H).

c) Preparación de N-[2-hidrox-4-etilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea

La N-[2-hidrox-4-etilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir de 2-amino-5-etilfenol (274 mg, 2,00 mmol)
25 según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (520 mg, 77%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 7,96 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,76 (d, 1H).

30

Ejemplo 93

Preparación de N-[2-hidrox-3-fenilaminocarbonilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea

a) Preparación de 2-nitro-6-fenilaminocarbonilfenol

Se disolvió 2-fenilaminocarbonilfenol (5,00 g, 23 mmol)
35 en cloruro de metileno (40 ml), seguido de la adición de nitrato de sodio (2,20 g, 25,5 mmol). Entonces se llevó a cabo la adición de ácido sulfúrico (30 ml/3 M), seguido de la

88

adición de una cantidad catalítica de nitrito de sodio. La mezcla se dejó en agitación. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , y se filtró.

- 5 El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (2,50 g, 42%). RMN de ¹H (CD₃COCD₃): δ 8,15 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,01 (t, 1H).

10 b) Preparación de 2-amino-6-fenilaminocarbonilfenol

- A una disolución de 2-nitro-6-fenilaminocarbonilfenol (1 g, 4,0 mmol) en metanol (250 ml) se le añadió Pd al 10%/C (100 mg). La mezcla se enjuagó con argón, después se burbujeó hidrógeno a través de la disolución durante 10 min., y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno a presión de balón durante la noche. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con metanol. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 5%/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (800 mg, 91%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,73-7,57 (m, 2H), 7,43-7,27 (m, 3H), 7,25-7,10 (m, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,74 (t, 1H).
- 15
- 20

c) Preparación de N-[2-hidroxi-3-fenilaminocarbonilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea

- La N-[2-hidroxi-3-fenilaminocarbonilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir de 2-amino-6-fenilaminocarbonilfenol (456 mg, 2,00 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (800 mg, 94%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 25 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,75-7,57 (m, 4H), 7,48-7,30 (m, 3H), 7,21 (t, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,92 (t, 1H).
- 25
- 30

Ejemplo 94

Preparación de N-[2-hidroxi-3-ciano-4-metilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea

35 a) Preparación de 2-nitro-5-metil-6-bromofenol

Una disolución de t-butilamina (6,88 ml, 4,79 g, 2 equiv.) en cloruro de metileno se trató con bromo (1,67 ml,

5,2 g, 1 equiv.) a -20°C . El matraz entonces se enfrió hasta -78°C , y se añadió gota a gota con agitación vigorosa 2-nitro-5-metil-6-bromofenol (5 g, 1 equiv. en cloruro de metileno). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta -30°C durante 1 h, y luego hasta -10°C durante 2 horas. La mezcla de reacción entonces se repartió entre cloruro de metileno y ácido acético acuoso al 5%. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (acetato de etilo/hexano), para eliminar las especies dibromadas. Entonces el 2-nitro-4-bromo-5-metilfenol se cristalizó selectivamente en cloruro de metileno. Una columna final de gel de sílice (acetato de etilo al 5%/hexano) produjo el isómero deseado con una pureza del 90% (1,05 g, 14%). RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,95 (d, 1H, $J=10,0$ Hz), 6,91 (d, 1H, $J=10,0$ Hz), 2,52 (s, 3H).

b) Preparación de 2-amino-5-metil-6-cianofenol

Se disolvió 2-nitro-5-metil-6-bromofenol (100 mg, 0,433 mmol) en dimetilformamida (2 ml), seguido de la adición de trietilamina (0,175 g, 1,73 mmol). Entonces se realizó la adición de una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina, seguida de la adición de cianuro de cobre(I) (155 mg, 1,73 mmol). La mezcla se dejó en agitación a 80°C durante 4 horas. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 2%/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (70 mg, 91%). RMN de ^1H (CD_3COCD_3): δ 8,30 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 2,61 (s, 3H).

c) Preparación de 2-amino-5-metil-6-cianofenol

Una mezcla de 5-ciano-2-nitrofenol (70 mg, 0,39 mmol) y cloruro de estaño(II) (265 mg, 1,18 mmol) en etanol (20 ml) se calentó a 80°C bajo una atmósfera de argón. Después de 2 horas, el material de partida había desaparecido, y se dejó que la disolución se enfriase y luego se vertió en hielo. El pH se hizo ligeramente básico (pH 7-8) mediante la adición de NaOH sólido, antes de extraer con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El disolvente se evaporó y la cromatografía del

sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) produjo el producto deseado (175 mg, 86%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 6,87 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,32 (s, 3H).

5 d) Preparación de N-[2-hidroxi-3-ciano-4-metilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea

La N-[2-hidroxi-3-ciano-4-metilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir de 2-amino-5-metilcianofenol (50 mg, 0,34 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (70 mg, 60%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,92 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,62 (t, 1H), 2,49 (s, 3H).

Ejemplo 95

15 Preparación de N-[2-hidroxi-4-carboxifenilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea

a) Preparación de 4-nitro-3-hidroxibenzofenona

Se disolvió 3-hidroxibenzofenona (3,00 g, 15,1 mmol) en cloruro de metileno (40 ml), seguido de la adición de nitrato de sodio (1,42 g, 16,7 mmol). Entonces se llevó a cabo la adición de ácido sulfúrico (25 ml/3 M), seguido de la adición de una cantidad catalítica de nitrito de sodio. La mezcla se dejó en agitación. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, y se filtró. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (1,10 g, 30%). RMN de ¹H (CD₃COCD₃): δ 8,25 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H).

b) Preparación de 4-amino-3-hidroxibenzofenona

30 Una mezcla de 4-nitro-3-hidroxibenzofenona (900 mg, 3,7 mmol) y cloruro de estaño(II) (2,5 g, 11,1 mmol) en etanol (50 ml) se calentó a 80°C bajo una atmósfera de argón. Después de 2 horas, el material de partida había desaparecido, y se dejó que la disolución se enfriase y luego se vertió en hielo. El pH se hizo ligeramente básico (pH 7-8) mediante la adición de NaOH sólido, antes de extraer con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se

secó sobre MgSO_4 y se filtró. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) produjo el producto deseado (685 mg, 87%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,65 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,49 (t, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,16 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H).

c) Preparación de N-[4-carboxifenil-2-hidroxifenil]-N'-[2-bromofenil]urea

La N-[4-carboxifenil-2-hidroxifenil]-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir de 4-amino-3-hidroxibenzofenona (330 mg, 1,5 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (490 mg, 79%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 8,40 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,65-7,60 (m, 4H), 7,48 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,10 (t, 1H).

Ejemplo 96

Preparación de N-[2-hidroxí-3-carboxifenilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea

a) Preparación de 3-nitro-2-hidroxibenzofenona

Se disolvió 2-hidroxibenzofenona (3,00 g, 15,1 mmol) en cloruro de metileno (40 ml), seguido de la adición de nitrato de sodio (1,42 g, 16,7 mmol). Entonces se llevó a cabo la adición de ácido sulfúrico (25 ml/3 M), seguido de la adición de una cantidad catalítica de nitrito de sodio. La mezcla se dejó en agitación. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , y se filtró. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (1,60 g, 44%). RMN de ¹H (CD₃COCD₃): δ 8,30 (d, 1H), 7,86 (m, 3H), 7,71 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,56 (dd, 2H), 7,24 (t, 1H).

b) Preparación de 3-amino-2-hidroxibenzofenona

Una mezcla de 3-nitro-2-hidroxibenzofenona (600 mg, 2,5 mmol) y cloruro de estaño(II) (1,7 g, 7,5 mmol) en etanol (50 ml) se calentó a 80°C bajo una atmósfera de argón. Después de 2 horas, el material de partida había desaparecido, y se dejó que la disolución se enfriase y luego se vertió en hielo. El

pH se hizo ligeramente básico (pH 7-8) mediante la adición de NaOH sólido, antes de extraer con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) produjo el producto deseado (490 mg, 92%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 7,65-7,40 (m, 5H), 6,98 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,67 (t, 1H).

c) Preparación de N-[2-hidroxi-3-carboxifenilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea

La N-[2-hidroxi-3-carboxifenilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir de 3-amino-2-hidroxibenzofenona (250 mg, 1,20 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (200 mg, 78%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 8,35 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,65-7,50 (m, 4H), 7,35 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,92 (t, 1H).

Ejemplo 97

Preparación de N-[2-hidroxi-3-benciloxifenil]-N'-[2-bromofenil]urea

a) Preparación de 2-nitro-6-benciloxifenol

Se disolvió 2-benciloxifenol (5,00 g, 25,0 mmol) en cloruro de metileno (40 ml), seguido de la adición de nitrato de sodio (2,30 g, 27,5 mmol). Entonces se llevó a cabo la adición de ácido sulfúrico (31 ml/3 M), seguido de la adición de una cantidad catalítica de nitrito de sodio. La mezcla se dejó en agitación. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , y se filtró. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (2,6 g, 43%). RMN de ^1H (CD_3COCD_3): δ 7,70 (d, 1H), 7,50-7,28 (m, 5H), 7,14 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 5,21 (s, 2H).

b) Preparación de 2-amino-6-benciloxifenol

Una mezcla de 2-nitro-6-benciloxifenol (1,00 g, 4,10 mmol) y cloruro de estaño(II) (2,75 g, 12,2 mmol) en etanol

93

(150 ml) se calentó a 80°C bajo una atmósfera de argón. Después de 2 horas, el material de partida había desaparecido, y se dejó que la disolución se enfriase y luego se vertió en hielo. El pH se hizo ligeramente básico (pH 7-8) mediante la adición de NaOH sólido, antes de extraer con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) produjo el producto deseado (1,35 g, 88%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,46 (d, 2H), 7,40-7,35 (m, 5H), 6,55 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 5,10 (s, 2H).

c) Preparación de N-[2-hidroxi-3-benciloxifenil]-N'-[2-bromofenil]urea

La N-[3-benciloxi-2-hidroxifenil]-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir de 2-nitro-6-benciloxifenol (430 mg, 2,00 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (630 mg, 76%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,93 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,54-7,42 (m, 3H), 7,40-7,25 (m, 4H), 7,00 (t, 1H), 6,69 (d, 2H), 5,16 (s, 2H).

Ejemplo 98

Preparación de N-3-[2-hidroxi-5-indanona]-N'-[2-bromofenil]urea

a) Preparación de 2-hidroxi-3-nitro-5-indanona

Se disolvió 2-hidroxi-5-indanona (3,00 g, 20,0 mmol) en cloruro de metileno (40 ml), seguido de la adición de nitrato de sodio (1,95 g, 21,0 mmol). Entonces se llevó a cabo la adición de ácido sulfúrico (25 ml/3 M), seguido de la adición de una cantidad catalítica de nitrito de sodio. La mezcla se dejó en agitación. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (1,5 g, 39%). RMN de ¹H (CD₃COCD₃): δ 7,70 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 3,04 (d, 2H), 2,74 (d, 2H).

b) Preparación de 3-amino-2-hidroxi-5-indanona

Una mezcla de 2-hidroxi-3-nitro-5-indanona (1,50 g, 7,80 mmol) y cloruro de estaño(II) (5,25 g, 23,3 mmol) en etanol (150 ml) se calentó a 80°C bajo una atmósfera de argón. Después de 2 horas, el material de partida había desaparecido, y se dejó que la disolución se enfriase y luego se vertió en hielo. El pH se hizo ligeramente básico (pH 7-8) mediante la adición de NaOH sólido, antes de extraer con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) produjo el producto deseado (1,00 g, 79%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 6,85 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 2,95 (d, 2H), 2,60 (d, 2H).

c) Preparación de N-3-[2-hidroxi-5-indanona]-N'-[2-bromofenil]urea

La N-[2-hidroxi-5-indanona]-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir de 3-amino-2-hidroxi-5-indanona (326 mg, 2,00 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (610 mg, 85%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,92 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 2,90 (d, 2H), 2,66 (d, 2H).

Ejemplo 99

Preparación de (E)-N-[4-[2-(metoxycarbonil)etenil]-2-hidroxifenil]-N'-[2-bromofenil]urea

a) Preparación del ácido 4-nitro-3-hidroxicinámico

Se disolvió ácido 3-hidroxicinámico (3,00 g, 18,3 mmol) en cloruro de metileno (40 ml), seguido de la adición de nitrato de sodio (1,70 g, 26,1 mmol). Entonces se llevó a cabo la adición de ácido sulfúrico (25 ml/3 M), seguido de la adición de una cantidad catalítica de nitrito de sodio. La mezcla se dejó en agitación. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, y se filtró. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (1,0 g, 26%). RMN de ¹H (CD₃COCD₃): δ 8,07

(d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 6,75 (d, 1H).

b) Preparación de 4-nitro-3-hidroximetilcinamato

Se agitó el ácido 4-nitro-3-hidroxicinámico en un exceso de metanol, con una cantidad catalítica de ácido sulfúrico. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (1,0 g, 94%). RMN de ¹H (CD₃COCD₃): δ 8,17 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 6,75 (d, 1H), 3,80 (s, 3H).

c) Preparación de 4-amino-3-hidroximetilcinamato

Una mezcla de 4-nitro-3-hidroximetilcinamato (1,0 g, 4,50 mmol) y cloruro de estaño(II) (3,0 g, 13,4 mmol) en etanol (50 ml) se calentó a 80°C bajo una atmósfera de argón. Después de 2 horas, el material de partida había desaparecido, y se dejó que la disolución se enfriase y luego se vertió en hielo. El pH se hizo ligeramente básico (pH 7-8) mediante la adición de NaOH sólido, antes de extraer con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) produjo el producto deseado (650 mg, 75%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,50 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 3,74 (s, 3H).

d) Preparación de (E)-N-[4-[2-(metoxycarbonil)etenil]-2-hidroxifenil]-N'-[2-bromofenil]urea

La (E)-N-[4-[2-(metoxycarbonil)etenil]-2-hidroxifenil]-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir de 4-amino-3-hidroximetilcinamato (250 mg, 1,3 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (300 mg, 59%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 8,24 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 6,45 (d, 1H), 3,18 (s, 3H).

Ejemplo 100

Preparación de (E)-N-[3-[2-(metoxycarbonil)etenil]-2-

hidroxifenil]-N'-[2-bromofenil]urea

a) Preparación del ácido 3-nitro-2-hidroxicinámico

Se disolvió ácido 2-hidroxicinámico (3,00 g, 18,3 mmol) en cloruro de metileno (40 ml), seguido de la adición de nitrato de sodio (2,21 g, 26,1 mmol). Entonces se llevó a cabo la adición de ácido sulfúrico (30 ml/3 M), seguido de la adición de una cantidad catalítica de nitrito de sodio. La mezcla se dejó en agitación. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , y se filtró. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (2,0 g, 52%). RMN de ^1H (CD_3COCD_3): δ 8,21 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 6,72 (d, 1H).

b) Preparación de 3-nitro-2-hidroxiacetilcinamato

Se agitó el ácido 3-nitro-2-hidroxicinámico en un exceso de metanol, con una cantidad catalítica de ácido sulfúrico. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (1,0 g, 94%). RMN de ^1H (CD_3COCD_3): δ 8,25 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,20 (t, 2H), 6,76 (d, 1H), 3,80 (s, 3H).

c) Preparación de 3-amino-2-hidroxiacetilcinamato

Una mezcla de 3-nitro-2-hidroxiacetilcinamato (1,0 g, 4,50 mmol) y cloruro de estaño(II) (3,0 g, 13,4 mmol) en etanol (50 ml) se calentó a 80°C bajo una atmósfera de argón. Después de 2 horas, el material de partida había desaparecido, y se dejó que la disolución se enfriase y luego se vertió en hielo. El pH se hizo ligeramente básico (pH 7-8) mediante la adición de NaOH sólido, antes de extraer con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) produjo el producto deseado (700 mg, 81%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 8,04 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,71 (t, 1H), 6,43 (d, 1H), 3,72 (s, 3H).

d) Preparación de (E)-N-[3-[2-(metoxycarbonil)etenil]-2-hidroxifenil]-N'-[2-bromofenil]urea

La (E)-N-[3-[2-(metoxycarbonil)etenil]-2-hidroxifenil]-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir de 3-amino-2-hidroximetilcinamato (100 mg, 0,52 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (150 mg, 74%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 8,10 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,55 (d, 1H), 3,81 (s, 3H).

Ejemplo 101

Preparación de (E)-N-[3-[2-(aminocarbonil)etenil]-2-hidroxifenil]-N'-[2-bromofenil]urea

15 a) Preparación de 2-hidroxicinamida

Se disolvió ácido 2-hidroxicinámico (2,00 g, 12,3 mmol) en dimetilformamida (10 ml), seguido de la adición de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (5,4 g, 12,3 mmol) y trietilamina (1,7 ml, 12,3 mmol). Se burbujeó gas de amoníaco en la mezcla de reacción durante 30 minutos. La mezcla se dejó en agitación durante 24 horas, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , y se filtró. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (1,5 g, 75%).

b) Preparación de 3-nitro-2-hidroxicinamida

Se disolvió 2-hidroxicinamida (750 g, 4,6 mmol) en cloruro de metileno (40 ml), seguido de la adición de nitrato de sodio (430 mg, 5,1 mmol). Entonces se llevó a cabo la adición de ácido sulfúrico (7 ml/3 M), seguido de la adición de una cantidad catalítica de nitrito de sodio. La mezcla se dejó en agitación. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , y se filtró. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (350 mg, 36%). RMN de ^1H (CD_3COCD_3): δ 8,19 (d, 1H), 8,02 (d, 1H),

7,88 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 6,84 (d, 1H).

c) Preparación de 3-amino-2-hidroxicinamida

Una mezcla de 3-nitro-2-hidroximetilcinamato (350 mg, 1,7 mmol) y cloruro de estaño(II) (3,0 g, 13,4 mmol) en 5 etanol (50 ml) se calentó a 80°C bajo una atmósfera de argón. Después de 2 horas, el material de partida había desaparecido, y se dejó que la disolución se enfriase y luego se vertió en hielo. El pH se hizo ligeramente básico (pH 7-8) mediante la adición de NaOH sólido, antes de extraer con 10 acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) produjo el producto deseado (244 mg, 80%).

d) Preparación de (E)-N-[3-[2-(aminocarbonil)etenil]-2-hidroxifenil]-N'-[2-bromofenil]urea 15

La (E)-N-[3-[2-(aminocarbonil)etenil]-2-hidroxifenil]-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir de 3-amino-2-hidroxicinamida (100 mg, 0,56 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante 20 precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (110 mg, 52%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 8,00 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,07 (d, 1H).

Ejemplo 102

25 Preparación de (E)-N-[4-[2-(aminocarbonil)etenil]-2-hidroxifenil]-N'-[2-bromofenil]urea

a) Preparación de 3-hidroxicinamida

Se disolvió ácido 3-hidroxicinámico (2,00 g, 12,3 mmol) en dimetilformamida (10 ml), seguido de la adición de 30 hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (5,4 g, 12,3 mmol) y trietilamina (1,7 ml, 12,3 mmol). Se burbujeó gas de amoníaco en la mezcla de reacción durante 30 minutos. La mezcla se dejó en agitación durante 24 horas, se diluyó con cloruro de metileno, y se extrajo con 35 agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, y se filtró. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (1,3 g, 65%).

b) Preparación de 4-nitro-3-hidroxicinamida

Se disolvió 3-hidroxicinamida (750 g, 4,6 mmol) en cloruro de metileno (40 ml), seguido de la adición de nitrato de sodio (430 mg, 5,1 mmol). Entonces se llevó a cabo la adición de ácido sulfúrico (7 ml/3 M), seguido de la adición de una cantidad catalítica de nitrito de sodio. La mezcla se dejó en agitación. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , y se filtró. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (240 mg, 25%). RMN de ¹H (CD₃COCD₃): δ 8,09 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,71 (d, 1H).

c) Preparación de 4-amino-2-hidroxicinamida

Una mezcla de 4-nitro-3-hidroxiacetilcinamato (300 mg, 1,40 mmol) y cloruro de estaño(II) (980 mg, 4,30 mmol) en etanol (50 ml) se calentó a 80°C bajo una atmósfera de argón. Después de 2 horas, el material de partida había desaparecido, y se dejó que la disolución se enfriase y luego se vertió en hielo. El pH se hizo ligeramente básico (pH 7-8) mediante la adición de NaOH sólido, antes de extraer con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) produjo el producto deseado (200 mg, 74%).

d) Preparación de (E)-N-[4-[2-(aminocarbonil)etenil]-2-hidroxifenil]-N'-[2-bromofenil]urea

La (E)-N-[4-[2-(aminocarbonil)etenil]-2-hidroxifenil]-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir de 4-amino-2-hidroxicinamida (100 mg, 0,56 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (125 mg, 54%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 8,05 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,50 (d, 1H).

Ejemplo 103

Preparación de N-[2-hidrox-4-(fenilaminocarboxi)fenil]-N'-

[2-bromofenil]urea

La N-[2-hidroxi-4-(fenilaminocarboxi)fenil]-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir de 5-(fenilaminocarboxi)-2-aminofenol (0,50 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (150 mg, 70%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 8,25 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,16 (t, 1H), 7,05 (t, 1H).

10

Ejemplo 104

Preparación de N-[4-aminocarbonil-2-hidroxifenil]-N'-[2-bromofenil]urea

La N-[4-aminocarbonil-2-hidroxifenil]-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir de 5-aminocarbonil-2-aminofenol (304 mg, 0,50 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (440 mg, 62%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 8,09 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,00 (d, 1H).

20

Ejemplo 105

Preparación de N-(2-hidroxi-3,5,6-trifluorofenil)-N'-[2-bromofenil]urea

La N-(2-hidroxi-3,5,6-trifluorofenil)-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir de 3,5,6-trifluoro-2-hidroxianilina (83 mg, 0,51 mmol) e isocianato de 2-(bromofenilo) (100 mg, 0,53 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante la preparación de una cromatografía en capa fina. EI-MS m/z 359 (M-H) $^-$.

30

Ejemplo 106

Preparación de N-(2-hidroxi-3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-N'-[2-bromofenil]urea

La N-(2-hidroxi-3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir de 4-trifluorometil-3-fluoro-2-hidroxianilina (239 mg, 1,2 mmol) e isocianato de 2-(bromofenilo) (243 mg, 1,2 mmol) según el procedimiento del método general B. La eliminación del disolvente bajo presión.

reducida y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo) dio el compuesto del título (20 mg, 4%). EI-MS m/z 391 (M-H)⁻.

Ejemplo 107

5 Preparación de N-(2-hidroxi-3-yodofenil)-N'-[2-bromofenil]-urea

La N-(2-hidroxi-3-yodofenil)-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir de 3-yodo-2-hidroxianilina (200 mg, 0,85 mmol) e isocianato de 2-(bromofenilo) (169 mg, 0,85 mmol) según el procedimiento del método general B. La eliminación del disolvente bajo presión reducida y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (hexano:éter) dio el compuesto del título (40 mg, 11%). RMN de ¹H (DMSO): 9,45 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 15 7,65 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,0 (t, 1H), 6,65 (t, 1H).

Ejemplo 108

Preparación de N-[2-[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-amino]fenil]-N'-[2-bromofenil]urea

20 a) Preparación de [2-[2-(trifluorometil)fenil](sulfonamido)-anilina]

El compuesto del título se preparó según el método general C, utilizando cloruro de 2-(trifluorometil)-bencensulfonilo (1 equiv.). El producto se purificó mediante 25 cromatografía sobre gel de sílice (cloruro de metileno:metanol) (1,04 g, 33%). EI-MS m/z 317 (M+H)⁺.

b) Preparación de N-[2-[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-amino]fenil]-N'-[2-bromofenil]urea

El compuesto del título se preparó utilizando [2-[2-(trifluorometil)fenil](sulfonamido)anilina] (1,04 g, 3,2 30 mmol) e isocianato de 2-(bromofenilo) (652 mg, 3,2 mmol) según el método general B. El disolvente se evaporó para dar la urea deseada (1,03 g, 61%). EI-MS m/z 514 (M+H)⁺.

Ejemplo 109

35 Preparación de N-(2-bromofenil)-N'-[2-dimetilaminosulfonil-amino]fenil]urea

a) Preparación de [2-[1,1-(dimetilamino)]sulfonamidoanilina]

El compuesto del título se preparó según el método

general C, utilizando cloruro de dimetilsulfamoilo (1 equiv.). El producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (cloruro de metileno:metanol). ES-MS m/z 216 (M+H)⁺.

- 5 b) Preparación de N-(2-bromofenil)-N'-[2-dimetilamino-sulfonilamino]fenil]urea

El compuesto del título se preparó a partir de [2-[1,1-(dimetilamino)]sulfonamidoanilina] (137 mg, 0,6 mmol) e isocianato de 2-(bromofenilo) (126 mg, 0,6 mmol) según el
10 método general B. El disolvente se evaporó y la cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano) dio la urea deseada. EI-MS m/z 413 (M+H)⁺.

Ejemplo 110

- 15 Preparación de N-[2-(fenetilsulfonilamino)fenil]-N'-(2-bromofenil)urea

La [2-(fenetilsulfonamido)anilina] (ejemplo 60, 300 mg, 1,09 mmol) se colocó en una botella de un agitador Parr que contenía paladio (180 mg) bajo una corriente de argón. Se añadió metanol (150 ml) y el recipiente se colocó en el
20 agitador Parr (379,2 kPa) durante varias horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se evaporó para dar la anilina deseada (269 mg, 90%). EI-MS m/z 227 (M+H)⁺.

- 25 b) Preparación de N-[2-(fenetilsulfonilamino)fenil]-N'-(2-bromofenil)urea

El compuesto del título se preparó a partir de [2-(fenetilsulfonamido)anilina] (269 mg, 0,97 mmol) e isocianato de 2-(bromofenilo) (193 mg, 0,97 mmol) según el método general B. La urea deseada precipitó de tolueno/hexano (384
30 mg, 78%). EI-MS m/z 472 (M-H)⁻.

Ejemplo 111

Preparación de N-[2-[(2-acetamido-4-metiltiazol-5-il)sulfonilamino]fenil]-N'-(2-bromofenil)urea

- 35 a) Preparación de [2-[(2-acetamido-4-metil-5-tiazol)sulfonamido]anilina]

El compuesto del título se preparó utilizando cloruro de 2-acetamido-4-metil-5-tiazolsulfonilo (1 equiv.) según el método general C. Un sólido precipitó de la mezcla de

reacción y se filtró, para dar la anilina deseada (1,68 g, 52%). ES-MS m/z 327 (M+H)⁺.

b) Preparación de N-[2-[(2-acetamido-4-metiltiazol-5-il)sulfonilamino]fenil]-N'-(2-bromofenil)urea

5 El compuesto del título se preparó a partir de [2-[(2-acetamido-4-metil-5-tiazol)sulfonamido]anilina] (1,68 g, 5,14 mmol) e isocianato de 2-(bromofenilo) (1,02 g, 5,14 mmol) según el método general B. El producto precipitó de acetato de etilo/hexano (220 mg, 8%). EI-MS m/z 524 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 112

Preparación de N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[4-fenilfenil]-urea

La N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[4-fenilfenil]urea se preparó a partir de 2-amino-5-cianofenol (60 mg, 0,45 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (135 mg, 75%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 8,33 (d, 1H), 7,71-7,29 (m, 9H), 7,25 (d, 1H), 7,12 (s, 1H).

Ejemplo 113

20 Preparación de N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[2,3-dicloro-fenil]urea

La N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[2,3-diclorofenil]urea se preparó a partir de 2-amino-5-cianofenol (60 mg, 0,45 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (125 mg, 86%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 8,27 (d, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,39-7,20 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,06 (s, 1H).

Ejemplo 114

30 Preparación de N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[2-metoxifenil]-urea

La N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[2-metoxifenil]urea se preparó a partir de 2-amino-5-cianofenol (60 mg, 0,45 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (105 mg, 83%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 8,26 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,00-6,83

(m, 3H), 3,84 (s, 3H).

Ejemplo 115

Preparación de N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[3-metoxifenil]-urea

5 La N-[2-hidroxi-4-cianofenil]-N'-[3-metoxifenil]urea se preparó a partir de 2-amino-5-cianofenol (60 mg, 0,45 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (102 mg, 80%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 8,25 (d, 1H), 7,25-7,08 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,58 (d, 1H).

Ejemplo 116

Preparación de N-[2-hidroxi-5-fluorofenil]-N'-[2-bromofenil]-urea

15 a) Preparación de 2-amino-4-fluorofenol

Una mezcla de 4-fluoro-2-nitrofenol (1 g, 4,64 mmol) y cloruro de estaño(II) (5,4 g, 24,2 mmol) en etanol (50 ml) se calentó a 80°C bajo una atmósfera de argón. Después de 2 horas, el material de partida había desaparecido, y se dejó que la disolución se enfriase y después se vertió en hielo. El pH se hizo ligeramente básico (pH 7-8) mediante la adición de NaOH sólido, antes de una extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se filtró. El disolvente se evaporó, y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/ CH_2Cl_2) produjo el producto deseado (622 mg, 85%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 6,51 (dd, 1H), 6,32 (dd, 1H), 6,17 (ddd, 1H).

b) Preparación de N-[2-hidroxi-5-fluorofenil]-N'-[2-bromofenil]urea

30 La N-[2-hidroxi-5-fluorofenil]-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir de 2-amino-6-fluorofenol (254 mg, 2,00 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (520 mg, 80%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 7,88 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,57 (ddd, 1H).

Ejemplo 117

Preparación de N-[2-hidroxi-5-trifluorometilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea

a) Preparación de 2-amino-4-trifluorometilfenol

Una mezcla de 4-trifluorometil-2-nitrofenol (1 g, 4,8 mmol) y cloruro de estaño(II) (5,4 g, 24,2 mmol) en etanol (150 ml) se calentó a 80°C bajo una atmósfera de argón. Después de 2 horas, el material de partida había desaparecido, y se dejó que la disolución se enfriase y después se vertió en hielo. El pH se hizo ligeramente básico (pH 7-8) mediante la adición de NaOH sólido, antes de una extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se filtró. El disolvente se evaporó, y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) produjo el producto deseado (708 mg, 83%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 6,87 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,69 (d, 1H).

b) Preparación de N-[2-hidroxi-5-trifluorometilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea

La N-[2-hidroxi-5-trifluorometilfenil]-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir de 2-amino-4-trifluorometilfenol (354 mg, 2,00 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1 equiv./20 equiv.) y filtración (490 mg, 65%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 8,40 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,95 (d, 1H).

Ejemplo 118

Preparación de N-[2-hidroxifenil]-N'-[2-bromofenil]urea

La N-[2-hidroxifenil]-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir de 2-aminofenol (141 mg, 1,30 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (300 mg, 75%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 8,05 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,25 (t, 2H), 6,96 (t, 1H), 6,90 (t, 2H), 6,68 (t, 1H).

Ejemplo 119

Preparación de N-[trans-3-estiril-2-hidroxifenil]-N'-[2-

bromofenil]urea

a) Preparación de trans-6-estiril-2-nitrofenol

Se disolvió trans-2-estirilfenol (500 mg, 2,55 mmol) en cloruro de metileno (40 ml), seguido de la adición de nitrato de sodio (240 mg, 2,81 mmol). Entonces se llevó a cabo la adición de ácido sulfúrico (3 ml/3 M), seguido de la adición de una cantidad catalítica de nitrito de sodio. La mezcla se dejó en agitación. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , y se filtró. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (200 mg, 36%). RMN de ¹H (CD₃COCD₃): δ 8,05 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,65-7,20 (m, 7H), 7,00 (t, 1H).

b) Preparación de trans-6-estiril-2-aminofenol

Una mezcla de trans-6-estiril-2-nitrofenol (200 mg, 0,83 mmol) y cloruro de estaño(II) (560 mg, 2,60 mmol) en etanol (50 ml) se calentó a 80°C bajo una atmósfera de argón. Después de 2 horas, el material de partida había desaparecido, y se dejó que la disolución se enfriase y después se vertió en hielo. El pH se hizo ligeramente básico (pH 7-8) mediante la adición de NaOH sólido, antes de una extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se filtró. El disolvente se evaporó, y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) produjo el producto deseado (50 mg, 29%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,51 (m, 3H), 7,29 (m, 3H), 7,11 (t, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,69 (m, 2H).

c) Preparación de N-[trans-3-estiril-2-hidroxifenil]-N'-[2-bromofenil]urea

La N-[trans-3-estiril-2-hidroxifenil]-N'-[2-bromofenil]urea se preparó a partir de trans-6-estiril-2-aminofenol (35 mg, 0,17 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (36 mg, 53%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,97 (d, 1H), 7,62-7,48 (m, 4H), 7,45-7,26 (m, 5H), 7,25 (t, 1H), 7,15 (d,

1H), 7,01 (t, 1H), 6,88 (t, 2H).

Ejemplo 120

Preparación de N-[2-hidroxi-3,4-diclorofenil]-N'-[2-metoxi-fenil]urea

- 5 La N-[2-hidroxi-3,4-diclorofenil]-N'-[2-metoxifenil]-urea se preparó a partir de 2-amino-5,6-diclorofenol (80 mg, 0,50 mmol, ejemplo 82b) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1/20) y filtración (125 mg, 77%).
- 10 RMN de ^1H (CD_3OD): δ 8,02 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,05-6,86 (m, 4H), 3,92 (s, 3H).

Ejemplo 121

Preparación de N-[2-hidroxi-3,4-diclorofenil]-N'-[4-metoxi-fenil]urea

- 15 La N-[2-hidroxi-3,4-diclorofenil]-N'-[4-metoxifenil]-urea se preparó a partir de 2-amino-5,6-diclorofenol (80 mg, 0,50 mmol, ejemplo 82b) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1 equiv./20 equiv.) y filtración
- 20 (120 mg, 74%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 7,89 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,90 (dd, 2H), 3,80 (s, 3H).

Ejemplo 122

Preparación de N-[2-hidroxi-3,4-diclorofenil]-N'-[3-trifluorometilfenil]urea

- 25 La N-[2-hidroxi-3,4-diclorofenil]-N'-[3-trifluorometilfenil]urea se preparó a partir de 2-amino-5,6-diclorofenol (80 mg, 0,50 mmol, ejemplo 82b) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1 equiv./20
- 30 equiv.) y filtración (130 mg, 71%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 7,96 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,00 (d, 1H).

Ejemplo 123

Preparación de N-[2-hidroxi-3,4-diclorofenil]-N'-[2-fenil-fenil]urea

- 35 La N-[2-hidroxi-3,4-diclorofenil]-N'-[2-fenilfenil]urea se preparó a partir de 2-amino-5,6-diclorofenol (80 mg, 0,50

mmol, ejemplo 82b) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1 equiv./20 equiv.) y filtración (110 mg, 59%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 7,77 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,53-7,14 (m, 8H), 6,95 (d, 1H).

Ejemplo 124

Preparación de N-[2-hidroxi-3,4-diclorofenil]-N'-[2,3-diclorofenil]urea

La N-[2-hidroxi-3,4-diclorofenil]-N'-[2,3-diclorofenil]urea se preparó a partir de 2-amino-5,6-diclorofenol (80 mg, 0,50 mmol, ejemplo 82b) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1 equiv./20 equiv.) y filtración (130 mg, 71%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 8,06 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,00 (d, 1H).

Ejemplo 125

Preparación de N-[2-hidroxi-4-isopropilfenil]-N'-[3-trifluorometilfenil]urea

a) Preparación de 2-nitro-5-isopropilfenol

Se disolvió 3-isopropilfenol (3,00 g, 22 mmol) en cloruro de metileno (40 ml), seguido de la adición de nitrato de sodio (2,06 g, 24 mmol). Entonces se llevó a cabo la adición de ácido sulfúrico (25 ml/3 M), seguido de la adición de una cantidad catalítica de nitrito de sodio. La mezcla se dejó en agitación. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , y se filtró. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 4%/ CH_2Cl_2) dio el producto deseado (1,09 g, 27%). RMN de ^1H (CD_3COCD_3): δ 7,95 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 2,95 (m, 1H), 1,24 (d, 6H).

b) Preparación de 2-amino-5-isopropilfenol

A una disolución de 2-nitro-5-isopropilfenol (1 g, 6,4 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió Pd al 10%/C (100 mg). La mezcla se enjuagó con argón, después se burbujeó hidrógeno a través de la disolución durante 10 min., y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno a presión de balón durante la noche.

La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con metanol. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 5%/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (775 mg, 93%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 6,71-6,44 (m, 3H), 2,73 (m, 1H), 1,20 (d, 6H).

c) Preparación de N-[2-hidroxi-4-isopropilfenil]-N'-[3-trifluorometilfenil]urea

La N-[2-hidroxi-4-isopropilfenil]-N'-[3-trifluorometilfenil]urea se preparó a partir de 2-amino-5-isopropilfenol (75 mg, 0,50 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1 equiv./20 equiv.) y filtración (140 mg, 83%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,91 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 2,80 (m, 1H), 1,21 (d, 6H).

Ejemplo 126

Preparación de N-[2-hidroxi-3-naftil]-N'-[2,3-diclorofenil]urea

La N-[2-hidroxi-3-naftil]-N'-[2,3-diclorofenil]urea se preparó a partir de 3-amino-2-naftol (160 mg, 1,00 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1 equiv./20 equiv.) y filtración (285 mg, 82%). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 8,48 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,40-7,23 (m, 4H), 7,18 (d, 1H).

Ejemplo 127

Preparación de N-[2-[(2,3-diclorotien-5-il)sulfonilamino]fenil]-N'-(2-bromofenil)urea

a) Preparación de [2-[(2,3-diclorotien-5-il)sulfonilamino]anilina]

El compuesto del título se preparó utilizando cloruro de 2,3-diclorotiofen-5-sulfonilo (1 equiv.) según el método general C. El producto se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano 20/80 - cloruro de metileno:metanol 90/10) (1,25 g, 39%). EI-MS m/z 321 (M-H)⁺.

b) Preparación de N-[2-[(2,3-diclorotien-5-

il)sulfonilamino]fenil]-N'-(2-bromofenil)urea

El compuesto del título se preparó a partir de [2-[(2,3-diclorotien-5-il)]sulfonilaminoanilina] (1,25 g, 3,9 mmol) e isocianato de 2-(bromofenilo) (768 mg, 3,9 mmol) según el método general B. El producto se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano 30/70) (272 mg, 13%). EI-MS m/z 520 (M-H)⁻.

Ejemplo 128

10 Preparación de N-[2-[(3,5-bistrifluorometilfenil)-sulfonilamino]fenil]-N'-(2-bromofenil)urea

a) Preparación de [2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-sulfonilaminoanilina]

El compuesto del título se preparó utilizando cloruro de 3,5-(bistrifluorometil)fenilsulfonilo (1,28 g, 4,1 mmol) y o-fenilendiamina (441 mg, 4,1 mmol) según el método general C. El producto se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (cloruro de metileno:metanol 95/5) (611 mg, 39%). EI-MS m/z 383 (M-H)⁻.

20 b) Preparación de N-[2-[(3,5-bistrifluorometilfenil)sulfonilamino]fenil]-N'-(2-bromofenil)urea

El compuesto del título se preparó a partir de [2-(3,5-bistrifluorometilfenil)sulfonilaminoanilina] (591 mg, 1,5 mmol) e isocianato de 2-(bromofenilo) (305 mg, 1,5 mmol) según el método general B. El producto se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano 30/70) (10 mg, 1%). EI-MS m/z 580 (M-H)⁻.

Ejemplo 129

30 Preparación de N-[2-[(2-bencil)sulfonilamino]-(5-trifluorometil)fenil]-N'-(2-bromofenil)urea

a) Preparación de [(4-bencilsulfonilamino)-(3-nitro)-benzotrifluoruro]

Se mezcló 4-amino-3-nitrobenzotrifluoruro (1,0 g, 4,85 mmol) en DMF y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. Se añadió hidruro de sodio (175 mg, 7,28 mmol) a la mezcla fría, y se dejó mezclar durante diez minutos (se advirtió un color rojo oscuro). Se añadió cloruro de toluensulfonilo (925 mg,

4,85 mmol) (el color de la reacción cambió a amarillo), y la reacción se mezcló durante dieciseis horas a temperatura ambiente. La reacción se extinguió en NH_4Cl , y se extrajo con acetato de etilo:hexano (1:1). El producto se purificó
5 mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano 30/70) (878 mg, 52%). EI-MS m/z 359 $(\text{M}-\text{H})^-$.

b) Preparación de [(4-bencilsulfonilamino)-(3-amino)-benzotrifluoruro]

10 Se mezcló [(4-bencilsulfonilamino)-(3-nitro)-benzotrifluoruro] (230 mg, 0,64 mmol) en metanol, y se vertió en una botella Parr. Se añadió paladio sobre carbono (15 mg) bajo una corriente de argón. La mezcla de reacción se colocó sobre un agitador Parr (379,2 kPa) durante varias horas. La
15 mezcla de reacción se filtró a través de celite para dar el compuesto del título (210 mg, 99%). EI-MS m/z 329 $(\text{M}-\text{H})^-$.

c) Preparación de N-[2-[(2-bencil)sulfonilamino]-(5-trifluorometil)fenil]-N'-(2-bromofenil)urea

El compuesto del título se preparó a partir de [(4-bencilsulfonilamino)-(3-amino)-benzotrifluoruro] (210 mg,
20 0,64 mmol) e isocianato de 2-(bromofenilo) (126 mg, 0,64 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano 30/70)
25 (70 mg, 21%). EI-MS m/z 526 $(\text{M}-\text{H})^-$.

Ejemplo 130

Preparación de N-[2-[2-(3-nitrofenil)sulfonilamino]fenil]-N'-(2-bromofenil)urea

a) Preparación de [2-((3-nitrofenil)sulfonilamino)anilina]

30 El compuesto del título se preparó según el método general C, utilizando cloruro de 3-nitrobencensulfonilo (1 equiv.). El producto se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (cloruro de metileno:metanol 96/4) (1,07 g, 37%). EI-MS m/z 294 $(\text{M}+\text{H})^+$.

35 b) Preparación de N-[2-[(3-nitrofenil)sulfonilamino]fenil]-N'-(2-bromofenil)urea

El compuesto del título se preparó a partir de [2-(3-nitrofenil)sulfonilaminoanilina] (590 mg, 2,0 mmol) e

isocianato de 2-(bromofenilo) (398 mg, 2,0 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano 30/70) (400 mg, 40%). EI-MS m/z 489 (M-H)⁻.

Ejemplo 131

Preparación de N-[2-[2-(4-fenoxifenil)sulfonilamino]fenil]-N'-(2-bromofenil)urea

a) Preparación de [2-((4-fenoxifenil)sulfonilamino)anilina]

El compuesto del título se preparó según el método general C utilizando cloruro de 4-fenoxifenilsulfonilo (969 mg, 3,6 mmol) y o-fenilendiamina (300 mg, 2,77 mmol). La mezcla de reacción se repartió entre agua (200 ml) y tolueno:cloruro de metileno (1:3). La fase orgánica se recogió y se evaporó el cloruro de metileno, dejando el tolueno. Se añadió hexano y el producto precipitó de la disolución (317 mg, 34%). EI-MS m/z 341 (M+H)⁺.

b) Preparación de N-[2-[2-(4-fenoxifenil)sulfonilamino]fenil]-N'-(2-bromofenil)urea

El compuesto del título se preparó a partir de [2-(4-fenoxifenil)sulfonilaminoanilina] (276 mg, 0,8 mmol) e isocianato de 2-(bromofenilo) (161 mg, 0,8 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano 30/70) (240 mg, 55%). EI-MS m/z 536 (M-H)⁻.

Ejemplo 132

Preparación de N-[[2-(1S)-10-canforsulfonilamino]fenil]-N'-(2-bromofenil)urea

a) Preparación de 2-((1S)-10-canforsulfonilamino)anilina]

El compuesto del título se preparó según el método general C utilizando cloruro de (1S)(+)-10-canforsulfonilo (1,16 g, 4,6 mmol) y o-fenilendiamina (500 mg, 4,6 mmol). La mezcla de reacción se repartió entre agua (200 ml) y tolueno:cloruro de metileno (1:3). La fase orgánica se separó y se evaporó el cloruro de metileno, dejando el tolueno. Se añadió hexano y el producto precipitó de la disolución (130 mg, 9%). EI-MS m/z 323 (M+H)⁺.

b) Preparación de N-[[2-(1S)-10-canforsulfonilamino]fenil]-N'-(2-bromofenil)urea

El compuesto del título se preparó a partir de [2-(1S)-10-canforsulfonilamino]anilina] (130 mg, 0,4 mmol) e isocianato de 2-(bromofenilo) (80 mg, 0,4 mmol) según el procedimiento del método general B. El disolvente se evaporó y el producto se precipitó en cloruro de metileno:hexano (200 mg, 95%). EI-MS m/z 518 (M-H)⁻.

Ejemplo 133

10 Preparación de N-[[2-(1R)-10-canforsulfonilamino]fenil]-N'-(2-bromofenil)urea

a) Preparación de 2-((1R)-10-canforsulfonilamino)anilina]

El compuesto del título se preparó según el método general C utilizando cloruro de (1R)(-)-10-canforsulfonilo (1,16 g, 4,6 mmol) y o-fenilendiamina (500 mg, 4,6 mmol). La mezcla de reacción se repartió entre agua (200 ml) y tolueno:cloruro de metileno (1:3). La fase orgánica se separó y se evaporó el cloruro de metileno, dejando el tolueno. Se añadió hexano y el producto precipitó de la disolución (563 mg, 38%). EI-MS m/z 323 (M+H)⁺.

b) Preparación de N-[[2-(1R)-10-canforsulfonilamino]fenil]-N'-(2-bromofenil)urea

El compuesto del título se preparó a partir de [1-(1R)-10-canforsulfonilamino]anilina] (563 mg, 1,75 mmol) e isocianato de 2-(bromofenilo) (346 mg, 1,75 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano 30/70) (263 mg, 29%). EI-MS m/z 518 (M-H)⁻.

Ejemplo 134

30 Preparación de N-[[2-[2-(2-nitro-(4-trifluorometilfenil)-sulfonilamino]fenil]-N'-(2-bromofenil)urea

a) Preparación de [2-[(2-nitro)-(4-trifluorometilfenil)-sulfonilamino]anilina]

35 El compuesto del título se preparó según el método general C, utilizando cloruro de 2-nitro-4-(trifluorometil)-bencensulfonilo (1 equiv.). El producto se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice

(cloruro de metileno:metanol 96/4) (875 mg, 25%). EI-MS m/z 362 (M+H)⁺.

b) Preparación de N-[2-[2-(2-nitro-(4-trifluorometilfenil)-sulfonilamino)fenil]-N'-(2-bromofenil)urea

5 El compuesto del título se preparó a partir de [2-[(2-nitro)-(4-trifluorometilfenil)sulfonilamino)anilina] (740 mg, 2,1 mmol) e isocianato de 2-(bromofenilo) (406 mg, 2,1 mmol) según el método general B. El producto se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice
10 (acetato de etilo:hexano 30/70). El producto se purificó aún más mediante recristalización en acetato de etilo:hexano (320 mg, 28%). EI-MS m/z 557 (M-H)⁻.

Ejemplo 135

Preparación de N-(2-hidroxi-4-azidofenil)-N'-(2-yodofenil)-
15 urea

a) Preparación de N-(2-hidroxi-4-aminofenil)-N'-(2-yodofenil)urea

A una disolución de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-yodofenil)urea (220 mg, 0,55 mmol) en etanol (15 ml), se le
20 añadió cloruro de estaño (522 mg, 2,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 16 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se basificó hasta pH 8 con NaHCO₃ acuoso, y después se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos se
25 reunieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar el producto (180 mg, 89%). EI-MS m/z 370 (M+H)⁺.

b) Preparación de N-(2-hidroxi-4-azidofenil)-N'-(2-yodofenil)urea

30 La N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-yodofenil)urea (77 mg, 0,21 mmol) se añadió a HCl/H₂O (0,21 ml/0,42 ml), y se enfrió hasta 0°C. Se añadió nitrato de sodio (14,5 mg, 0,21 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió azida de sodio (14 mg,
35 0,21 mmol) a la mezcla de reacción, y se calentó hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se

reunieron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 5:1) dio el producto (20 mg, 24%). EI-MS m/z 396 (M+H)⁺.

Ejemplo 136

Preparación de N-(2-hidroxi-3-azidofenil)-N'-(2-bromofenil)-urea

a) Preparación de N-(2-hidroxi-3-aminofenil)-N'-(2-bromofenil)urea

A una disolución de N-(2-hidroxi-3-nitrofenil)-N'-(2-bromofenil)urea (300 mg, 0,85 mmol) en etanol (20 ml), se le añadió cloruro de estaño (958 mg, 4,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 16 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se basificó hasta pH 8 con NaHCO_3 acuoso, y después se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos se reunieron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar el producto (274 mg, 99%). EI-MS m/z 323 (M+H)⁺.

b) Preparación de N-(2-hidroxi-3-azidofenil)-N'-(2-bromofenil)urea

La N-(2-hidroxi-3-nitrofenil)-N'-(2-bromofenil)urea (274 mg, 0,85 mmol) se añadió a $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$ (0,85 ml/1,7 ml), y se enfrió hasta 0°C. Se añadió nitrato de sodio (58,6 mg, 0,85 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió azida de sodio (55 mg, 0,85 mmol) a la mezcla de reacción, y se calentó hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reunieron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 5:1) dio el producto (210 mg, 71%). EI-MS m/z 349 (M+H)⁺.

Ejemplo 137

Preparación de N-[2-hidroxi-3-cianofenil]-N'-[2-metoxifenil]-

urea

La N-[2-hidroxi-3-cianofenil]-N'-[2-metoxifenil]urea se preparó a partir de 2-amino-6-cianofenol (134 mg, 1,00 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1 equiv./20 equiv.) y filtración (230 mg, 81%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 8,06 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,49-7,35 (m, 2H), 7,05-6,87 (m, 3H), 3,95 (s, 3H).

Ejemplo 138

10 Preparación de N-[2-hidroxi-3-cianofenil]-N'-[3-trifluorometilfenil]urea

La N-[2-hidroxi-3-cianofenil]-N'-[3-trifluorometilfenil]urea se preparó a partir de 2-amino-6-cianofenol (134 mg, 1,00 mmol, ejemplo 83a) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1 equiv./20 equiv.) y filtración (280 mg, 87%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 8,10 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,55-7,25 (m, 3H), 7,01 (t, 1H).

Ejemplo 139

20 Preparación de N-[2-hidroxi-3-cianofenil]-N'-[2-fenilfenil]urea

La N-[2-hidroxi-3-cianofenil]-N'-[2-fenilfenil]urea se preparó a partir de 2-amino-6-cianofenol (134 mg, 1,00 mmol, ejemplo 83a) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1 equiv./20 equiv.) y filtración (270 mg, 82%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 7,81 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,56-7,15 (m, 9H), 6,91 (t, 1H).

Ejemplo 140

30 Preparación de N-[2-hidroxi-3-cianofenil]-N'-[2,3-diclorofenil]urea

La N-[2-hidroxi-3-cianofenil]-N'-[2,3-diclorofenil]urea se preparó a partir de 2-amino-6-cianofenol (134 mg, 1,00 mmol, ejemplo 83a) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1 equiv./20 equiv.) y filtración (300 mg, 84%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 8,11 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,33-

7,25 (m, 3H), 7,00 (t, 1H).

Ejemplo 141

Preparación de N-[2-hidroxi-4-isopropilfenil]-N'-[2,3-diclorofenil]urea

5 La N-[2-hidroxi-4-isopropilfenil]-N'-[2,3-dicloro-
fenil]urea se preparó a partir de 2-amino-5-isopropilfenol
(150 mg, 1,00 mmol, ejemplo 128a) según el procedimiento del
método general B. El producto se purificó mediante
precipitación en cloruro de metileno/hexano (1 equiv./20
10 equiv.) y filtración (285 mg, 84%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 8,05
(d, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 2,82 (m,
1H), 1,25 (d, 6H).

Ejemplo 142

15 Preparación de N-[2-hidroxi-4-isopropilfenil]-N'-[2-cloro-5-
trifluorometilfenil]urea

La N-[2-hidroxi-4-isopropilfenil]-N'-[2-cloro-5-
trifluorometilfenil]urea se preparó a partir de 2-amino-5-
isopropilfenol (150 mg, 1,00 mmol, ejemplo 128a) según el
procedimiento del método general B. El producto se purificó
20 mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1
equiv./20 equiv.) y filtración (275 mg, 82%). RMN de ^1H
(CD_3OD): δ 8,50 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,22 (d,
1H), 6,70 (m, 2H), 6,62 (dd, 1H), 2,76 (m, 1H), 1,16 (d, 6H).

Ejemplo 143

25 Preparación de N-[2-hidroxi-3-fenilfenil]-N'-[2,3-dicloro-
fenil]urea

a) Preparación de 2-nitro-6-fenilfenol

Se disolvió 2-fenilfenol (3,00 g, 17,6 mmol) en cloruro
de metileno (40 ml), seguido de la adición de nitrato de
30 sodio (1,65 g, 19,4 mmol). Entonces se llevó a cabo la
adición de ácido sulfúrico (25 ml/3 M), seguido de la adición
de una cantidad catalítica de nitrito de sodio. La mezcla se
dejó en agitación. Después de 24 horas, la mezcla de reacción
se diluyó con cloruro de metileno, y se extrajo con agua. La
35 capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , y se filtró. El disolvente
se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel
de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (900 g,

24%). RMN de ^1H (CD_3COCD_3): δ 8,19 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,22 (t, 1H).

b) Preparación de 2-amino-6-fenilfenol

A una disolución de 2-nitro-6-fenilfenol (900 mg, 4,2 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió Pd al 10%/C (100 mg). La mezcla se enjuagó con argón, después se burbujeó hidrógeno a través de la disolución durante 10 min., y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno a presión de balón durante la noche. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con metanol. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 5%/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (700 mg, 90%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 7,55-7,27 (m, 5H), 6,77-6,61 (m, 3H).

c) Preparación de N-[2-hidroxi-3-fenilfenil]-N'-[2,3-diclorofenil]urea

La N-[2-hidroxi-3-fenilfenil]-N'-[2,3-diclorofenil]urea se preparó a partir de 2-amino-6-fenilfenol (92,5 mg, 0,50 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1 equiv./20 equiv.) y filtración (150 mg, 81%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 8,06 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,40 (t, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,04-6,88 (m, 2H).

Ejemplo 144

Preparación de N-[2-hidroxi-5-nitrofenil]-N'-[2-metoxifenil]urea

La N-[2-hidroxi-5-nitrofenil]-N'-[2-metoxifenil]urea se preparó a partir de 2-amino-4-nitrofenol (154 mg, 1,00 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1 equiv./20 equiv.) y filtración (270 mg, 89%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 9,10 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,08-6,88 (m, 4H), 3,96 (s, 3H).

Ejemplo 145

Preparación de N-[2-hidroxi-5-nitrofenil]-N'-[3-trifluorometilfenil]urea

La N-[2-hidroxi-5-nitrofenil]-N'-[3-trifluorometil-

fenil]urea se preparó a partir de 2-amino-4-nitrofenol (154 mg, 1,00 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1 equiv./20 equiv.) y filtración (290 mg, 85%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 9,12 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,00 (d, 1H).

Ejemplo 146

Preparación de N-[2-hidroxi-5-nitrofenil]-N'-[2-fenilfenil]-urea

La N-[2-hidroxi-5-nitrofenil]-N'-[2-fenilfenil]urea se preparó a partir de 2-amino-4-nitrofenol (154 mg, 1,00 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1 equiv./20 equiv.) y filtración (285 mg, 81%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 8,09 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,58-7,20 (m, 9H), 6,95 (d, 1H).

Ejemplo 147

Preparación de N-[2-hidroxi-5-nitrofenil]-N'-[2,3-dicloro-fenil]urea

La N-[2-hidroxi-5-nitrofenil]-N'-[2,3-diclorofenil]urea se preparó a partir de 2-amino-4-nitrofenol (154 mg, 1,00 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1 equiv./20 equiv.) y filtración (290 mg, 85%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 9,11 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 6,95 (d, 1H).

Ejemplo 148

Preparación de N-[2-hidroxi-5-etilsulfonilfenil]-N'-[2,3-diclorofenil]urea

La N-[2-hidroxi-5-etilsulfonilfenil]-N'-[2,3-diclorofenil]urea se preparó a partir de 2-amino-4-(etilsulfonil)fenol (185 mg, 1,00 mmol) según el procedimiento del método general B. El producto se purificó mediante precipitación en cloruro de metileno/hexano (1 equiv./20 equiv.) y filtración (310 mg, 84%). RMN de ^1H (CD_3OD): δ 8,65 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 3,33 (q, 2H), 1,24 (t, 3H).

Los siguientes compuestos de fórmula (I) pueden prepararse según los ejemplos y esquemas descritos anteriormente:

Ejemplo 149: N-[2-(2-amino-(4-trifluorometil)fenil)-sulfonilamino]fenil]-N'-[2-bromofenil]urea, EI-MS m/z 527 (M-H)⁻.

Ejemplo 150: N-[2-(aminosulfonilfenil)-3-aminofenil]-N'-[2-bromofenil]urea, EI-MS m/z 426 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos de fórmula (I) pueden prepararse según los ejemplos y esquemas descritos anteriormente, o también pueden adquirirse en el mercado de fuentes muy conocidas. Por ejemplo, de Aldrich Chemical Company:

N-(2-hidroxí-4-nitrofenil)-N'-fenilurea

Por ejemplo, de the Alfred Bader Collection of Aldrich Chemical:

1-(2-carboxifenil)-3-(3-fluorofenil)urea

1-(2-carboxifenil)-3-(3-clorofenil)urea

Disponible en Gallard Schlesinger Company y/o the Sigma Aldrich Library of Rare Compounds:

1-(2-carboxifenil)-3-(4-clorofenil)urea

1-(p-anisil)-3-(2-carboxifenil)urea

Disponible en Gallard Schlisinger Company:

ácido 2-(3,4-diclorofenilcarbonildiimino)-4-trifluorometil-benzoico

ácido 2-(4-clorofenilcarbonildiimino)-4-trifluorometil-benzoico

N-fenil-N'-(2-carboxifenil)urea

De Maybridge Chemical Company, Cambridge, Reino Unido:

1,1'-(4-metil-2-fenilen)bis[3-tolil]tiourea

N-(5-cloro-2-hidroxí-4-nitrofenil)-N'-fenilurea

Los siguientes compuestos de fórmula (I) pueden prepararse según los ejemplos y esquemas descritos anteriormente, o como se indica en sus citas respectivas en Chemical Abstracts:

1-(m-anisil)-3-(2-carboxifenil)urea

1-(o-anisil)-3-(2-carboxifenil)urea

1-(2-carboxifenil)-3-(3,4-diclorofenil)urea

1-(2-carboxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)urea

MÉTODO DE TRATAMIENTO

Los compuestos de fórmula (I), (Ia), (II) y (III), o su sal farmacéuticamente aceptable, pueden utilizarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de cualquier estado de enfermedad en un ser humano, u otro mamífero, que esté exacerbado o causado por una producción excesiva o no regulada de la citoquina IL-8 por las células de dicho mamífero, tales como, aunque sin limitarse a monocitos y/o macrófagos, u otras quimioquinas que se unen al receptor α o β de IL-8, también denominado receptor de tipo I o de tipo II.

Para los fines de la presente, los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II) y (III) presentan todas las mismas dosificaciones, y las formulaciones de dosificación como las de la fórmula (I) se utilizan de modo intercambiable.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad mediada por una quimioquina, en la cual la quimioquina se une a un receptor α o β de IL-8, y dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable. En particular, las quimioquinas son IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ o NAP-2.

Los compuestos de fórmula (I) se administran en una cantidad suficiente para inhibir la función de la citoquina, en particular, IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ o NAP-2, de forma que se regulan biológicamente hasta disminuir a los niveles normales de la función fisiológica, o en algunos casos a niveles por debajo de los normales, de modo que mejora el estado de enfermedad. Los niveles anormales de IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ o NAP-2, por ejemplo en el contexto de la presente invención, los constituyen: (i) unos niveles de IL-8 libre mayores o iguales que 1 picogramo por ml; (ii) cualquier IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ o NAP-2 asociado a células que esté por encima de los niveles fisiológicos; o (iii) la presencia de

IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ o NAP-2 por encima de los niveles basales en células o tejidos en los cuales se producen IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ o NAP-2, respectivamente.

Existen muchos estados de enfermedad en los cuales está implicada una producción de IL-8 excesiva o no regulada, en la exacerbación y/o la causa de la enfermedad. Las enfermedades mediadas por quimioquinas incluyen psoriasis, dermatitis atópica, artritis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, enfermedad del intestino inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, accidentes cerebrovasculares, choque séptico, choque endotóxico, sepsis por gram negativos, síndrome del choque tóxico, lesiones renales y cardíacas por reperfusión, glomerulonefritis, trombosis, reacción del receptor frente al injerto, enfermedad de Alzheimer, rechazo a aloinjertos, malaria, reestenosis, angiogénesis o liberación no deseada de células pluripotenciales hematopoyéticas.

Estas enfermedades se caracterizan principalmente por una infiltración masiva de neutrófilos, una infiltración de células T, o un crecimiento neovascular, y están asociadas con una producción aumentada de IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ o NAP-2, que es responsable de la quimiotaxis de los neutrófilos hacia el sitio de inflamación, o del crecimiento direccional de células endoteliales. Por contraste con otras citoquinas inflamatorias (IL-1, TNF e IL-6), IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ o NAP-2 poseen la propiedad exclusiva de estimular la quimiotaxis de los neutrófilos, la liberación de enzimas que incluye, aunque no se limita a la liberación de elastasa, así como la producción y activación de superóxido. Las α -quimioquinas, pero en particular GRO α , GRO β , GRO γ o NAP-2, que actúan a través del receptor de IL-8 de tipo I o II, pueden estimular la neovascularización de tumores mediante la estimulación del crecimiento direccional de células endoteliales. Por tanto, la inhibición de la activación o quimiotaxis inducidas por IL-8 puede conducir a una reducción directa de la infiltración de neutrófilos.

Los compuestos de fórmula (I) se administran en una cantidad suficiente para inhibir la unión de IL-8 a los receptores alfa o beta de IL-8, uniéndose a estos receptores, como se pone de manifiesto por una reducción de la activación y quimiotaxis de los neutrófilos. El descubrimiento de que los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de la unión de IL-8 se basa en los efectos de los compuestos de fórmula (I) en ensayos de unión a receptores *in vitro*, que se describen en la presente. Se ha demostrado que los compuestos de fórmula (I) son inhibidores duales de los receptores de IL-8 de tipo I y de tipo II recombinantes. Preferiblemente, los compuestos son inhibidores de un solo receptor, preferiblemente el de tipo II.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "enfermedad o estado de enfermedad mediado por IL-8" hace referencia a todos y cualesquiera estados de enfermedad en los cuales IL-8, $\text{GRO}\alpha$, $\text{GRO}\beta$, $\text{GRO}\gamma$ o NAP-2 desempeñan un papel, a través de la producción de los mismos IL-8, $\text{GRO}\alpha$, $\text{GRO}\beta$, $\text{GRO}\gamma$ o NAP-2, o porque IL-8, $\text{GRO}\alpha$, $\text{GRO}\beta$, $\text{GRO}\gamma$ o NAP-2 provocan la liberación de otra monoquina, tal como, pero sin limitarse a IL-1, IL-6 o TNF. Por tanto, un estado de enfermedad en el cual, por ejemplo, IL-1 es un componente principal, y cuya producción o acción se exacerba o se segrega en respuesta a IL-8, se consideraría un estado de enfermedad mediado por IL-8.

Las enfermedades para las cuales los presentes compuestos resultan útiles incluyen psoriasis, dermatitis atópica, artritis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, enfermedad del intestino inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, accidentes cerebrovasculares, choque séptico, choque endotóxico, sepsis por gram negativos, síndrome del choque tóxico, lesiones por reperfusión renales y cardíacas, glomerulonefritis, trombosis, reacción del receptor frente al injerto, enfermedad de Alzheimer, rechazo a aloinjertos, malaria, reestenosis, angiogénesis, aterosclerosis, osteoporosis, gingivitis o liberación no

deseada de células pluripotenciales hematopoyéticas.

Los presentes compuestos también resultan útiles para el tratamiento de enfermedades provocadas por virus respiratorios, incluyendo pero sin limitarse a rinovirus y virus de la gripe, herpesvirus, que incluyen pero sin limitarse a virus del herpes simplex I y II, y virus de la hepatitis, que incluyen pero sin limitarse al virus de la hepatitis B y de la hepatitis C.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "enfermedad o estado de enfermedad mediado por quimioquinas" hace referencia a todos y cualesquiera estados de enfermedad, en los cuales una quimioquina que se une al receptor α o β de IL-8 desempeña un papel, tal como, pero sin limitarse a IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ o NAP-2. Estos incluirían un estado de enfermedad en el que IL-8 desempeña un papel, a través de la producción de la misma IL-8, o porque IL-8 provoca la liberación de otra monoquina, tal como, pero sin limitarse a IL-1, IL-6 o TNF. Por tanto, un estado de enfermedad en el cual, por ejemplo, IL-1 es un componente principal, y cuya producción o acción se exacerba o se segrega en respuesta a IL-8, se consideraría un estado de enfermedad mediado por IL-8.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "citoquina" hace referencia a cualquier polipéptido segregado que afecta a las funciones de las células, y es una molécula que modula las interacciones entre células en la respuesta inmunológica, inflamatoria o hematopoyética. Una citoquina incluye, pero no se limita a monoquinas y linfoquinas, independientemente de las células que las producen. Por ejemplo, una monoquina en general se indica que es producida y segregada por una célula mononuclear, tal como un macrófago y/o un monocito. Sin embargo, muchas otras células también pueden producir monoquinas, tales como las células asesinas naturales, fibroblastos, basófilos, neutrófilos, células endoteliales, astrocitos cerebrales, células estromáticas de la médula ósea, queratinocitos epiderales y linfocitos B. En general se indica que las linfoquinas son producidas por

células de linfocitos. Los ejemplos de citoquinas incluyen, pero no se limitan a interleuquina-1 (IL-1), interleuquina-6 (IL-6), interleuquina-8 (IL-8), factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) y factor de necrosis tumoral-beta (TNF- β).

5 Tal como se utiliza en la presente, la expresión "quimioquina" hace referencia a cualquier polipéptido segregado que afecta a las funciones de las células, y es una molécula que modula las interacciones entre células en la respuesta inmunológica, inflamatoria o hematopoyética,
10 similar a la expresión "citoquina" anterior. Una quimioquina se segrega principalmente a través de las transmembranas celulares, y produce la quimiotaxis y activación de glóbulos blancos específicos y leucocitos, neutrófilos, monocitos, macrófagos, células T, células B, células endoteliales y
15 células del músculo liso. Los ejemplos de quimioquinas incluyen, pero no se limitan a IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2, IP-10, MIP-1 α , MIP- β , PF2 y MCP 1, 2 y 3.

Con el fin de utilizar en terapia un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable,
20 normalmente se formula en una composición farmacéutica según la práctica farmacéutica convencional. Esta invención, por tanto, también trata de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz, no tóxica, de un compuesto de fórmula (I) y un vehículo o diluyente farmacéuticamente
25 aceptable.

Los compuestos de fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas que los incorporan, pueden administrarse de modo conveniente mediante cualquiera de las vías que se
30 utilizan de forma convencional para la administración de fármacos, por ejemplo por vía oral, tópica, parenteral o mediante inhalación. Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse en formas de dosificación convencionales, preparadas combinando un compuesto de fórmula (I) con
35 vehículos farmacéuticos convencionales, según procedimientos convencionales. Los compuestos de fórmula (I) también pueden administrarse en dosificaciones convencionales junto con un

segundo compuesto terapéuticamente activo conocido. Estos procedimientos pueden implicar mezclar, granular y comprimir o disolver los ingredientes como resulte apropiado para la preparación deseada. Se apreciará que la forma y el carácter del vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable vienen dictados por la cantidad de principio activo con el que están combinados, la vía de administración y otras variables muy conocidas. El vehículo(s) debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación, y no debe resultar perjudicial al receptor de la misma.

El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido o un líquido. Los ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, arcilla blanca, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Los ejemplos de vehículos líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, agua y similares. De forma parecida, el vehículo o diluyente puede incluir un material retardante muy conocido en la técnica, como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, por sí solos o con una cera.

Puede emplearse una amplia gama de formas farmacéuticas. Así, si se utiliza un vehículo sólido, la preparación puede formarse en comprimidos, puede colocarse en polvo dentro de una cápsula de gelatina dura, o estar en forma de gránulos o en forma de un trocisco o pastilla. La cantidad de vehículo sólido variará con amplitud, pero preferiblemente será desde aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Cuando se utiliza un vehículo líquido, la preparación se encontrará en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, líquido inyectable estéril tal como una ampolla o una suspensión líquida no acuosa.

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse por vía tópica, es decir mediante una administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto de fórmula (I) de modo externo a la epidermis o la cavidad bucal, y la instilación de dicho compuesto al oído, ojo y nariz, de forma que el compuesto no penetra

significativamente en la corriente sanguínea. Por contraste, la administración sistémica hace referencia a la administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

- 5 Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas, adecuadas para la penetración a través de la piel hasta el sitio de la inflamación, tal como linimentos, lociones, cremas, ungüentos o pastas, y gotas adecuadas para la
10 administración al ojo, oído o nariz. El principio activo puede comprender, para la administración tópica, desde 0,001% a 10% p/p, por ejemplo desde 1% a 2% en peso de la formulación. Sin embargo, puede comprender tanto como 10% p/p, pero preferiblemente comprenderá menos de 5% p/p, más
15 preferiblemente desde 0,1% a 1% p/p de la formulación.

- Las lociones según la presente invención incluyen las que resultan adecuadas para la aplicación a la piel o el ojo. Una loción ocular puede comprender una disolución acuosa estéril, que contenga opcionalmente un bactericida, y puede
20 prepararse mediante métodos similares a los que se utilizan para la preparación de gotas. Las lociones o linimentos para la aplicación a la piel también pueden incluir un agente para acelerar el secado y para refrescar la piel, tal como un alcohol o acetona, y/o un humectante como glicerol o un
25 aceite como aceite de ricino o aceite de cacahuete.

- Las cremas, ungüentos o pastas según la presente invención son formulaciones semisólidas del principio activo para la aplicación externa. Pueden prepararse mezclando el principio activo en forma finamente dividida o en polvo, por
30 sí solo o en disolución o suspensión en un fluido acuoso o no acuoso, con la ayuda de maquinaria adecuada, con una base grasienta o no grasienta. La base puede comprender hidrocarburos tales como parafina, glicerol, cera de abejas o jabón metálico duros, blandos o líquidos; un mucílago; un
35 aceite de origen natural como aceite de almendras, maíz, cacahuete, ricino u oliva; lanolina anhidra o sus derivados, o un ácido graso como ácido esteárico u oleico, junto con un alcohol como propilenglicol o un macrogel. La formulación

puede incorporar cualquier agente tensioactivo adecuado, tal como un tensioactivo aniónico, catiónico o no iónico, como un éster de sorbitán o su derivado de polioxietileno. También pueden incluirse agentes suspensores tales como gomas naturales, derivados de celulosa o agentes inorgánicos, como sílices silíceas, y otros ingredientes como lanolina.

Las gotas según la presente invención pueden comprender soluciones o suspensiones acuosas u oleosas estériles, y pueden prepararse disolviendo el principio activo en una disolución acuosa adecuada de un agente bactericida y/o fungicida y/o cualquier otro conservante adecuado, y preferiblemente incluyen un agente tensioactivo. La disolución resultante puede entonces aclararse mediante filtración, trasladarse a un recipiente adecuado que entonces se sella y se esteriliza mediante autoclave o manteniéndolo a 98-100°C durante media hora. Como alternativa, la disolución puede esterilizarse mediante filtración y trasladarse al recipiente mediante una técnica aséptica. Los ejemplos de agentes bactericidas y fungicidas adecuados para la inclusión en las gotas son nitrato o acetato fenilmercúrico (0,002%), cloruro de benzalconio (0,01%) y acetato de clorhexidina (0,01%). Los disolventes adecuados para la preparación de una disolución oleosa incluyen glicerol, alcohol diluido y propilenglicol.

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse por vía parenteral, es decir mediante administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, intranasal, intrarrectal, intravaginal o intraperitoneal. En general se prefieren las formas subcutáneas e intramusculares de la administración parenteral. Las formas de dosificación apropiadas para dicha administración pueden prepararse mediante técnicas convencionales. Los compuestos de fórmula (I) también pueden administrarse mediante inhalación, es decir, mediante administración por inhalación intranasal y oral. Las formas de dosificación apropiadas para dicha administración, como una formulación en aerosol o un inhalador de dosis dosificada, pueden prepararse mediante técnicas convencionales.

Para todos los métodos de uso descritos en la presente para los compuestos de fórmula (I), el régimen de dosificación oral diario será preferiblemente desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación parenteral diario será preferiblemente desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópico diario será preferiblemente desde 0,1 mg a 150 mg, administrados de una a cuatro, preferiblemente de dos a tres veces diarias. El régimen de dosificación de inhalación diario será preferiblemente desde aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg diarios. Un experto en la técnica también comprenderá que la cantidad y el espaciamiento de las dosificaciones individuales óptimos de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, serán determinados por la naturaleza y grado del trastorno que se está tratando, la forma, vía y sitio de administración, y el paciente concreto que se está tratando, y que estos óptimos pueden determinarse mediante técnicas convencionales. Un experto en la técnica también apreciará que el desarrollo del tratamiento óptimo, es decir, el número de dosis de un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable que se administran al día durante un número definido de días, puede ser determinado por un experto en la técnica, utilizando ensayos de determinación del desarrollo del tratamiento convencionales.

La invención será ahora descrita haciendo referencia a los siguientes ejemplos biológicos, que son sólo ilustrativos y no deben considerarse una limitación del alcance de la presente invención.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Se determinaron los efectos inhibitorios de las quimioquinas IL-8 y GRO- α de los compuestos de la presente invención mediante el siguiente ensayo *in vitro*:

35 Ensayos de unión a receptor:

Se obtuvo [125 I]IL-8 (humana recombinante) de Amersham Corp., Arlington Heights, IL, con una actividad específica de 2000 Ci/mmol. La GRO- α se obtuvo en NEN-New England Nuclear.

Todos los demás compuestos químicos tenían grado analítico. Se expresaron individualmente unos elevados niveles de receptores de IL-8 de tipo α y β humanos recombinantes, en células de ovario de hámster chino como se ha descrito previamente (Holmes et al., *Science*, **1991**, 253, 1278). Las membranas de ovarios de hámster chino se homogeneizaron según un protocolo previamente descrito (Haour et al., *J. Biol. Chem.*, 249, pp. 2195-2205 (1974)), excepto que el tampón de homogeneización se cambió por Tris-HCl 10 mM, MgSO₄ 1 mM, EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) 0,5 mM, PMSF (fluoruro de α -toluensulfonilo) 1 mM, 0,5 mg/l de leupeptina, pH 7,5. La concentración de proteínas de membrana se determinó utilizando un kit de microensayo Pierce Co., utilizando albúmina de suero bovina como patrón. Todos los ensayos se llevaron a cabo en formato de microplaca de 96 pocillos. Cada mezcla de reacción contenía ¹²⁵I IL-8 (0,25 nM) o ¹²⁵I GRO- α , y 0,5 μ g/ml de membranas IL-8R α o 1,0 μ g/ml de membranas IL-8R β en bis-trispropano 20 mM, y tampones Tris-HCl 0,4 mM, pH 8,0, que contenían MgSO₄ 1,2 mM, EDTA 0,2 mM, NaCl 25 mM y CHAPS al 0,03%. Además se añadió el fármaco o el compuesto de interés, que antes se había disuelto en DMSO para alcanzar una concentración final entre 0,01 nM y 100 μ M. El ensayo se inició mediante la adición de ¹²⁵I-IL-8. Después de una hora a temperatura ambiente, se recogió la placa con un recolector de células Tomtec y se trasladó a un filtro de fibra de vidrio bloqueado con polietilenimina al 1%/BSA al 0,5%, y se lavó tres veces con NaCl 25 mM, Tris-HCl 10 mM, MgSO₄ 1 mM, EDTA 0,5 mM, CHAPS al 0,03%, pH 7,4. El filtro entonces se secó y se contó sobre un contador de centelleo líquido Betaplate. El R α de IL-8 recombinante, o de tipo I, también se denomina en la presente receptor no permisivo, y el R β de IL-8 recombinante, o de tipo II, también se denomina en la presente receptor permisivo.

Todos los compuestos de fórmula (I) o (II) ejemplificados en la presente en la sección de química sintética, desde el ejemplo 1 al 150, más los compuestos que habían sido adquiridos, mostraron una CI₅₀ desde

aproximadamente 45 a aproximadamente $<1 \mu\text{g/ml}$, en los modelos permisivos para la inhibición del receptor de IL-8. También se descubrió que todos estos compuestos eran inhibidores de la unión de $\text{GRO-}\alpha$ a aproximadamente el mismo nivel. Se descubrió que el compuesto 1-(2-carboxifenil)-3-(4-cloro-2-metilfenil)urea era activo a aproximadamente $75 \mu\text{g/ml}$.

Se descubrió que los siguientes compuestos, ensayados en general a niveles de hasta $45 \mu\text{g/ml}$, no demostraban niveles de antagonismo del receptor IL-8, dentro de los criterios expuestos con anterioridad a los niveles de dosificación ensayados. Estos compuestos son:

- 1-(4-cloro-alfa, alfa, alfa-trifluoro-3-tolil)-3-[2-(4-clorofenil)tio]-5-clorofenilurea
- 1-(6-cloro-alfa, alfa, alfa-trifluoro-3-tolil)-3-[2-(4-clorofenoxi)-5-clorofenil]urea
- 1-(2-mercaptofenil)-3-fenil-2-tiourea
- 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-2-tiourea
- 3,3'-(carbonotioildiimino)bis[ácido 4-hidroxibenzoico]
- 1-(2-tolil)-3-(3-cloro-6-hidroxifenil)-2-tiourea
- 1-[(2-hidroxi-4-aminofenil)]-(3-fenil)-urea
- N-(2-carboxi-4-trifluorometilfenil)-N'-(3-clorofenil)urea
- N-(2-carboxifenil)-N'-(2,5-diclorofenil)urea
- N-(2-carboxifenil)-3-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)urea
- ácido 2-[2-[3-(4-bromofenil)ureido]-4-trifluorometilfenoxi]-benzoico
- ácido 2-[2-[3-(4-clorofenil)ureido]fenoxi]benzoico
- ácido 2-[2-[3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)ureido]-fenoxi]benzoico
- N-(2-hidroxifenil)-N'-fenilurea
- N-[2-hidroxi-5-(metoxicarbonil)fenil]-N'-fenilurea
- N-[4-carboxi-2-hidroxifenil]-N'-fenilurea
- N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(4-nitrofenil)urea
- 1-(2-carboxifenil)-3-(2,6-xilil)urea
- 1-(6-carboxi-2,4-diclorofenil)-3-(2,4,6-triclorofenil)urea
- 1-(2-carboxifenil)-3-(2,5-dimetoxifenil)urea
- 1-(2-carboxifenil)-3-(2-metilfenil)urea
- 1-[(2-hidroxifenil)-3-(2-metil)-5-nitrofenil]urea

- 1-(2,5-diclorofenil)-3-(2-hidroxi-4-nitrofenil)urea
1-(2-carboxifenil)-3-(4-cloro-2-metilfenil)urea
N-(2-fenilsulfonilaminofenil)-N'-fenilurea
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(4-etoxycarbonilfenil)urea
5 N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-etoxycarbonilfenil)urea
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(3-etoxycarbonilfenil)urea
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(4-fenilfenil)urea
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(4-fenoxifenil)urea
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(4-propilfenil)urea
10 N-(4-trifluorometil-2-(4-nitrobencensulfonil) amino]-N'-
fenilurea
N-(3-carboxifenil)-N'-2-hidroxi-4-nitrofenil)urea
N-(4-trifluorometil-2-(metilsulfonil) amino]-N'-fenilurea
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-(isopropil) fenil)urea
15 N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2,6-dimetilfenil)urea
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-fluoro-5-nitrofenil)urea
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-cloro-5-
trifluorometilfenil)urea
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-metoxi-4-nitrofenil)urea
20 N-(2-hidroxi-1-naftil)-N'-(2-fenilfenil)urea
N-(2-hidroxi-5-etilsulfonilfenil)-N'-(2-bromofenil)urea
N-(2-hidroxi-3,4-diclorofenil)-N'-(4-fenilfenil)urea
N-(2-hidroxi-3-naftil)-N'-(2-metoxifenil)urea
N-(2-hidroxi-3-naftil)-N'-(2-fenilfenil)urea
25 N-(2-hidroxi-3-naftil)-N'-(4-metoxifenil)urea
N-(2-hidroxi-3-naftil)-N'-(3-trifluorometilfenil)urea
N-(2-hidroxi-3-naftil)-N'-(4-fenilfenil)urea
N-[2-(2-carboxifenilsulfonilamino) fenil]-N'-(2-
bromofenil)urea
30 N-(2-hidroxi-3-fenilfenil)-N'-(2-metoxifenil)urea
N-(2-hidroxi-3-fenilfenil)-N'-(4-metoxifenil)urea
N-(2-hidroxi-3-fenilfenil)-N'-(3-trifluorometilfenil)urea
N-(2-hidroxi-3-fenilfenil)-N'-(2-fenilfenil)urea
N-(2-hidroxi-3-fenilfenil)-N'-(4-fenilfenil)urea
35 N-[2-[(2,5-diclorotien-3-il) sulfonilamino] fenil]-N'-(2-
bromofenil)urea
N-(2-hidroxi-3,4-diclorofenil)-N'-(2,4-dimetoxifenil)urea
N-(2-hidroxi-3,4-diclorofenil)-N'-(2-cloro-5-

133

- trifluorometilfenil)urea
N-(2-hidroxi-3-naftil)-N'-(2,4-dimetoxifenil)urea
N-(2-hidroxi-3-naftil)-N'-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)urea
N-(2-hidroxi-3-fenilfenil)-N'-(2,4-dimetoxifenil)urea
5 N-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-N'-(2,4-dimetoxifenil)urea
N-(2-hidroxi-3-fenilfenil)-N'-(2-cloro-5-
trifluorometilfenil)urea
N-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-N'-(2,4-dimetoxifenil)urea
N-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-N'-(2-cloro-5-
10 trifluorometilfenil)urea
N-(2-hidroxi-3-cianofenil)-N'-(4-metoxifenil)urea
N-(2-hidroxi-3-cianofenil)-N'-(4-fenilfenil)urea
N-(2-hidroxi-3-cianofenil)-N'-(2,4-dimetoxifenil)urea
N-(2-hidroxi-3-cianofenil)-N'-(2-cloro-5-
15 trifluorometilfenil)urea
N-(2-hidroxi-5-fenilfenil)-N'-(2-metoxifenil)urea
N-(2-hidroxi-5-fenilfenil)-N'-(4-metoxifenil)urea
N-(2-hidroxi-5-fenilfenil)-N'-(3-trifluorometilfenil)urea
N-(2-hidroxi-5-fenilfenil)-N'-(2-fenilfenil)urea
20 N-(2-hidroxi-5-fenilfenil)-N'-(4-fenilfenil)urea
N-(2-hidroxi-5-fenilfenil)-N'-(2,3-diclorofenil)urea
N-(2-hidroxi-5-fenilfenil)-N'-(2,4-dimetoxifenil)urea
N-(2-hidroxi-5-fenilfenil)-N'-(2-cloro-5-
trifluorometilfenil)urea
25 N-(2-hidroxi-5-etilsulfonilfenil)-N'-(4-metoxifenil)urea
N-(2-hidroxi-5-etilsulfonilfenil)-N'-(3-
trifluorometilfenil)urea
N-(2-hidroxi-5-etilsulfonilfenil)-N'-(2-fenilfenil)urea
N-(2-hidroxi-5-etilsulfonilfenil)-N'-(4-fenilfenil)urea
30 N-(2-hidroxi-5-etilsulfonilfenil)-N'-(2,4-dimetoxifenil)urea
N-(2-hidroxi-5-etilsulfonilfenil)-N'-(2-cloro-5-
trifluorometilfenil)urea
N-[2-hidroxi-3,4-diclorofenil]-N'-[2,4-dimetoxifenil]urea
N-[2-hidroxi-3,4-diclorofenil]-N'-[2-cloro-5-
35 trifluorometilfenil]urea
N-[2-hidroxi-3-naftil]-N'-[3-trifluorometilfenil]urea

Ensayo de quimiotaxis:

Se determinaron las propiedades inhibitorias *in vitro*

de estos compuestos, mediante el ensayo de quimiotaxis de neutrófilos tal como se describe en Current Protocols in Immunology, volumen I, suplemento 1, unidad 6.12.3, cuya descripción se incorpora a la presente como referencia en su totalidad. Se aislaron los neutrófilos a partir de sangre humana, tal como se describe en Current Protocols in Immunology, volumen I, suplemento 1, unidad 7.23.1, cuya descripción se incorpora a la presente como referencia en su totalidad. Los quimioatrayentes IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2 se colocaron en la cámara inferior de una cámara de 48 multipocillos (Neuro Probe, Cabin John, MD) a una concentración entre 0,1 y 100 nM. Las dos cámaras estaban separadas por un filtro de policarbonato de 5 μ m. Cuando se ensayaron los compuestos de esta invención, se mezclaron con las células (0,001-1000 nM) justo antes de la adición de las células a la cámara superior. Se dejó en incubación entre aproximadamente 45 y 90 min a aproximadamente 37°C, en un incubador humidificado con CO₂ al 5%. Al final del periodo de incubación, se retiró la membrana de policarbonato y se lavó la parte superior, y la membrana entonces se tiñó utilizando el protocolo de tinción Diff Quick (Baxter Products, McGraw Park, IL, EEUU). Las células que habían presentado quimiotaxis hacia la quimioquina se contaron de forma visual utilizando un microscopio. En general, se contaron cuatro campos para cada muestra, y se realizó una media de estos números para obtener el número medio de células que habían migrado. Cada muestra se ensayó por triplicado, y cada compuesto se repitió al menos cuatro veces. A ciertas células (células de control positivo) no se les añadió compuesto, y estas células representan la máxima respuesta quimiotáctica de las células. En el caso en el que se deseaba un control negativo (sin estímulo), no se añadió quimioquina a la cámara inferior. La diferencia entre el control positivo y el control negativo representa la actividad quimiotáctica de las células.

Ensayo de liberación de elastasa:

Se ensayaron los compuestos de esta invención para determinar su capacidad para evitar la liberación de elastasa

de neutrófilos humanos. Los neutrófilos se aislaron de sangre humana, tal como se describe en Current Protocols in Immunology, volumen I, suplemento 1, unidad 7.23.1. Se colocaron PMN $0,88 \times 10^6$ células suspendidas en disolución de Ringer (NaCl 118, KCl 4,56, NaHCO_3 25, KH_2PO_4 1,03, glucosa 11,1, HEPES 5 mM, pH 7,4) en cada pocilla de una placa de 96 pocillos, en un volumen de 50 ul. A esta placa se le añadió el compuesto de ensayo (0,001-1000 nM) en un volumen de 50 ul. Se dejó que estas células se calentasen (37°C , CO_2 al 5%, RH al 95%) durante 5 minutos antes de añadir IL-8, $\text{GRO}\alpha$, $\text{GRO}\beta$, $\text{GRO}\gamma$ o NAP-2 a una concentración final de 0,01-1000 nM. Se dejó que la reacción se desarrollase durante 45 minutos, antes de centrifugar la placa de 96 pocillos (800 x g, 5 min) y se retiraron 100 ul de sobrenadante. Este sobrenadante se añadió a una segunda placa de 96 pocillos, seguido de un sustrato de elastasa artificial (MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC, Nova Biochem, La Jolla, CA) hasta una concentración final de 6 ug/ml, disuelta en disolución salina tamponada con fosfato. Inmediatamente, la placa se colocó en un lector de placas de 96 pocillos fluorescente (Cytofluor 2350, Millipore, Bedford, MA), y se recogieron los datos a intervalos de 3 min, según el método de Nakajima et al., J. Biol. Chem., 254, 4027 (1979). La cantidad de elastasa liberada de los PMN se calculó midiendo la proporción de degradación de MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC.

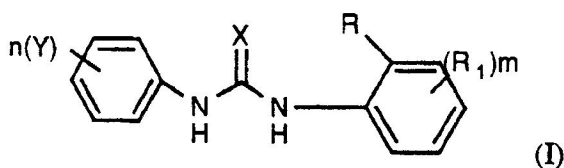
La anterior descripción describe por entero la invención, incluyendo sus realizaciones preferidas. Las modificaciones y mejoras de las realizaciones descritas específicamente en la presente se encuentran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Sin más complicación, se cree que un experto en la técnica, utilizando la anterior descripción, puede utilizar la presente invención en su grado más completo. Por tanto, los ejemplos en la presente deben considerarse como simplemente ilustrativos, y no como una limitación del alcance de la presente invención en modo alguno. Las realizaciones de la invención en las cuales se reivindica una propiedad exclusiva

se definen como sigue.

132

REIVINDICACIONES

1.- Un método para tratar un estado de enfermedad mediado por quimioquinas, seleccionado del grupo que consiste en malaria, reestenosis, angiogénesis, aterosclerosis, osteoporosis, gingivitis, liberación no deseada de células pluripotenciales hematopoyéticas y enfermedades provocadas por virus respiratorios, herpesvirus y virus de la hepatitis, que incluyen pero sin limitarse al virus de la hepatitis B y de la hepatitis C, en las cuales la quimioquina se une al receptor de IL-8 α o β en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula:



en la cual

X es oxígeno o azufre;

R es cualquier resto funcional que tiene un hidrógeno ionizable y un pKa de 10 o menos;

R₁ se selecciona independientemente entre hidrógeno; halógeno; nitro; ciano; alquilo C₁₋₁₀ halosustituido; alquilo C₁₋₁₀; alquenilo C₂₋₁₀; alcoxi C₁₋₁₀; alcoxi C₁₋₁₀ halosustituido; azida; S(O)_tR₄; hidroxilo; hidroxialquilo C₁₋₄; arilo; alquil(C₁₋₄)arilo; ariloxi; alquilo(C₁₋₄)arilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; alquilo C₁₋₄ heterocíclico, heterocíclico; alquilo(C₁₋₄)heteroarilo; alquenil(C₂₋₁₀)arilo; alquenil(C₂₋₁₀)heteroarilo; alquenilo C₂₋₁₀ heterocíclico; NR₄R₅; alquenilo C₂₋₁₀-C(O)NR₄R₅; C(O)NR₄R₅; C(O)NR₄R₁₀; S(O)₃H; S(O)₃R₈; alquilo C₁₋₁₀-C(O)R₁₁; alquenilo C₂₋₁₀-C(O)R₁₁; alquenilo C₂₋₁₀-C(O)OR₁₁; C(O)R₁₁; C(O)OR₁₂; OC(O)R₁₁; NR₄C(O)R₁₁; o dos restos R₁ juntos pueden formar O-(CH₂)₅O- o un anillo insaturado de 5 a 6 eslabones;

t es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;

s es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;

R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido,

alquil(C₁₋₄)arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo
opcionalmente sustituido, alquil(C₁₋₄)heteroarilo
opcionalmente sustituido, o alquilo C₁₋₄ heterocíclico,
heterocíclico, o R₄ y R₅ junto con el nitrógeno al que están
5 unidos forman un anillo de 5 a 7 eslabones que puede
comprender opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre
O/N/S;

Y se selecciona independientemente entre hidrógeno; halógeno;
nitro; ciano; alquilo C₁₋₁₀ halosustituido; alquilo C₁₋₁₀;
10 alquenilo C₂₋₁₀; alcoxi C₁₋₁₀; alcoxi C₁₋₁₀ halosustituido;
azida; S(O)_tR₄; hidroxil; hidroxialquilo C₁₋₄; arilo; alquil(C₁₋₄)
arilo; ariloxi; alquilo(C₁₋₄)arilo; heteroarilo;
heteroarilalquilo; alquilo(C₁₋₄)heteroarilo; alquilo C₁₋₄
heterocíclico, heterocíclico; alquenil(C₂₋₁₀)arilo;
15 alquenil(C₂₋₁₀)heteroarilo; alquenilo C₂₋₁₀ heterocíclico;
NR₄R₅; alquenilo C₂₋₁₀-C(O)NR₄R₅; C(O)NR₄R₅; C(O)NR₄R₁₀; S(O)₃H;
S(O)₃R₈; alquilo C₁₋₁₀-C(O)R₁₁; alquenilo C₂₋₁₀-C(O)R₁₁; alquenilo
C₂₋₁₀-C(O)OR₁₁; C(O)R₁₁; C(O)OR₁₂; OC(O)R₁₁; NR₄C(O)R₁₁; o dos
restos Y juntos pueden formar O-(CH₂)_sO- o un anillo
20 insaturado de 5 a 6 eslabones;

n es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;

m es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;

R₈ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R₁₀ es alquilo C₁₋₁₀-C(O)₂R₈;

25 R₁₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo opcionalmente sustituido,
alquil(C₁₋₄)arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo
opcionalmente sustituido, alquil(C₁₋₄)heteroarilo
opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente
sustituido, o alquilo C₁₋₄ heterocíclico opcionalmente
30 sustituido;

R₁₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, arilo opcionalmente sustituido
o arilalquilo opcionalmente sustituido;
o su sal farmacéuticamente aceptable.

2.- El método según la reivindicación 1, en el cual el
35 hidrógeno ionizable tiene un pKa de 3 a 10.

3.- El método según la reivindicación 2, en el cual R
es hidroxil, ácido carboxílico, tiol, -SR₂-OR₂, -NH-C(O)R_a, -
C(O)NR₆R₇, -NHS(O)₂R_b, -S(O)₂NHR_c, NHC(X)NHR_b, o tetrazolilo;

en el cual R_2 es un resto arilo, heteroarilo o heterociclo sustituidos, y dicho anillo tiene un resto funcional que suministra el hidrógeno ionizable que tiene un pK_a de 10 o menos;

- 5 R_6 y R_7 son independientemente halógeno o un grupo alquilo C_{1-4} , o R_6 y R_7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 eslabones que puede contener opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre;
- 10 R_a es un resto alquilo, arilo, alquil(C_{1-4})arilo, heteroarilo, alquil(C_{1-4})heteroarilo, o alquilo C_{1-4} heterocíclico, heterocíclico todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos;
- R_b es un resto NR_6R_7 , alquilo, arilo, alquil(C_{1-4})arilo,
- 15 alquenil(C_{2-4})arilo, heteroarilo, alquil(C_{1-4})heteroarilo, alquenil(C_{2-4})heteroarilo, alquilo C_{1-4} heterocíclico, heterocíclico, o un resto alquenilo C_{2-4} heterocíclico, alcanfor, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituido de una a tres veces independientemente con
- 20 halógeno; nitro; alquilo C_{1-4} halosustituido; alquilo C_{1-4} ; alcoxi C_{1-4} ; $NR_9C(O)R_a$, $C(O)NR_6R_7$, $S(O)_3H$, o $C(O)O$ -alquilo C_{1-4} ;
- R_9 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- R_c es alquilo, arilo, alquil(C_{1-4})arilo, alquenil(C_{2-4})arilo, heteroarilo, alquil(C_{1-4})heteroarilo, alquenil(C_{2-4})heteroarilo, alquilo C_{1-4} heterocíclico, heterocíclico o un
- 25 resto alquenilo C_{2-4} heterocíclico, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituido de una a tres veces independientemente con halógeno, nitro, alquilo C_{1-4} halosustituido, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $NR_9C(O)R_a$, $C(O)NR_6R_7$,
- 30 $S(O)_3H$, o $C(O)O$ -alquilo C_{1-4} .

4.- El método según la reivindicación 3, en el cual R_2 está opcionalmente sustituido de una a tres veces con halógeno, nitro, alquilo C_{1-10} halosustituido, alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , hidroxilo, SH , $-C(O)NR_6R_7$, $-NH-C(O)R_a$, $-NHS(O)R_b$,

35 $S(O)NR_6R_7$, $C(O)OR_8$, o un anillo tetrazolilo.

5.- El método según la reivindicación 3, en el cual R es OH , $-NHS(O)_2R_b$ o $C(O)OH$.

6.- El método según la reivindicación 1, en el cual R_1

es halógeno, ciano, nitro, CF_3 , $\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$, alqueno-C(O) NR_4R_5 , $\text{C}(\text{O})\text{R}_4\text{R}_{10}$, alqueno-C(O) OR_{12} , heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, o $\text{S}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$.

7.- El método según la reivindicación 1, en el cual Y es halógeno, alcoxi C_{1-4} , arilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, metilendioxi, NR_4R_5 , tioalquilo C_{1-4} , tioarilo, alcoxi halosustituido, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, o hidroxialquilo.

8.- El método según la reivindicación 1, en el cual R es OH, SH, o $\text{NHS}(\text{O})_s\text{R}_b$, y R_1 está sustituido en la posición 3, en la posición 4, o está disustituido en la posición 3,4 con un resto aceptor de electrones.

9.- El compuesto según la reivindicación 1 u 8, en el cual Y está monosustituido en la posición 2' o en la posición 3', o está disustituido en la posición 2' ó 3' de un anillo monocíclico.

10.- El compuesto según las reivindicaciones 1, 8 ó 9, en el cual n y m son cada uno igual a 1 o más.

11.- El método según la reivindicación 1, en el cual R es un ácido carboxílico, y R_1 es hidrógeno, o R_1 está sustituido en la posición 4.

12.- El método según la reivindicación 1, en el cual el compuesto, o su sal farmacéuticamente aceptable, se selecciona del grupo que consiste en:

- N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-metoxifenil)urea;
- N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
- N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-fenilfenil)urea;
- N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-metiltiofenil)urea;
- N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2,3-diclorofenil)urea;
- N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-clorofenil)urea;
- N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2,3-metilendioxfenil)urea;
- N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-metoxi-3-clorofenil)urea;
- N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-feniloxifenil)urea;
- N-(3-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(bromofenil)urea;
- N-(2-hidroxi-3-glicinmetilestercarbonilfenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
- N-(3-nitro-2-hidroxifenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
- N-(2-hidroxi-4-cianofenil)-N'-(2-bromofenil)urea;

RESUMEN

Esta invención proporciona un método para tratar una enfermedad mediada por quimioquinas, en la cual la quimioquina se une a un receptor de IL-8 α o β , y dicho
5 método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable. En particular, la quimioquina es IL-8.

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD:

(51) INT. CL.:

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

(71) SOLICITANTE:

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 60/139.675

(72) INVENTORES:

Katherine L. WIDOWSON-Daniel F. VEBER-Anthony J. JUREWICKZ-
Melvin C. RUTLEDGE-Robert P. HERTZBERG-Gregory M. BENSON

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: Junio 16, 1999

(33) PAÍS: E.U.A.

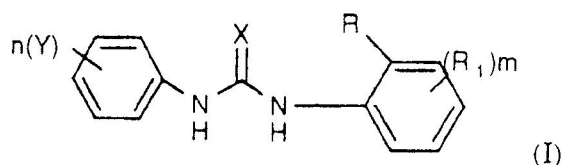
(74) APODERADO:

GERMAN CASTILLO GRAU

(54) TÍTULO: ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA IL-8

(57) RESUMEN:

1.- Un método para tratar un estado de enfermedad mediado por quimioquinas, seleccionado del grupo que consiste en malaria, reestenosis, angiogénesis, aterosclerosis, osteoporosis, gingivitis, liberación no deseada de células pluripotenciales hematopoyéticas y enfermedades provocadas por virus respiratorios, herpesvirus y virus de la hepatitis, que incluyen pero sin limitarse al virus de la hepatitis B y de la hepatitis C, en las cuales la quimioquina se une al receptor de IL-8 α o β en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula:



en la cual

X es oxígeno o azufre;

R es cualquier resto funcional que tiene un hidrógeno ionizable y un pKa de 10 o menos;

R₁ se selecciona independientemente entre hidrógeno; halógeno; nitro; ciano; alquilo C₁₋₁₀ halosustituido; alquilo C₁₋₁₀; alquenilo C₂₋₁₀; alcoxi C₁₋₁₀; alcoxi C₁₋₁₀ halosustituido; azida; S(O)_tR₄; hidroxil; hidroxialquilo C₁₋₄; arilo; alquil(C₁₋₄)arilo; ariloxi; alquilo(C₁₋₄)arilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; alquilo C₁₋₄ heterocíclico, heterocíclico;

alquiloxi(C₁₋₄)heteroarilo; alquenil(C₂₋₁₀)arilo; alquenil(C₂₋₁₀)heteroarilo; alquenilo C₂₋₁₀ heterocíclico; NR₄R₅; alquenilo C₂₋₁₀-C(O)NR₄R₅; C(O)NR₄R₅; C(O)NR₄R₁₀; S(O)₃H; S(O)₃R₈; alquilo C₁₋₁₀-C(O)R₁₁; alquenilo C₂₋₁₀-C(O)R₁₁; alquenilo C₂₋₁₀-C(O)OR₁₁; C(O)R₁₁; C(O)OR₁₂; OC(O)R₁₁; NR₄C(O)R₁₁; o dos restos R: juntos pueden formar O-(CH₂)₅O- o un anillo insaturado de 5 a 6 eslabones;

t es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;

s es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;

R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquil(C₁₋₄)arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquil(C₁₋₄)heteroarilo opcionalmente sustituido, o alquilo C₁₋₄ heterocíclico, heterocíclico, o R₄ y R₅ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 eslabones que puede comprender opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre O/N/S;

Y se selecciona independientemente entre hidrógeno; halógeno; nitro; ciano; alquilo C₁₋₁₀ halosustituido; alquilo C₁₋₁₀; alquenilo C₂₋₁₀; alcoxi C₁₋₁₀; alcoxi C₁₋₁₀ halosustituido; azida; S(O)_tR₄; hidroxil; hidroxialquilo C₁₋₄; arilo; alquil(C₁₋₄)arilo; ariloxi; alquiloxi(C₁₋₄)arilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; alquiloxi(C₁₋₄)heteroarilo; alquilo C₁₋₄ heterocíclico, heterocíclico; alquenil(C₂₋₁₀)arilo; alquenil(C₂₋₁₀)heteroarilo; alquenilo C₂₋₁₀ heterocíclico; NR₄R₅; alquenilo C₂₋₁₀-C(O)NR₄R₅; C(O)NR₄R₅; C(O)NR₄R₁₀; S(O)₃H; S(O)₃R₈; alquilo C₁₋₁₀-C(O)R₁₁; alquenilo C₂₋₁₀-C(O)R₁₁; alquenilo C₂₋₁₀-C(O)OR₁₁; C(O)R₁₁; C(O)OR₁₂; OC(O)R₁₁; NR₄C(O)R₁₁; o dos restos Y juntos pueden formar O-(CH₂)₅O- o un anillo insaturado de 5 a 6 eslabones;

n es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;

m es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;

R₈ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R₁₀ es alquilo C₁₋₁₀-C(O)₂R₈;

R₁₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo opcionalmente sustituido, alquil(C₁₋₄)arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquil(C₁₋₄)heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, o alquilo C₁₋₄ heterocíclico opcionalmente sustituido;

R₁₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido; o su sal farmacéuticamente aceptable.

12.- El método según la reivindicación 1, en el cual el compuesto, o su sal farmacéuticamente aceptable, se selecciona del grupo que consiste en:

N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-metoxifenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-fenilfenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-metiltiofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2,3-diclorofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-clorofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2,3-metilendioxfenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-metoxi-3-clorofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-feniloxifenil)urea;
N-(3-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(bromofenil)urea;
N-(2-hidroxi-3-glicinmetilestercarbonilfenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(3-nitro-2-hidroxifenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-cianofenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(2-hidroxi-3,4-diclorofenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(3-ciano-2-hidroxifenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-cianofenil)-N'-(2-metoxifenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-cianofenil)-N'-(2-fenilfenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-cianofenil)-N'-(2,3-diclorofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-cianofenil)-N'-(2-metilfenil)urea;
N-(2-hidroxi-3-ciano-4-cianofenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(4-ciano-2-hidroxifenil)-N'-(2-trifluorometilfenil)urea;
N-(3-trifluorometil-2-hidroxifenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(3-fenilaminocarbonil-2-hidroxifenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-yodofenil)urea;
N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-N'-(2-bromofenil)tiourea;
N-(2-fenilsulfonamido)-4-cianofenil)-N'-(2-bromofenil)urea;
(E)-N-[3-[2-(aminocarbonil)etenil]-2-hidroxifenil]-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(2-hidroxi-3,4-diclorofenil)-N'-(2-metoxifenil)urea;
N-(2-hidroxi-3,4-diclorofenil)-N'-(2-fenilfenil)urea;
N-(2-hidroxi-3,4-diclorofenil)-N'-(2,3-diclorofenil)urea;
N-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-N'-(2,3-diclorofenil)urea; y
N-(2-hidroxi-3-cianofenil)-N'-(2,3-diclorofenil)urea;
o su sal farmacéuticamente aceptable.



SUPERINTENDENCIA DEL COMERCIO

Comercio
ENCIA

Radicación : 00342344 00000000
Fecha (AMD) : 2000-03-13 16:14:34
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Presidencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS OFERTAS

REQUISITOS MINIMOS PARA

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción []
- Reivindicaciones 137 []
- Resumen 142 []
- Comprobante de Pago 3 []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable _____

Fecha: _____

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-844

Fecha: 14 de Junio del 2000

Se certifica que:

Desde fecha 13 de octubre de 1994,
del folio 78.086 al folio 78.091 del
libro de Protocolo N° 265, obra el poder
N° 15.479 conferido por SMITHKLINE
BLEECHAM CORPORATION

domiciliado(a) en Filadelfia - Pensilvania.
E.U.A.

al doctor GERMAN CASTILLO GRAU y/o ADRIANA
CASTILLO GIBSON y/o LUIS FELIPE CASTILLO
GIBSON

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Faкультad para desistir SI

Revisado

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-06-14
430

EXPEDIENTE 00-43844

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

SI ☒] NO ☐] NO APLICABLE ☐] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI ☒] NO ☐] NO APLICABLE ☐] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI ☒] NO ☐] NO APLICABLE ☐] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI ☒] NO ☐] EXTEMPORANEAMENTE ☐] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI ☐] NO ☒] NO APLICABLE ☐] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI ☐] NO ☒] NO APLICABLE ☐] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI ☐] NO ☒] CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐] NO ☒] Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐] NO ☒] Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 14 de Junio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

202022

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación nº 00043844

CONCEPTO TÉCNICO Nº 1375

IPC: A61K 31/17

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | |
|--|--|
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., 17 de julio de 2000.

202012

1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N° 1375

Radicación n° 00-29824

IPC: A61K 31/17

- -El título debe estar acorde con el capítulo reivindicatorio y descriptivo, los cuales se refieren a derivados de difenil urea.
- -Las reivindicaciones 9 y 10, son inconsistentes con las reivindicaciones de las cuales son dependientes, porque se refieren a "El compuesto de la reivindicación 1 u 8, y dichas reivindicaciones son de la categoría de método.
- -Se debe adjuntar los artes finales de la estructura química principal, junto con la tarjeta del archivo temático, tarjeta de propietarios extracto para publicación debidamente diligenciados.

202012

Santa Fe de Bogotá D.C., 17 de julio de 2000.

2000-08-22
430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-43844

AUTO 2105

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al Doctor GERMAN CASTILLO GRAU, como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

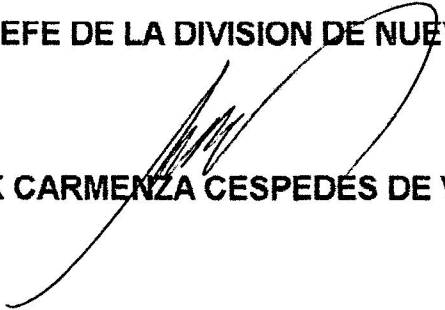
ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

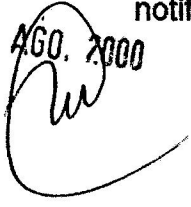
NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 22 AGO 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDÉS DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 24 AGO. 2000  notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ☐ NO ☐

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA