



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 269 709**

51 Int. Cl.:

C07D 295/12 (2006.01)

A61K 31/5375 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

C07D 213/36 (2006.01)

C07D 295/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02737211 .9**

86 Fecha de presentación : **24.05.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1414810**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **06.05.2004**

54 Título: **Compuestos de cicloalquil-urea, fusionada con grupos benzo y 1,4-disustituida.**

30 Prioridad: **05.06.2001 US 295909 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2007

73 Titular/es:
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.
900 Ridgebury Road, P.O. Box 368
Ridgefield, Connecticut 06877-0368, US

72 Inventor/es: **Cirillo, Pier F. y**
Hickey, Eugene, R.

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

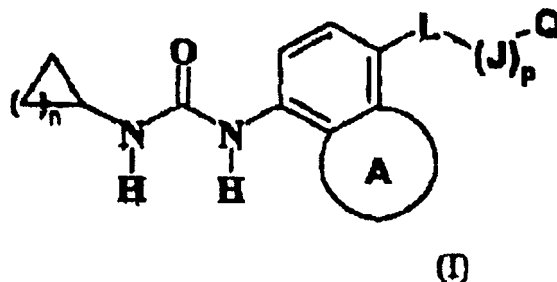
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de cicloalquil-urea, fusionada con grupos benzo y 1,4-disustituida.

5 Sector técnico de la invención

La presente invención, se refiere a nuevos compuestos de alquil-urea, benzo-fusionada y 1,4-disustituida, de la fórmula (I):



en donde, A, L, J y Q, de la fórmula (I), se definen posteriormente, más abajo. Los compuestos de la invención, inhiben la producción de citocinas, involucradas en procesos inflamatorios y así, de este modo, son de utilidad para el tratamiento de enfermedades y condiciones patológicas que involucran la inflamación, tal como la enfermedad inflamatoria crónica. La invención, se refiere asimismo a procedimientos para la preparación de estos compuestos, y a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

Antecedentes y trasfondo de la invención

El factor de necrosis tumoral (TNF - [del inglés, tumor necrosis factor]-), y la interleucina-1 (IL-1), son entidades biológicas importantes, a las cuales se les hace referencia, de una forma colectiva, como citocinas proinflamatorias. Éstas, conjuntamente con varias otras moléculas relacionadas, median en la respuesta inflamatoria, asociada con el reconocimiento inmunológico de agentes infecciosos. La respuesta inflamatoria, juega un importante rol interpretativo, en la limitación y el control de las infecciones patológicas.

Los elevados niveles de citocinas proinflamatorias, se encuentran también asociados con un determinado número de enfermedades de autoinmunidad, tal como el síndrome del shock tóxico, artritis reumatoidea, osteoartritis, diabetes y enfermedad inflamatoria del intestino. (Dinarello, C.A. *et al.*, 1984, Rev. Infect. Disease 6:51). En estas enfermedades, la elevación crónica de la inflamación, exagera o provoca una gran parte de la patofisiología observada. Así, por ejemplo, el tejido sinovial reumatoidea, resulta invadido por las células inflamatorias, lo cual tiene como resultado una destrucción en el cartílago y el hueso (Koch, A.E. *et al.*, 1995, J. Invest. Med. 43: 28-38). Algunas propuestas, sugieren el hecho de que, los cambios inflamatorios mediatizados por las citocinas, pueden estar involucrados en la patogénesis de la restenosis, después de la angioplastia coronaria transluminal percutánea, (PTCA)(Tashiro, H., *et al.*, 2001 Mar, Coron Artery Dis 12(2):107-13). Un estudio terapéutico importante y aceptado para la intervención potencial de fármacos, en estas enfermedades, es la reducción de citocinas proinflamatorias, tales como el TNF (al cual se le hace también referencia en su forma secretada exenta de células, como TNF α) e IL-1 β . En la actualidad se encuentran en vías de ensayos clínicos, un determinado número de terapias anti-citocinas. Se ha demostrado una eficacia, con un anticuerpo monoclonal dirigido contra el TNF α , en un determinado número de ensayos autoinmunes (Heath, P., "CDP571: An Engineered Human IgG4 Anti TNF α Antibody" IBC Meeting on Cytocin Antagonists, Philadelphia, PA, April 24-5 (1997), - CDP571: un anticuerpo humano IgG4, anti TNF α , creado por ingeniería genética" Encuentro sobre antagonistas de citocinas, Philadelphia, PA, abril 24-5 (1997) - Éste incluye el tratamiento de la artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa (Ranking, E.C.C., *et al.*, 1997, British J. Rheum 35:334-342 y Stack W.A., *et al.*, 1997, Lancet 349; 521-524. Se cree que, el anticuerpo monoclonal, funciona mediante el enlace a ambos, el TNF α soluble, y el TNF unido a la membrana.

Mediante ingeniería genética, se ha obtenido un receptor soluble de TNF α , el cual interacciona con TNF α . Esta propuesta, es similar a la que se ha descrito anteriormente, arriba, para los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el TNF α ; ambos agentes, enlazan al TNF α soluble, reduciendo con ello su contaminación. Una versión de esta construcción, denominada Enbrel (Immunex, Seattle, WA), ha demostrado recientemente la eficacia en un ensayo clínico de fase III, para el tratamiento de la artritis reumatoidea (Brower *et al.*, 1997, Nature Biotechnology 15:1240). Otra versión del receptor de TNF α , Ro 45-2081 (Hoffman-La Roche Inc. Nutley, NJ), ha demostrado su eficacia en varios modelos animales de inflamación alérgica de los pulmones y lesión aguda de los pulmones. El RO 45-2081, es una molécula recombinante quimérica, construida a partir del receptor humano de TNF de 55 kDa, fusionado a la zona bisagra del gen IgG1 de cadena pesada, expresado en células eucarióticas (Renzetti, *et al.*, 1997, Inflamm. Res. 46:S143).

La IL-1, se ha implicado como una molécula inmunológica efectora, en un amplio número de procesos de enfermedades. Se ha procedido a examinar el antagonista receptor de IL-1 (IL-1ra), en ensayos clínicos. Se ha demostrado su eficacia, para el tratamiento de la artritis reumatoidea (Anril, Amgen). En un ensayo clínico de fase III, el IL-1ra, redujo la tasa de mortalidad en pacientes con síndrome de shock séptico (Dinarelli, 1995, *Nutrition* 11, 492). La osteoartritis, es una enfermedad progresiva de lenta evolución, caracterizada por la destrucción del cartílago articular. Se detecta IL-1, en el fluido sinovial, y en la matriz del cartílago de las uniones osteoartóticas. Los antagonistas de IL-1, han mostrado disminuir la degradación de los componentes de la matriz del cartílago, en una variedad de modelos experimentales de la artritis (Chevalier, 1997, *Biomed Pharmacother*, 51, 58). El óxido nítrico (NO), es un mediador de la homeostasis cardiovascular, neurotransmisión y función inmune; recientemente, se ha mostrado que tiene importantes efectos en la modulación de la remodelación ósea. Las citocinas tales como la IL-1 y TNF, son potentes estimuladores de la producción de NO. El NO, es una importante molécula reguladora en los huesos, con efectos en células de linaje de osteoblastos y osteoclastos (Evans *et al.*, 1996, *J. Bone Miner Res.* 11, 300). La promoción de destrucción de células beta que conduce a la diabetes mellitus insulino-dependiente, muestra la dependencia en IL-1. Algunos de estos daños, pueden mediatizarse a través de otros efectores, tales como las prostaglandinas y los tromboxanos. La IL-1, puede afectar este proceso, mediante el control del nivel de ambos, la expresión de sintetasa de ciclooxigenasa II y la expresión de sintetasa de óxido nítrico, inducible (McDaniel *et al.*, 1996, *Proc Soc Exp Biol. Med.* 211, 24).

Se espera que los inhibidores de la producción de citocinas, bloqueen la expresión de ciclooxigenasa (COX-2), inducible. La expresión de COX-2, ha mostrado incrementarse mediante citocinas, y se cree que es la iso-forma de la ciclooxigenasa responsable para la inflamación (M.K. O'Banion *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, 89, 4888). Correspondientemente en concordancia, los inhibidores de las citocinas, tales como la IL-1, se expresarían, con objeto de mostrar eficacia contra estos trastornos actualmente tratados con inhibidores de COX, tales como los NSAIDs familiares. Estos trastornos, incluyen al dolor agudo y crónico, así como a los síntomas de inflamación y enfermedad cardiovascular.

Se ha demostrado la elevación de varias citocinas, durante la enfermedad inflamatoria de intestino (IBD), activa (IBD, del inglés active inflammatory bowel disease). En pacientes afectados de IBD, se encuentra presente un desequilibrio de los IL-1 e IL-1ra intestinales. La insuficiente producción de IL-1ra endógeno, contribuye a la patogénesis de la IBD (Cominelli, *et al.*, 1996, *Aliment Pharmacol Ther.* 10, 49). La enfermedad de Alzheimer, se caracteriza por la presencia de deposiciones de proteína beta-amiloide, nudos neurofibrilares, y disfunciones colinérgicas, en la totalidad de la zona del hipocampo. El daño estructural y metabólico encontrado en la enfermedad de Alzheimer, se debe posiblemente a la elevación sostenida de IL-1 (Hoden, *et al.*, 1995, *Med Hypotheses*, 45, 559). Se ha identificado un rol interpretativo para la IL-1, en la patogénesis del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). El IL-1ra, mostraba una clara relación con los eventos antiinflamatorios agudos, así como con diferentes etapas de la enfermedad en la patopsicología de la infección de HIV (Kreuzer, *et al.*, 1997, *Clin Exp Immunol.* 109, 54). La IL-1 y el TNF, se encuentran ambos involucrados en la enfermedad periodontal. El proceso destructivo asociado con la enfermedad periodontal, puede ser debido a la desregularización de ambos, la IL-1 y el TNF (Howells, 1995, *Oral dis.* 1.266).

Las citocinas proinflamatorias, tales como el TNF α y la IL-1 β , son también importantes mediadores de shock séptico y la disfunción cardiovascular, síndrome de aflicción respiratoria aguda (ARDS) (ARDS, del inglés, acute respiratory distress syndrome), y fallos orgánicos múltiples, que se encuentran asociados. En un estudio de pacientes de un hospital, que presentaban sepsis, se encontró una correlación entre los niveles de TNF α e IL-6, y complicaciones sépticas (Terregino *et al.*, 2000, *Ann. Emerg. Med.* 35, 26). El TNF α , se ha implicado también en la caquexia y la degradación de los músculos, asociadas con la infección por HIV (Lahdiverta *et al.*, 1988, *Amer. J. Med.* 85, 289). La obesidad, se encuentra asociada con un incremento de la incidencia de la infección, diabetes y enfermedad cardiovascular. Se han notado anormalidades en la expresión del TNF α , para cada una de las condiciones anteriores arriba mencionadas (Loffreda *et al.*, 1998, *FASEB J.* 12, 57). Se ha propuesto que se encuentran involucrados elevados niveles de TNF α , en otros trastornos relacionados con el comer, tales como la anorexia y la bulimia nerviosas. Se vislumbran paralelos patofisiológicos, entre la anorexia nerviosa y la caquexia cancerosa (Holden *et al.*, 1996, *Hypotheses* 47, 423). Un inhibidor de la producción de TNF α , el HU-211, mostró mejorar el resultado de la lesión cerebral cerrada en un modelo experimental (Shohami, *et al.*, 1997, *J. Neuroimmunol.* 72, 169). Se conoce que, la aterosclerosis, tiene un componente inflamatorio, y se ha sugerido que, las citocinas, tales como la IL-1 y el TNF, fomentan la enfermedad. En un modelo animal, se mostró que, un antagonista receptor de IL-1, inhibía la formación de hiladas o venas grasas (Elhage *et al.*, 1998, *Circulation* 97, 242).

Los niveles de TNF α , son elevados en las vías aéreas de pacientes con enfermedad obstructiva pulmonar crónica y ello puede contribuir a la patogénesis de esta enfermedad (M.A. Higham *et al.*, 2000 *Eur. Respiratory J.*, 15, 281). El TNF α circulante, puede también contribuir a la pérdida de peso asociada con esta enfermedad (N. Takabatake *et al.*, 2000, *Amer. J. Resp. & Crit. Care Med.* 161 (4 Pt 1), 1179). Se ha encontrado también el hecho de que, con el fallo cardíaco congestivo, se encuentran asociados elevados niveles de TNF α , y que, el nivel, se ha correlacionado con la gravedad de la enfermedad (A.M. Feldman *et al.*, 2000, *J. Amer. College of Cardiology*, 35, 537). Adicionalmente, el TNF α , se ha implicado en la lesión de la reperusión en el pulmón (Borjesson *et al.*, 2000 *Amer. J. Physiol.* 278, L3-12), en los riñones (Lemay *et al.*, 2000, *Transplantation* 69, 959), y en el sistema nervioso (Mitsui *et al.*, 1999, *Brain Res.* 844, 192).

El TNF α , es también un potente agente osteoclastogénico y se encuentra involucrado en la resorción ósea y las enfermedades que involucran la resorción ósea (Abu-Amer *et al.*, 2000, J. Biol. Chem., 275, 27307). Ésta se ha encontrado también como altamente expresada, en condrocitos de pacientes con artritis traumática (Melchiorri *et al.*, 2000, Arthritis and Rheumatism 41, 2165). El TNF α , ha mostrado también el jugar un rol interpretativo clave, en el desarrollo de la glomerulonefritis (Le Hir *et al.*, 1998, Laboratory Investigation, 78, 1625).

La expresión anormal de sintetasa inducible de óxido nítrico (iNOS), se ha asociado con la hipertensión, en la rata espontáneamente hipertensiva (Chou *et al.*, 1998, Hypertension, 31, 643). La IL-1, tiene un rol interpretativo en las expresión de iNOS y, por lo tanto, puede también tener un rol interpretativo en la patogénesis de la hipertensión (Singh *et al.*, 1996, Amer. J. Hypertension, 9, 867).

La IL-1, ha mostrado también el inducir la uveítis en las ratas, la cual podía inhibirse con bloqueadores de IL-1. (Xuan *et al.*, 1998, J. Ocular Pharmacol. and Ther., 14, 31). Las citocinas que incluyen a la IL-1, TNF y GM-CSF, han mostrado el estimular la proliferación de blastos de leucemia mielógena aguda (Bruserud, 1996, Leukemia Res. 20, 65). La IL-1 se ha mostrado como siendo esencial para el desarrollo de ambas, la dermatitis irritante y alérgica por contacto. La sensibilización epicutánea, puede prevenirse mediante la administración de un anticuerpo monoclonal anti-IL-1, antes de la aplicación epicutánea de un alérgeno (Muller, *et al.*, 1996, Am. J. Contact Dermat. 7, 177). Los datos obtenidos a partir de IL-1 obtenida de ratones a los que se les ha hecho perder el conocimiento, indican la implicación crítica de esta citocina en la fiebre (Kluger *et al.*, 1998, Clin Exp Pharmacol Physiol. 25, 141). Una variedad de citocinas, incluyendo a las TNF, IL-1, IL-6 e IL-8, inician la reacción en fase aguda, la cual se estereotipa en fiebre, malestar, mialgia, cefalea, hipermetabolismo celular y múltiples respuestas endocrinas y enzimáticas (Beisel, 1995, Am J. Clin Nutr. 62, 813). La producción de estas citocinas inflamatorias, sigue rápidamente al trauma o la invasión de organismos patógenos.

Otras citocinas proinflamatorias, han sido correlacionadas con una variedad de estados de enfermedades. La IL-8, se correlaciona con el flujo de neutrófilos en sitios de inflamación o de lesión. Los anticuerpos bloqueadores contra la IL-8, han demostrado un rol interpretativo para la IL-8, en la lesión del tejido asociado con neutrófilos, en la inflamación aguda (Harada *et al.*, 1996, Molecular Medicine Today 2, 482). Así, por lo tanto, un inhibidor para la producción de IL-8, puede ser de utilidad en el tratamiento de enfermedades mediatizadas predominantemente por neutrófilos, tales como la apoplejía e infarto de miocardio, solos, o a continuación de terapia trombolítica, lesión térmica, síndrome de aflicción respiratoria del adulto (ARDS), múltiples lesiones de órganos, secundarias a traumas, glomerulonefritis aguda, dermatosis con componentes inflamatorios agudos, meningitis purulenta aguda u otros trastornos del sistema nervioso central, hemodiálisis, leucoféresis, síndromes asociados con la transfusión de granulocitos u otros trastornos del sistema nervioso central, y enterocolitis necrosante.

Los rinovirus, desencadenan la producción de varias citocinas proinflamatorias, predominantemente, la IL-8, la cual tiene como resultado una enfermedad sintomática, tal como la rinitis aguda (Winther *et al.*, 1998, Am. J. Rhinol. 12, 17).

Otras enfermedades que se encuentran afectadas por IL-8, incluyen a la isquemia y perfusión miocárdica, a la enfermedad inflamatoria del intestino y a muchas otras.

La citocina IL-6 proinflamatoria, se ha visto implicada con la respuesta de fase aguda. La IL-6, es un factor de crecimiento en un determinado número de enfermedades oncológicas, que incluyen al mieloma múltiple y a discrasias de células plasmáticas. (Treon, *et al.*, 1998, Current Opinion in Hematology 5:42). Ésta ha mostrado también ser un importante mediador de la inflamación, en el sistema nervioso central. En varios trastornos neurológicos, se encuentran elevados niveles de IL-6, trastornos éstos que incluyen al complejo de la demencia por SIDA, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, Trauma de CNS y meningitis vírica y bacteriana (Gruol, *et al.*, 1997, Molecular Neurobiology 15:307). La IL-6, juega un rol interpretativo significativo en la osteoporosis. En modelos murinos, se ha mostrado que ésta efectúa la resorción ósea e induce la actividad osteoclastica (Ershler *et al.*, 1997, Development and Comparative Immunol. 21:487). Existen marcadas diferencias en citocinas, tales como los niveles de IL-6, *in vivo*, entre los osteoclastos de huesos normales, y huesos de pacientes con enfermedad de Paget (Mills *et al.*, 1997, Calcif Tissue Int. 61, 16). Un determinado número de citocinas, han mostrado estar involucradas en la caquexia cancerosa. La gravedad de los parámetros clave de la caquexia, puede reducirse mediante un tratamiento con anticuerpos anti-IL-6 ó con antagonistas del receptor de IL-6 (Strassman, *et al.*, 1995, Cytokins Mol Ther. 1, 107). Algunas enfermedades infecciosas, tales como la influenza, indican a las IL-6 e IFN alfa, como factores clave, en ambos, la formación de síntomas y en la defensa de huéspedes (Hayden, *et al.*, 1998, J. Clin Invest. 101, 643). La sobreexpresión de IL-6, se ha visto implicada en la patología de un determinado número de enfermedades, incluyendo al mieloma múltiple, artritis reumatoidea, enfermedad de Castleman, psoriasis y osteoporosis post-menopausia (Simpson, *et al.*, 1997, Protein Sci. 6, 929). Los compuestos que interfieren con la producción de citocinas, incluyendo a la IL-6 y al TNF, fueron efectivos en el bloqueo de una anafilaxia cutánea, en ratones (Scholz *et al.*, 1998, J. Med. Chem. 41, 1050).

La GM-CSF, es otra citocina proinflamatoria, con relevancia en un determinado número de enfermedades terapéuticas. Ésta influye no únicamente en la proliferación y diferenciación de células germinales, sino que también regula algunas otras células involucradas en la inflamación crónica y aguda. El tratamiento con GM-CSF, se ha propuesto en un determinado número de estados de enfermedades, incluyendo la curación de heridas por quemaduras, resolución de injertos de piel, así como mucositis citostática e inducida por radioterapia (Masucci, 1996, Medical Oncology

13:149). La GM-CSF, parece también tener un rol interpretativo en la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), en células de linaje macrófago, con relevancia en la terapia de SIDA (Crowe *et al.*, 1997, Journal of Leukocyte Biology 62, 41). El asma bronquial, se caracteriza por un proceso inflamatorio en los pulmones. Las citocinas involucradas, incluyen a la GM-CSF, entre otras (Lee, 1998, J.R. Coll Physicians Lond 32, 56).

El interferón γ (IFN γ), se ha visto implicado en un determinado número de enfermedades. Éste se ha asociado con la deposición incrementada de colágeno, la cual es una característica histopatológica central, de enfermedad de injerto versus huésped. (Parkman, 1998, Curr Opin Hematol. 5, 22). A continuación de un trasplante de riñones, un paciente, fue diagnosticado con leucemia mieloide aguda. Los análisis retrospectivos de las citocinas de la sangre periférica, revelaron elevados niveles de GM-CSF e IFN γ . Estos elevados niveles, coincidieron con un aumento en el recuento de células blancas de la sangre periférica (Burke, *et al.*, 1995, Leuk Lymphoma 19, 173). El desarrollo de la diabetes insulino-dependiente (tipo 1), puede correlacionarse con la acumulación en los islotes celulares pancreáticos, de células T que producen IFN γ (Ablumunits, *et al.*, 1998, J. Autoimmun. 11, 73). El IFN γ , conjuntamente con el TNF, la IL-2 y la IL-6, conducen a la activación de la mayoría de células T periféricas, previamente al desarrollo de lesiones en el sistema nervioso central, para enfermedades tales como la esclerosis múltiple (MS) y el complejo de la demencia por SIDA (Martino *et al.*, 1998, Ann Neurol. 43, 340). Las lesiones ateroscleróticas, tienen como resultado una enfermedad arterial que puede conducir al infarto cardíaco y cerebral. Muchas células inmunes activadas, se encuentran presentes en estas lesiones, principalmente, células T y macrófagos. Estas células, producen grandes cantidades de citocinas proinflamatorias, tales como TNF, IL-1 e IFN γ . Se cree que, estas citocinas, se encuentran implicadas en el fomento de la apoptosis o muerte celular programada de las células del músculo liso vascular, dando como resultado las lesiones ateroscleróticas (Geng, 1997, Heart Vessels Suppl 12, 76). Los sujetos alérgicos, producen mRNA específico para IFN γ , a continuación del estímulo con veneno Vespa (Bonay, *et al.*, 1997, Clin Exp Immunol. 109, 342). La expresión de un determinado número de citocinas, incluyendo al IFN γ , ha mostrado incrementarse, a continuación de una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado, indicando, con ello, un rol interpretativo para el IFN γ , en una dermatitis atópica. (Szepietowski, *et al.*, 1997, Br J Dermatol. 137, 195). Se realizaron estudios histopatológicos e inmunológicos, en casos de malaria cerebral mortal. Se observó una evidencia para un elevado IFN γ , entre otras citocinas, indicando un rol interpretativo o implicación en esta enfermedad (Udomsangpetch *et al.*, 1997, Am J Trop Med Hyg. 57, 501). Se estableció la importancia de especies de radicales libres, en la patogénesis de varias enfermedades infecciosas. La trayectoria de la síntesis del óxido nítrico, se activa, como respuesta a la infección, en ciertos virus, vía la inducción de citocinas proinflamatorias, tales como el IFN γ , (Akaike *et al.*, 1998, Proc Soc Exp Biol Med. 217, 64). Los pacientes infectados de una forma crónica con virus de la hepatitis B (HBV), pueden desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular. La expresión de genes víricos y la replicación en ratones transgénicos con HBV, puede suspenderse, mediante un mecanismo post-transcripcional mediatizado por IFN γ , TNF e IL-2 (Chisari, *et al.*, 1995, Springer Semin Immunopathol. 17, 261). El IFN γ , puede inhibir, de una forma selectiva, la resorción ósea inducida por citocinas. Parece que ello lo realiza vía la intermediación de óxido nítrico (NO), el cual es una molécula reguladora importante, en la remodelación ósea. El NO, puede estar involucrado como mediador de enfermedades óseas, para enfermedades tales como: artritis reumatoidea, osteólisis asociada con tumores y osteoporosis post-menopausia (Evans, *et al.*, 1996, J. Bone Miner Res. 11, 300). Estudios con ratones deficientes de genes, han demostrado el hecho de que, la producción de IFN γ dependiente de IL-2, es crítica, en el control del crecimiento parasítico temprano. Si bien este proceso es independiente del óxido nítrico, el control de la infección crónica, sí que parece ser NO-dependiente (Alexander *et al.*, 1997, Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 352, 1355). El NO, es un importante vasodilatador y existe una evidencia convincente en cuanto a su rol interpretativo en el shock cardiovascular (Kilbourn, *et al.*, 1997, Dis Mon. 43, 277). Se requiere IFN γ , para la progresión de la inflamación crónica intestinal, en enfermedades tales como la enfermedad de Crohn, y la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), presumiblemente, mediante la intermediación de linfocitos CD4+, probablemente, del fenotipo TH1 (Sartor 1996, Aliment Pharmacol Ther. 10 Suppl 2, 43). Se asocia un elevado nivel de IgE sérico, con varias enfermedades atópicas tales como el asma bronquial y la dermatitis atópica. El nivel de IFN γ , se correlacionó de una forma negativa con IgE sérica, sugiriendo un rol interpretativo o implicación del IFN γ , en pacientes atópicos (Teramoto *et al.*, 1998, Clin Exp Allergy 28, 74).

El documento de solicitud de patente internacional WO 01/01 986, da a conocer compuestos particulares, que se supone que tienen la capacidad de inhibir TNF α . Los inhibidores específicos dados a conocer, son estructuralmente distintos de los nuevos compuestos dados a conocer en la presente solicitud dada a conocer posteriormente, a continuación. Ciertos compuestos dados a conocer en el documento de solicitud de patente internacional WO 01/01 986, se indican como siendo efectivos en el tratamiento de las siguientes enfermedades: demencia asociada con la infección de HIV, glaucoma, neuropatía óptica, neuritis óptica, isquemia retiniana, daño óptico inducido por láser, vitreoretinopatía proliferativa inducida por cirugía o por trauma, isquemia cerebral, hipoxia-isquemia, hipoglicemia, envenenamiento por ácido domóico, anoxia, envenenamiento por monóxido de carbono o manganeso o cianuro, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, meningitis, esclerosis múltiple, y otras enfermedades desmielinizantes, esclerosis lateral amiotrófica, trauma del funículo de la cabeza y medular, crisis convulsivas, atrofia olivopontocerebelosa, síndromes neuropáticos del dolor, neuropatía diabética, neuropatía relacionada con HIV, síndromes de MERRF y MELAS, enfermedad de Leber, encefalopatía de Wernicke, síndrome de Rett, homocistinuria, hiperprolinemia, hiperhomocistinemia, hiperglicinemia no cetósica, aminoaciduria hidroxibutírica, deficiencia de sulfatito-oxidasa, enfermedad de síntomas combinados, encefalopatía saturnina, síndrome de Tourett, encefalopatía hepática, adicción a los fármacos, tolerancia a los fármacos, dependencia de los fármacos, depresión, ansiedad y esquizofrenia. El documento de patente internacional WO 02/32 862, da a conocer el hecho de que, inhibidores de citocinas proinflamatorias que incluyen TNF α , son, según se afirma, de utilidad para el tratamiento de la inflamación aguda en el pulmón, causada por la inhalación de humo, tal como el humo de cigarrillos.

Los compuestos que modulan la liberación de una o más de las citocinas anteriormente mencionadas, arriba, pueden ser de utilidad en el tratamiento de enfermedades asociadas con la liberación de estas citocinas. Así, por ejemplo, el documento de patente europea WO 98/52 558, da a conocer compuestos de heteroaril-urea, los cuales, según se indica, son de utilidad en el tratamiento de enfermedades mediatizadas por citocinas. El documento de patente internacional WO 99/23 091, da a conocer otra clase de compuestos de urea, los cuales son de utilidad como agentes anti-inflamatorios. El documento de patente internacional WO 99/32 463, se refiere a aril-ureas, y a su uso en el tratamiento de enfermedades por citocinas y la enfermedad mediatizada por enzimas proteolíticas. El documento de patente internacional WO 00/41 698, da a conocer aril-ureas que se dice que son de utilidad en el tratamiento de enfermedades por p38 MAP-quinasa.

La patente estadounidense US nº 5.162.360, da a conocer compuestos de aril-urea N-sustituídos-N'-heterocíclicos sustituidos, N-sustituídos, los cuales se describen como siendo de utilidad para tratar hipercolesterolemia y aterosclerosis.

El documento de patente internacional WO 01/36 403, da a conocer derivados de urea, como agentes antiinflamatorios.

El trabajo citado anteriormente, arriba, sostiene el principio de que, la inhibición de la producción de citocinas, será beneficiosa en el tratamiento de varios estados de enfermedades. Algunas terapéuticas proteínicas, se encuentran desarrollo avanzado, o han sido aprobadas para su uso en enfermedades particulares. Las terapéuticas proteínicas, son caras de producir, y tienen problemas de biodisponibilidad y de estabilidad. Así, por lo tanto, existe una necesidad en cuanto a disponer de nuevos inhibidores, de moléculas pequeñas, de la producción de citocinas, con una eficacia optimizada, y con perfiles farmacológicos y de seguridad optimizados.

Resumen de la invención

El trabajo anteriormente citado, arriba, apoya el principio de que, la inhibición de citocinas, será beneficiosa en el tratamiento de varios estados de enfermedades.

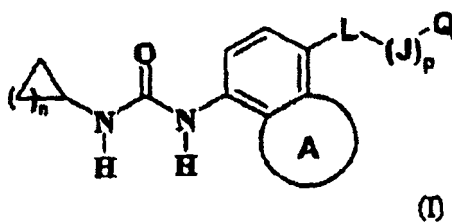
Es por lo tanto un objeto de la invención, el proporcionar nuevos compuestos que inhiban la liberación de citocinas inflamatorias, tales como la interleucina-1 y el factor de necrosis tumoral.

Es un objeto adicional de la presente invención, el proporcionar procedimientos para el tratamiento de enfermedades y de condiciones patológicas, que impliquen la inflamación, tal como la enfermedad inflamatoria crónica, utilizando los nuevos compuestos de la invención.

Es todavía un objeto adicional de la invención, el proporcionar procedimientos para la preparación de los nuevos compuestos anteriormente mencionados, arriba.

Descripción detallada de la invención

En el más amplio aspecto genérico de la invención, se proporcionan compuestos de la fórmula (I):



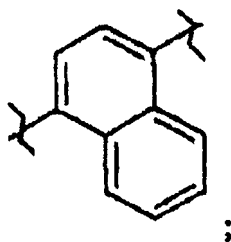
en donde:

n, es 1, de tal forma que, el grupo cicloalquilo, es ciclopropilo opcionalmente sustituido, de una forma independiente, por una o dos R₁ ó R₂,

p, es 0 ó 1;

m, es 0, 1 ó 2;

el anillo A, es:



L, es:

arilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, dihidropiridinonilo, piperidinilo, benzimidazol, piperazinilo, piridazinilo ó pirazinilo; encontrándose cada uno de ellos opcionalmente sustituido de una forma independiente, con uno a tres alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , oxo, hidroxilo, nitrilo, amino, mono- ó di-(alquil C_{1-3})amino, mono- ó di-(alquilamino C_{1-3})carbonilo, $NH_2C(O)$, alquilo- $C_{1-6}-S(O)_m$ ó halógeno;

J, es $-CH_2-$ ó CH_2CH_2- ;

Q, es

fenilo, piridinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolinilsulfóxido, tiomorfolinilsulfona ó tetrahidropirranilo, encontrándose, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido por uno a tres alquilo C_{1-4} , fenilo, alcoxi C_{1-4} ó hidroxilo;

R_1 , es

fenilo, bencilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, morfolino, piridinilo, piperidinilo, pirrolidinilo ó tienilo, encontrándose, cada uno de los anteriormente mencionados compuestos, opcionalmente sustituidos con uno a tres fenilo, naftilo, heterociclo ó heteroarilo, tal y como se ha descrito anteriormente, arriba, en este párrafo, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, el cual se encuentra parcialmente o totalmente halogenado, cicloalquil- C_{3-7} -alquilo C_{0-2} , biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, fenilalquilo C_{1-5} , acilo C_{1-5} , alcocarbonilo C_{1-5} , alquilo $C_{1-5}-S(O)_m$, naftil-alquilo C_{1-5} , halógeno, hidroxilo, oxo, nitrilo, alcoxi C_{1-3} de una forma opcional, parcialmente o totalmente halogenados, feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi o heterocíclicoxi, en donde, la porción heterocíclica o heteroarilo, es tal y como se ha mencionado anteriormente, arriba, en este párrafo, nitro, amino, mono- ó di-(alquil C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heteroaril- ó heterocíclico-amino, en donde, la porción heteroarilo o heterocíclica, es tal y como se ha descrito anteriormente, arriba, en este párrafo, $NH_2C(O)$, un mono- ó di-(alquil C_{1-3})aminocarbonilo, alquil $C_{1-5}-C(O)$ -alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-5} , mono- ó di-(alquil C_{1-5})amino, mono- ó di-(alquil C_{1-3})amino-alquilo C_{1-5} , amino- $S(O)_2$ ó di-(alquil C_{1-3})amino- $S(O)_2$;

cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{0-2} , biciclopentanilo, biciclohexanilo ó bicicloheptanilo, encontrándose cada uno de ellos, de una forma opcional, parcialmente o totalmente halogenados y opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;

alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado y, opcionalmente, parcialmente o totalmente halogenado; y

R_2 , es

un alquilo C_{1-6} , ramificado o no ramificado, opcionalmente, parcialmente o totalmente halogenado, alcoxi C_{1-5} , ramificado o no ramificado, encontrándose, cada uno de ellos, parcialmente o totalmente halogenados, carbonilo, nitrilo, nitro, halógeno o amino.

En todavía otra forma de presentación de la invención, se proporcionan compuestos de la fórmula (I), tal y como se describe inmediatamente arriba, y en donde,

L, es:

arilo, piridinilo, pirimidinilo ó piperidinilo, encontrándose cada uno de ellos opcionalmente sustituido de una forma independiente, con uno a tres alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , oxo, hidroxilo, nitrilo, amino, mono- ó di-(alquil C_{1-3})amino, mono- ó di-(alquilamino C_{1-3})carbonilo, $NH_2C(O)$, alquilo- $C_{1-6}-S(O)_m$ ó halógeno;

Q, es

morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolinilsulfóxido, tiomorfolinilsulfona y tetrahidropirranilo, encontrándose, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido por uno a tres alquilo C_{1-4} ;

R_1 , es

ES 2 269 709 T3

fenilo, bencilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, pirrolidinilo, piperidinilo ó tienilo, encontrándose, cada uno de los anteriormente mencionados compuestos, opcionalmente sustituidos con uno a tres alquilo C_{1-6} , ramificado o no ramificado, el cual se encuentra parcialmente o totalmente halogenado, cicloalquil- C_{3-7} -alquilo C_{0-2} , acilo C_{1-5} , alcóxicarbonilo C_{1-5} , alquilo C_{1-5} -S(O)_m-, halógeno, alcoxí C_{1-3} nitro, amino, mono- ó di(alquil C_{1-3})amino, NH_2C (O), ó un mono- ó di-(alquil C_{1-3})aminocarbonilo;

cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{0-2} , encontrándose de una forma opcional, parcialmente o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;

alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado y, opcionalmente, parcialmente o totalmente halogenado; y

R_2 , es

un alquilo C_{1-6} , ramificado o no ramificado, opcionalmente, parcialmente o totalmente halogenado, alcoxí C_{1-5} , ramificado o no ramificado, encontrándose, cada uno de ellos, parcialmente o totalmente halogenados, halógeno o amino.

En aún todavía otra forma de presentación de la invención, se proporcionan compuestos de la fórmula (I), tal y como se describe inmediatamente arriba, y en donde,

n, es 1, de tal forma que, el grupo cicloalquilo, es ciclopropilo, el cual se encuentra sustituido por una o dos R_1 ó R_2 ;

L, es:

piperidinilo, ó 2-oxo-1,2-dihidroxipiridinilo;

Q, es

tetrahidropirano o morfolino, los cuales se encuentran opcionalmente sustituidos con uno a tres alquilo C_{1-4} ;

R_1 , es

alquilo C_{1-5} , fenilo, bencilo, ciclohexil-alquilo C_{0-2} , ciclopentil-alquilo C_{0-2} , tetrahidrofurano, tienilo, ó, R_1 , es pirrolidinilo o piperidinilo, opcionalmente sustituido por acilo C_{1-4} , alcóxicarbonilo C_{1-5} ó alquilsulfonilo C_{1-3} ; y

R_2 , es

un alquilo C_{1-5} , alcoxí C_{1-5} , halógeno o amino,

En aún todavía otra forma de presentación adicional de la invención, se proporcionan compuestos de la fórmula (I), tal y como se ha descrito inmediatamente, arriba, y en donde,

Q, es

Tetrahidropirano-4-ilo ó morfolin-4-ilo, los cuales se encuentran opcionalmente sustituidos con uno a más alquilo C_{1-4} ;

J, es $-CH_2-$;

R_1 , es

neopentilo, tert.-butilo, sec.-butilo, 1,2-dimetilpropilo, isobutilo, fenilo, bencilo, ciclohexil-alquilo C_{0-1} , ciclopentil-alquilo C_{0-1} , tetrahidrofurano, tienilo, ó R_1 , es pirrolidinilo o piperidinilo, opcionalmente sustituidos por acilo C_{1-4} , tert.-butoxicarbonilo ó alquilsulfonilo C_{1-2} .

R_2 , es metilo, metoxi, cloro, bromo o amino; y

L, es piperidinil-3-ilo ó 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo.

La tabla I, contiene compuestos representativos de la invención, los cuales pueden realizarse en concordancia con los procedimientos generales y ejemplos de las secciones que se facilitan abajo, a continuación.

ES 2 269 709 T3

TABLA 1

1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridini-3-il)-naftalen-1-il]-3-(2-fenil-ciclopropil)-urea:

5

10

15

1-[2-(4-bromo-fenil)-ciclopropil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea:

20

25

30

1-[2-(4-metoxi-fenil)-ciclopropil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea:

35

40

1-[2-(3-cloro-fenil)-ciclopropil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea:

45

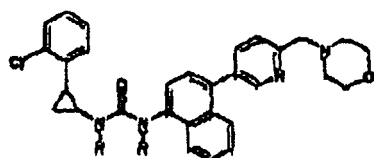
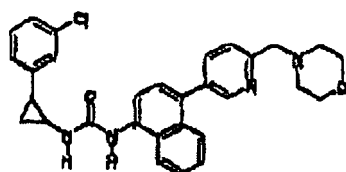
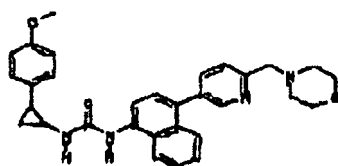
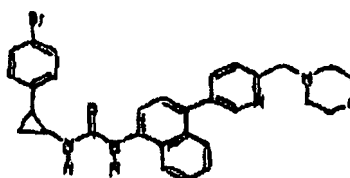
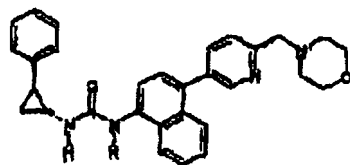
50

55

1-[2-(2-cloro-fenil)-ciclopropil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea:

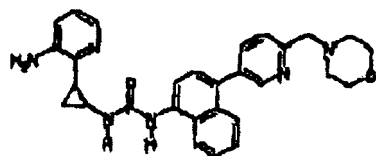
60

65



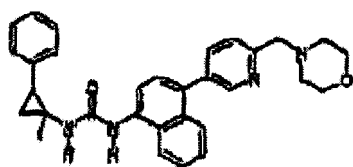
ES 2 269 709 T3

1-[2-(2-amino-fenil)-ciclopropil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea:



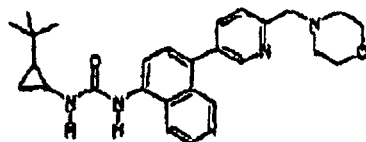
;

1-(1-metil-2-fenil)-ciclopropil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea:



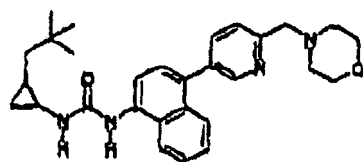
;

1-(2-tert.-butil-ciclopropil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea:



;

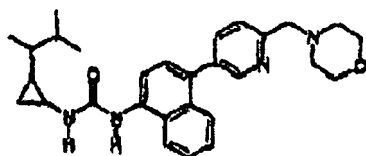
1-[2-(2,2-dimetil-propil)-ciclopropil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea:



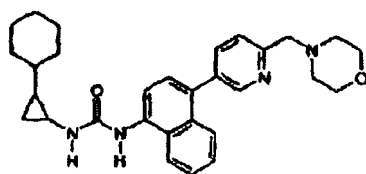
;

ES 2 269 709 T3

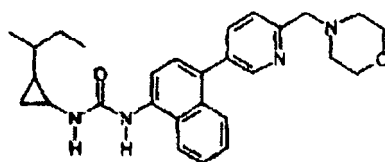
1-[2-(1,2-dimetil-propil)-ciclopropil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea:



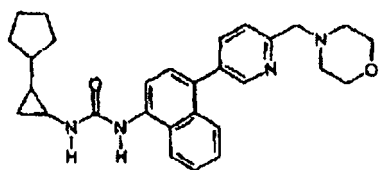
1-(2-ciclohexil-ciclopropil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea:



1-(2-sec.-butil-ciclopropil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea:



1-(2-ciclopentil-ciclopropil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea:

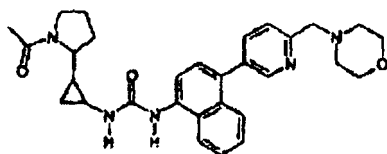


ES 2 269 709 T3

1-[2-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-ciclopropil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea:

5

10



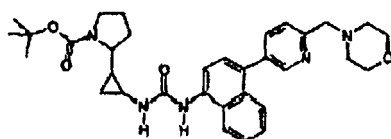
;

15

éster terbutílico del ácido 2-(2-{3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-ciclopropil)-pirrolidin-1-carboxílico:

20

25



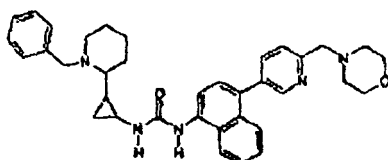
;

30

1-[2-(1-bencil-piperidin-2-il)-ciclopropil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea:

35

40



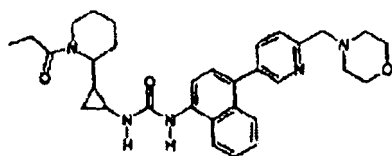
;

45

1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-[2-(1-propionil-piperidin-2-il)-ciclopropil]-urea:

50

55



;

60

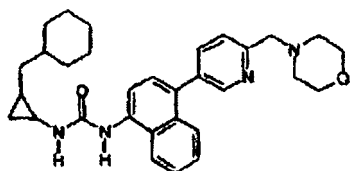
65

ES 2 269 709 T3

1-(2-ciclohexilmetil-ciclopropil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea:

5

10



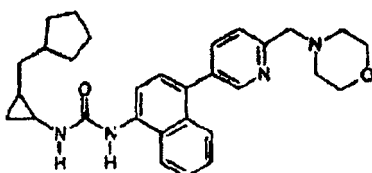
;

15

1-(2-ciclopentilmetil-ciclopropil)-ciclopropil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea:

20

25



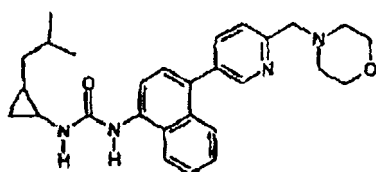
;

30

1-(2-isobutil-ciclopropil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea:

35

40



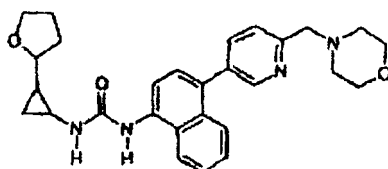
;

45

1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridini-3-il)-naftalen-1-il]-3-[2-(tetrahydro-furan-2-il)-ciclopropil]-urea:

50

55



;

60

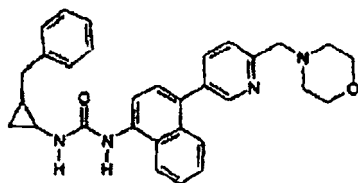
65

ES 2 269 709 T3

1-(2-bencil-ciclopropil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea:

5

10



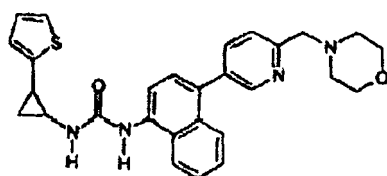
;

15

1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(2-(tiofen-2-il)-ciclopropil)-urea:

20

25



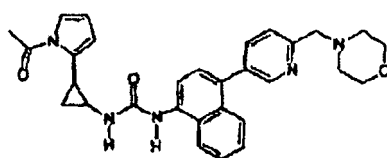
;

30

1-[2-(1-acetil-1H-pirrol-2-il)-ciclopropil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea:

35

40



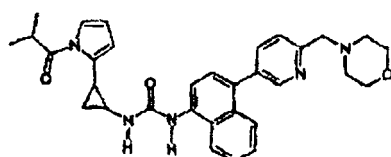
;

45

1-[2-(1-isobutil-1H-pirrol-2-il)-ciclopropil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea:

50

55



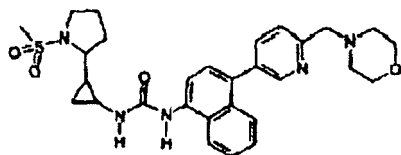
;

60

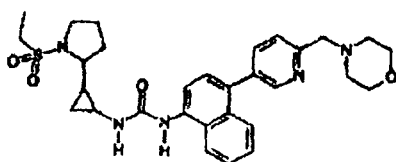
65

ES 2 269 709 T3

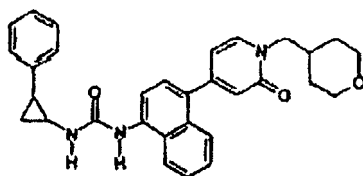
1-[2-(1-metanosulfonil-pirrolidin-2-il)-ciclopropil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea:



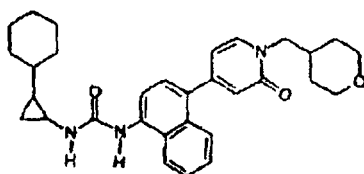
1-[2-(1-etanosulfonil-pirrolidin-2-il)-ciclopropil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea:



1-{4-[2-oxo-1-(tetrahydro-piran-4-ilmetil)-1,2-dihidro-piridin-4-il]-naftalen-1-il}-3-(2-fenil-ciclopropil)-urea:



1-(2-ciclohexil-ciclopropil)-3-{4-[2-oxo-1-(tetrahydro-piran-4-ilmetil)-1,2-dihidro-piridin-4-il]-naftalen-1-il}-urea:



o los derivados farmacéuticamente aceptables de éstos.

En todos los compuestos dados a conocer anteriormente, arriba, en esta solicitud de patente, en el caso en el que la nomenclatura se encuentre en conflicto con la estructura, deberá entenderse que, el compuesto, se define por la estructura.

Cualesquiera compuestos de esta invención que contengan uno o más carbonos asimétricos pueden encontrarse a disposición como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastoméricas y diastómeros individuales. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos, se encuentran expresamente incluidas en la presente invención. Cada carbono estereogénico, puede encontrarse en la configuración R ó S., o una combinación de configuraciones.

Algunos de los compuestos de la fórmula (I), pueden existir en más de una forma tautomérica. La invención, incluye tales tipos de tautómeros.

Todos los términos utilizados aquí, en esta especificación, a menos que se haga constar de otra forma, deberán entenderse en su significado ordinario, tal y como se conoce en el arte especializado de la técnica. Así, por ejemplo, “alcoxi C₁₋₄”, es un alquilo C₁₋₄ con un oxígeno terminal, tal como metoxi, etoxi, propoxi, y butoxi. Todos los grupos alquilo, alqueno y alquino, deberán entenderse como estando ramificados o no ramificados, allí en donde sea posible, y a menos que se especifique de otro modo. Otras definiciones más específicas, son como sigue:

El término “oroílo”, tal y como se utiliza en la presente especificación, deberá entenderse como significando “benzoílo” ó “naftoílo”.

El término “carbociclo”, deberá entenderse como significando un radical hidrocarburo alifático, que contiene de tres a doce átomos de carbono. Los carboxilos, incluyen a anillos de hidrocarburo que contienen de tres a doce átomos de carbono. Estos carbociclos, pueden ser, o bien ya sea sistemas de anillos aromáticos, o bien sistemas de anillos no aromáticos. Los sistemas de anillos, no aromáticos, pueden ser mono- o poli-insaturados. Los carbociclos preferidos, a menos que se especifique de otra forma, incluyen, pero no de una forma limitativa, a los ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptanilo, cicloheptenilo, fenilo, indanilo, indenilo, benzociclobutanilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, naftilo, decahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo.

El término “heterociclo”, se refiere a un radical de heterociclo, estable, no aromático, de 4 a 8 miembros (pero, de una forma preferible, de 6 miembros), monocíclico, o un radical heterociclo, estable, no aromático de 8 - 11 miembros bicíclico, que pueden encontrarse ambos saturados o insaturados. Cada heterociclo, consiste en átomos de carbono y uno o más, preferiblemente, de 1 a 4 heteroátomos, elegidos de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterociclo, puede encontrarse unido mediante cualquier átomo del ciclo, lo cual da como resultado una creación de una estructura estable. Los heterociclos preferidos, a menos que se especifique de otra forma, incluyen, pero no de una forma limitativa, a por ejemplo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tetrahidropirranilo, dioxanilo, tetrametilensulfonilo, tetrametilensulfoxidilo, axazolinilo, tiazolinilo, imidazolinilo, tetrahidropiridinilo, homopiperidinilo, pirrolinilo, tetrahidropirimidinilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, dihidrooxazinilo, dihidropirranilo, oxocanilo, heptacanilo, tioxanilo y ditianilo.

El término “heteroarilo”, deberá entenderse como significando un anillo aromático, monocíclico, de 5-8 miembros, ó bicíclico, de 8 a 11 miembros, que contienen 1-4 heteroátomos, elegidos de entre N, O, y S. Se incluyen a los derivados parcialmente o totalmente insaturados de éstos. Tales tipos de heteroarilos, a menos que se especifique de otra forma, incluyen a los : piridinilo, piridonilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzopirazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, benzooxazolonoilo, benz[1,4]oxazin-3-onilo, benzodioxolilo, benz[1,3]-dioxo-2-onilo, tetrahidrobenzopirranilo, indolilo, indolinilo, indolonilo, indolinonilo y ftalimidilo.

El término “heteroátomo”, tal y como se utiliza aquí, deberá entenderse como significando átomos distintos del O, N, S, y P.

El término “arilo”, tal y como se utiliza aquí, a menos que se especifique de otra forma, se entenderá como significando carbociclo aromático o heteroarilo, tal y como se define aquí.

Los términos que son análogos de las porciones cíclicas anteriores, arriba mencionadas, tales como ariloxi, heterociclioxi ó heteroarilo, deberán entenderse como significando un arilo, heteroarilo, heterociclo, tal y como se define anteriormente, arriba, unidos a su grupo respectivo.

Tal y como se utiliza aquí, “nitrógeno” y “azufre”, incluyen a cualquier forma oxidada de nitrógeno y azufre, y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico. Así, por ejemplo, si Y, es -S-alquilo C₁₋₆, a menos que se especifique de otra forma, ello debe entenderse como incluyendo -S(O)-alquilo C₁₋₆ y -S(O)₂-alquilo C₁₋₆.

El término “halógeno”, tal como se utiliza la presente especificación, deberá entenderse como significando bromo, cloro, flúor o yodo. Las definiciones “parcialmente o totalmente halogenado”, “sustituido por uno o más átomos de halógeno”, incluyen, por ejemplo, a mono-, di- o halo-derivados, en uno o más átomos de carbono. Para alquilo, un ejemplo no limitativo, sería -CH₂CHF₂-, -CF₃-, etc.

En todos los grupos alquilo o cadenas de carbono en donde, uno o más átomos de carbono se encuentran opcionalmente reemplazados por heteroátomos: O, S ó N, deberá entenderse el hecho de que, si N no se encuentra sustituido, entonces, éste es NH, y se entenderá el hecho de que, los heteroátomos, pueden reemplazar a ambos, átomos de carbono terminales, o átomos de carbono internos, dentro de una cadena de carbono ramificada o no ramificada. Tales grupos, pueden encontrarse sustituidos tal y como se describe aquí, anteriormente, arriba, mediante grupos tales como oxo, para dar como resultado definiciones tales como - pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos - : alcóxicarbonilo, acilo, amido y tioxo.

Los compuestos de la invención, son sólo aquéllos que se contemplan como siendo “químicamente estables”, tal y como se apreciará por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Así, por ejemplo, un compuesto que podría tener una “valencia en suspensión” o un “carbanión”, no son compuestos contemplados por la invención.

La invención, incluye sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula (I).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención, incluyen a aquéllas derivados de ácidos y bases, inorgánicos y orgánicos, farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos apropiados, incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, meléico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfúrico, tartático, acético, cítrico, metanosulfónico, fórmico, benzóico, malónico, naftaleno-2-sulfúrico y bencenosulfónico. Otros ácidos, tales como el ácido oxálico, si bien en sí mismos no farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en la preparación de sales de utilidad como intermediarios, en la obtención de compuestos de la invención, y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables. Las sales derivadas de bases apropiadas, incluyen a las sales de metales alcalinos (por ejemplo, de sodio), sales de metales alcalino-térreos (por ejemplo, de magnesio) y a las sales de amonio y de H-(alquilo C₁-C₄)⁺.

Procedimientos de utilización

En concordancia con la presente invención, se proporcionan procedimientos de utilización de compuestos de la fórmula (I). Los compuestos de la invención, bloquean, de una forma efectiva, la producción de citocinas inflamatorias a partir de células. La inhibición de la producción de citocinas, es un medio atractivo para prevenir y tratar una variedad de enfermedades mediatizadas por citocinas o condiciones asociadas con un exceso de producción de citocinas, por ejemplo, enfermedades y condiciones patológicas que implican la inflamación. Así, de este modo, los compuestos de la invención, son de utilidad para el tratamiento de tales tipos de condiciones. Éstas, abarcan a enfermedades que incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a ellas, a la artritis reumatoidea, la artritis traumática, la esclerosis múltiple, el síndrome de Guillain-Barre, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa, la psoriasis, la enfermedad de injerto versus huésped, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis, lesión por reperusión, sepsis, enfermedades de resorción ósea, incluyendo a la osteoporosis, enfermedad obstructiva pulmonar crónica, fallo cardíaco congestivo, enfermedad de Alzheimer, arterioesclerosis, síndrome de shock tóxico, asma, dermatitis por contacto, angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), y diabetes mellitus insulino-dependiente.

Adicionalmente, se espera que, los compuestos de la invención, que son inhibidores de la producción de citocinas, bloqueen la expresión de ciclooxidasa inducible (COX-2). Se ha mostrado que, la expresión de COX-2, se incrementa mediante las citocinas, y se cree que es la isoforma de la ciclooxigenasa responsable de la inflamación (M.K. O'Banion *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1992, 89, 4888). Correspondientemente en concordancia, se espera que, los presentes nuevos compuestos, podrían exhibir eficacia contra aquellos trastornos actualmente tratados con inhibidores de COX, tales como los NSAIDs familiares. Estos trastornos, incluyen al dolor agudo y crónico, así como también a los síntomas de inflamación y enfermedad cardiovascular.

Tal y como se ha discutido en los antecedentes y trasfondo de la invención, la IL-8, juega un rol interpretativo en el influjo de los neutrófilos, en sitios de inflamación o lesión. Así, por lo tanto, en todavía otro aspecto de la invención, los compuestos de la invención, pueden ser de utilidad en el tratamiento de enfermedades mediatizadas predominantemente por neutrófilos, tales como el y el infarto de miocardio, y la apoplejía, sola, o a continuación de una terapia trombolítica, lesión térmica, síndrome de aflicción respiratoria del adulto (ARDS), múltiples lesiones de órganos, segundarias a traumas, glomerulonefritis aguda, dermatosis con componentes inflamatorios agudos, meningitis purulenta aguda u otros trastornos del sistema nervioso central, hemodiálisis, leucoférisis, síndromes asociados con la transfusión de granulocitos y enterocolitis necrosante.

Para el uso terapéutico, los compuestos de la invención, pueden administrarse en cualquier forma convencional de dosificación, de cualquier forma convencional. Las vías o rutas de administración, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstas, a las rutas o vías intravenosa, intramuscular, subcutánea, intrasínovial, por infusión, sublingual, transdérmica, oral, tópica, o por inhalación. Los modos preferidos de administración, son por vía oral y por vía intravenosa.

Los compuestos de la presente invención, pueden administrarse solos, o en combinación con adyuvantes que mejoren la estabilidad de los inhibidores, faciliten la administración de composiciones farmacéuticas que los contienen, en ciertas formas de presentación, que proporcionen una disolución o dispersión incrementada, una actividad inhibitoria incrementada, que proporcionen una terapia accesoria, y por el estilo, incluyendo otros ingredientes activos. De una forma ventajosa, tales terapias de combinación, utilizan unas dosificaciones más reducidas de las terapias convencio-

nales, evitando, de este modo, la posible toxicidad y efectos secundarios incurridos, cuando dichos agentes, se utilizan como monoterapias. Los compuestos de la invención, pueden combinarse físicamente con los adyuvantes terapéuticos o de otro tipo, convencionales, en una composición farmacéutica individual. De una forma ventajosa, los compuestos, pueden entonces administrarse conjuntamente, en una forma de dosificación individual. En algunas formas de presentación, las composiciones farmacéuticas que comprenden tales tipos de combinaciones de compuestos, contienen por lo menos aproximadamente un 5%, pero, de una forma preferible, por lo menos un 20%, de un compuesto de la fórmula (I) (peso/peso), o una combinación de éstos. El porcentaje óptimo (peso/peso) de un compuesto de la invención, puede variar, y se encuentra al alcance de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. De una forma alternativa, los compuestos, pueden administrarse por separado (bien ya sea en serie, o en paralelo). La dosificación por separado, permite una mayor flexibilidad del régimen de dosificación.

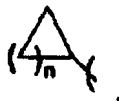
Tal y como se ha mencionado anteriormente, arriba, las formas de dosificación de los compuestos de la presente invención, incluyen a los vehículos o portadores y adyuvantes farmacéuticamente aceptables que son conocidos por parte de aquéllas personas comúnmente expertas en el arte especializado de la técnica. Estos vehículos o portadores y adyuvantes, incluyen, por ejemplo, a los intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, sustancias tampón, agua, sales o electrolitos, y sustancias basadas en celulosa. Las formas preferidas de dosificación, incluyen a las tabletas, cápsulas, grageas, líquidos, soluciones, suspensiones, emulsiones, pastillas, jarabes, materias en polvo reconstituibles, granulados, supositorios y parches transdérmicos. Los procedimientos para preparar tales formas de dosificación, son ya conocidas (véase, por ejemplo, H.C. Ansel y N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, - Formas de dosificación farmacéutica y sistemas de suministro de fármacos -, 5ª edición, Lea and Febiger (1990)). Los niveles y los requerimientos de dosificación, están bien reconocidos en el arte especializado de la técnica, y pueden seleccionarse por parte de aquéllas personas usualmente expertas en el arte especializado de la técnica, para un paciente particular. En algunas formas de presentación, las dosificaciones, se encuentran comprendidas dentro de unos márgenes de 1-1000 mg/dosis, para un paciente de 70 kg. Si bien una dosis por día, puede ser suficiente, pueden darse hasta 5 dosis por día. Para usos orales, pueden requerirse hasta 2000 mg/día. Tal y como apreciará la persona especializada en el arte de la técnica, podrán requerirse dosis menores o mayores, en dependencia de factores particulares. Así, por ejemplo, las dosificaciones específicas y los regímenes específicos para el tratamiento, dependerán de factores tales como el perfil general de salud del paciente, la gravedad y el curso de los trastornos del paciente, o la disposición a éstos, y del juicio del médico que prescribe el tratamiento o trata al paciente.

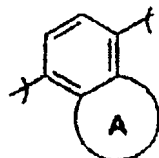
Con objeto de que esta invención pueda comprenderse de una forma más completa, se facilitarán ejemplos, los cuales se presentan a continuación. Estos ejemplos, son para el propósito de ilustrar formas preferidas de presentación de esta invención, y no deben interpretarse, en modo alguno, como limitativos del ámbito o alcance de la presente invención.

Los ejemplos que se facilitan a continuación, son ilustrativos y, tal y como se reconocerá por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, podrían modificarse los reactivos o condiciones particulares, según las necesidades para compuestos individuales, sin ninguna experimentación excesiva. Los materiales de partida utilizados en el esquema que se facilita abajo, a continuación, son o bien ya sea comercialmente obtenibles en el mercado, o bien ya sea susceptibles de poderse preparar fácilmente a partir de materiales comercialmente obtenibles en el mercado, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica.

Procedimientos sintéticos generales

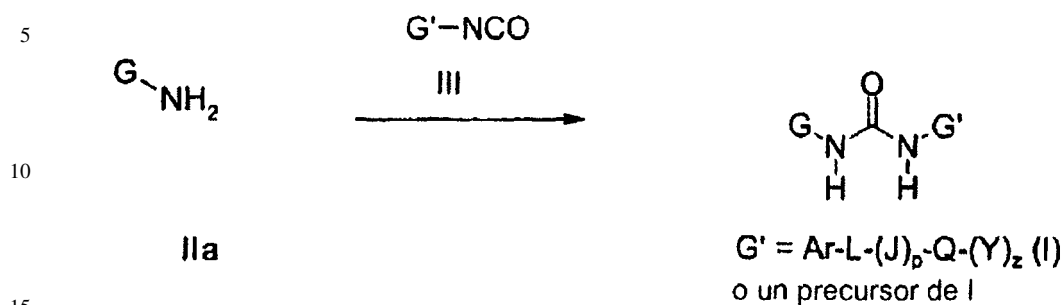
La invención, proporciona adicionalmente procedimientos para preparar los compuestos de la fórmula (I). Los compuestos de la invención, pueden prepararse mediante los procedimientos generales y ejemplos que se presentan abajo, a continuación, y mediante procedimientos conocidos por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. En este aspecto, se hará una referencia adicional a las patentes estadounidenses n^{os} US 6.319.921 y 6.358.945, y las solicitudes de patentes estadounidenses n^{os} US-A-09/714.539, US-A-09/611.109, US-A-09/698.442 y US-A-09/834.897 y US-A-09/902.085, y a la solicitud provisional de patente estadounidense US 60/283.642. En los esquemas "G", en las fórmulas que se muestran abajo, a continuación, el significado del grupo

cicloalquilo: , mostrado en la fórmula (I); y Ar, en la definición de "G", en las fórmulas facilitadas pos-

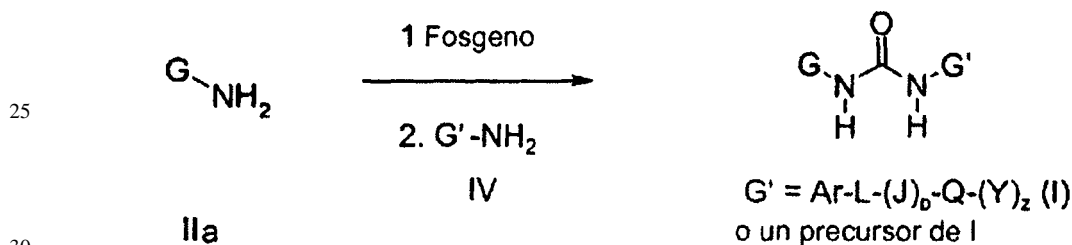
teriormente, abajo, a continuación, tendrán el significado de un grupo carboxílico:  mostrado en la fórmula (I) de la invención, descrita anteriormente, arriba.

Los compuestos de la invención, pueden prepararse mediante el método A, B, C ó D, tal y como se ilustra en el esquema I.

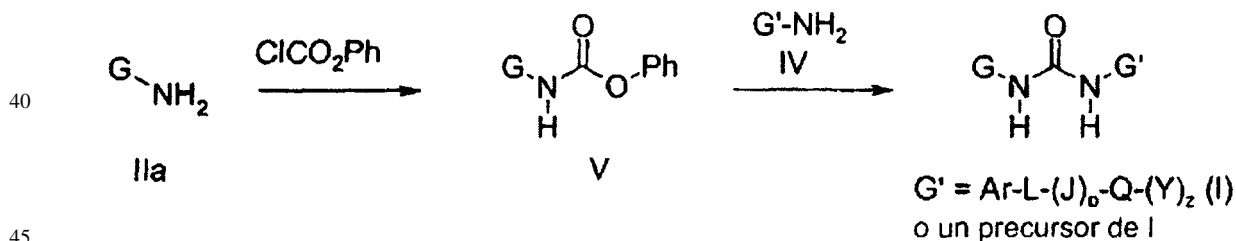
Método A



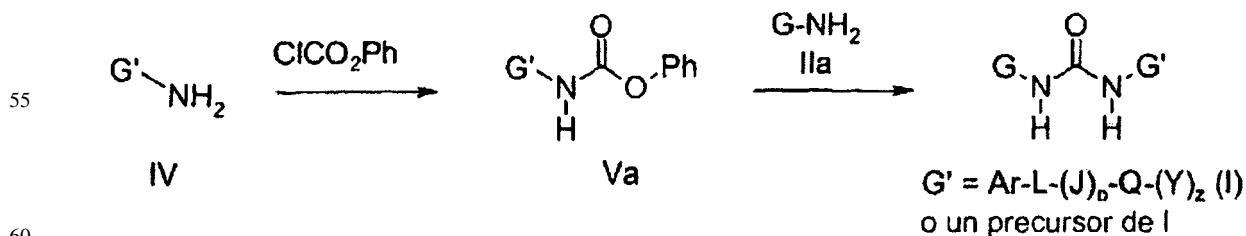
Método B



Método C



Método D



En el método A, se procede a disolver una mezcla de una amina de la fórmula (IIa) y un ariloisocianato de la fórmula (III), en un disolvente anhidro no prótico, tal como THF, éter, tolueno, dioxano, o acetato de etilo. El disolvente preferido, es THF. La mezcla, se agita a una temperatura de 0-45°C, de una forma preferible, a una temperatura de 25°C, durante un transcurso de tiempo de 2-24 horas, y se eliminan los volátiles. La purificación del residuo, mediante la recrystalización de un disolvente apropiado, tal como acetato de etilo/hexanos, acetato de etilo/MeOH, THF/éter de petróleo, agua/EtOH, EtOH/agua, o mediante cromatografía en gel de sílice, utilizando, por ejemplo, hexanos y acetato de etilo, como diluyentes, proporciona el producto de la fórmula (I) o precursores de éste.

En el método B, se procede a disolver una amina de la fórmula (IIa), en un disolvente halogenado, tal como el cloruro de metileno, cloroformo o dicloroetano. El disolvente preferido, es el cloruro de metileno. La mezcla, se diluye con un álcali acuoso, tal como el bicarbonato sódico o el carbonato potásico, se enfría en un baño de hielo, y a ésta, se le añade fosgeno. La mezcla, se agita vigorosamente durante un transcurso de tiempo de 5-30 minutos, siendo preferible un transcurso de tiempo de 10 minutos. La capa orgánica, se seca con agentes tales como el MgSO_4 o Na_2SO_4 , y se eliminan los volátiles, para proporcionar el correspondiente isocianato. Se procede a agitar el isocianato y arilamina IV, en un disolvente anhidro no prótico, tal como THF, éter, tolueno, dioxano, cloruro de metileno o acetato de etilo. El disolvente preferido, es THF. La mezcla, se agita a una temperatura de 0-45°C, de una forma preferible, a una temperatura de 25°C, durante un transcurso de tiempo de 2-24 horas, y se eliminan los volátiles. La purificación del residuo, mediante la recristalización o mediante cromatografía en gel de sílice, tal y como se ha descrito anteriormente, arriba, proporciona el producto de la fórmula (I) o precursores de éste.

El isocianato requerido, puede también prepararse a partir del ácido carboxílico $\text{G-CO}_2\text{H}$, mediante reacción con un cloroformiato, tal como el cloroformiato de etilo, en presencia de una base apropiada, tal como la trietilamina, en un disolvente apropiado, tal como THF, a una temperatura de 0°C. el anhídrido mezclado resultante, se trata con una solución acuosa de azida sódica. El calentamiento de la solución de acil-azida resultante, en un disolvente apropiado, tal como tolueno, a aproximadamente la temperatura de reflujo, da como resultado una redistribución de Curtius, proporcionando el isocianato G-N=C=O *in situ*. De una forma preferible, el isocianato, puede también prepararse mediante un tratamiento con $\text{G-CO}_2\text{H}$, con fosforodiazidato de difenilo, y una base apropiada, tal como la trietilamina, en un disolvente apropiado, tal como DME, para formar una acil-azida, seguido de calentamiento, para realizar una redistribución de Curtius.

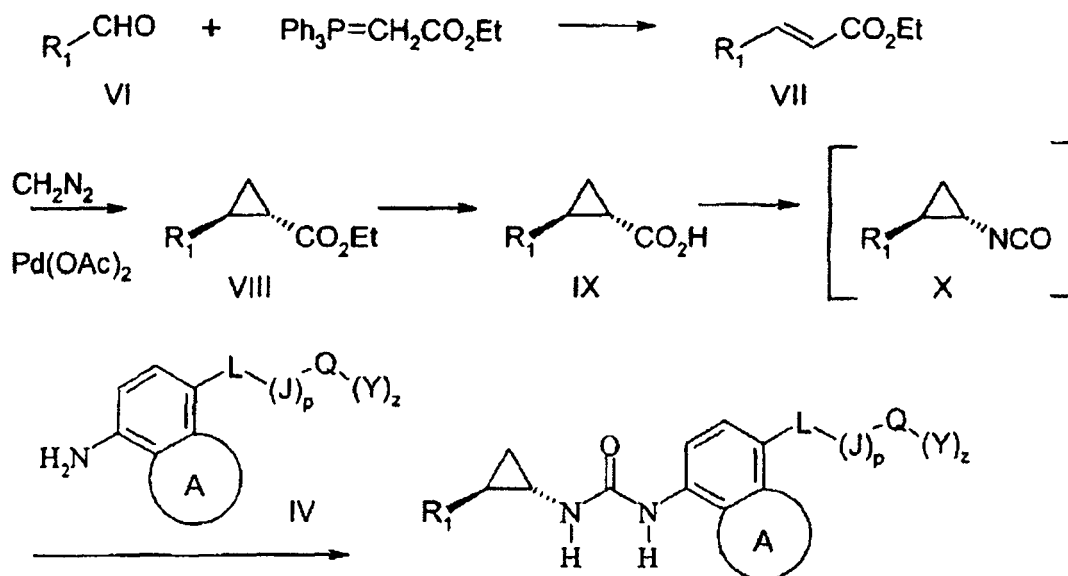
En el método C, se procede a disolver una amina de la fórmula (IIa), en un disolvente apropiado, tal como un disolvente halogenado, el cual incluye a cloruro de metileno, cloroformo o dicloroetano. El disolvente preferido, es el cloruro de metileno. Puede añadirse una base apropiada, tal como la trietilamina, seguido de un cloroformiato de alquilo o arilo, tal como el cloroformiato de ter.-butilo o el cloroformiato de fenilo (mostrado). La mezcla, se agita a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes de 0-85°C, preferiblemente, a la temperatura de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 2-24 horas, y se eliminan los volátiles, proporcionando carbamato (V). El carbamato y arilamida IV, se mezclan, en un disolvente anhidro no prótico, tal como THF, éter, tolueno, dioxano, cloruro de metileno o acetato de etilo. El disolvente preferido, es THF. La mezcla, se agita a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes de 0-110°C, de una forma preferible, a la temperatura de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 2-24 horas, y se eliminan los volátiles. La purificación del residuo, tal y como se ha descrito anteriormente, arriba, proporciona el producto de la fórmula (I) o precursores de éste. Este procedimiento, puede también realizarse en sentido inverso, tal y como se ilustra en el método D.

En el método D, se procede a disolver una arilamina (IV), en un disolvente apropiado, tal como el THF. Se añade un cloroformiato de alquilo o de arilo, tal como el cloroformiato de tert.-butilo o el cloroformiato de fenilo (mostrado). La mezcla, se agita a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes de 0-85°C, de una forma preferible, a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 2-24 horas, al cabo de cuyo transcurso de tiempo, la reacción, se extingue con bicarbonato sódico saturado. El carbamato y la amina IIa, se mezclan en un disolvente anhidro no prótico, tal como THF, éter, tolueno, dioxano, cloruro de metileno o acetato de etilo. El disolvente preferido, es THF. La mezcla, se agita a una temperatura de 0-110°C, de una forma preferible, a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 2-48 horas, en un tubo sellado. Se añaden resinas de PS-trisamina y de PS-isocianato y, la mezcla de reacción, se agita durante un transcurso de tiempo de 3 días. La filtración y la concentración, proporcionan el producto de la fórmula (I) o precursores de ésta.

Los intermediarios de amina de la fórmula (IIa), son o bien ya sea comercialmente obtenibles en el mercado, o bien éstos pueden obtenerse mediante métodos conocidos por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Los compuestos de la fórmula (I), con $n = 1$, pueden prepararse mediante el método B, vía un isocianato, tal y como se ilustra en el esquema II. Se procede a tratar un aldehído que porta R_1 (ó R_2)(VI), con carboximetileno-trifenilfosforano, en un disolvente apropiado, tal como el THF, para proporcionar el éster alfa, beta-insaturado VII.

El tratamiento con diazometano, en presencia de paladio (II), en un disolvente apropiado, tal como el diclorometano-éter, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 0°C a la temperatura ambiente, proporciona el éster del ácido ciclopropan-carboxílico VIII. El éster, se hidroliza con al correspondiente ácido carboxílico IX. Opcionalmente, la hidrólisis, puede realizarse previamente a la etapa de ciclopropanación. El ácido carboxílico, puede entonces convertirse al isocianato (X), vía una readaptación de Curtius, y hacerse reaccionar con el intermediario deseado IV, tal y como se ha descrito anteriormente, arriba, para el método B.

Esquema II

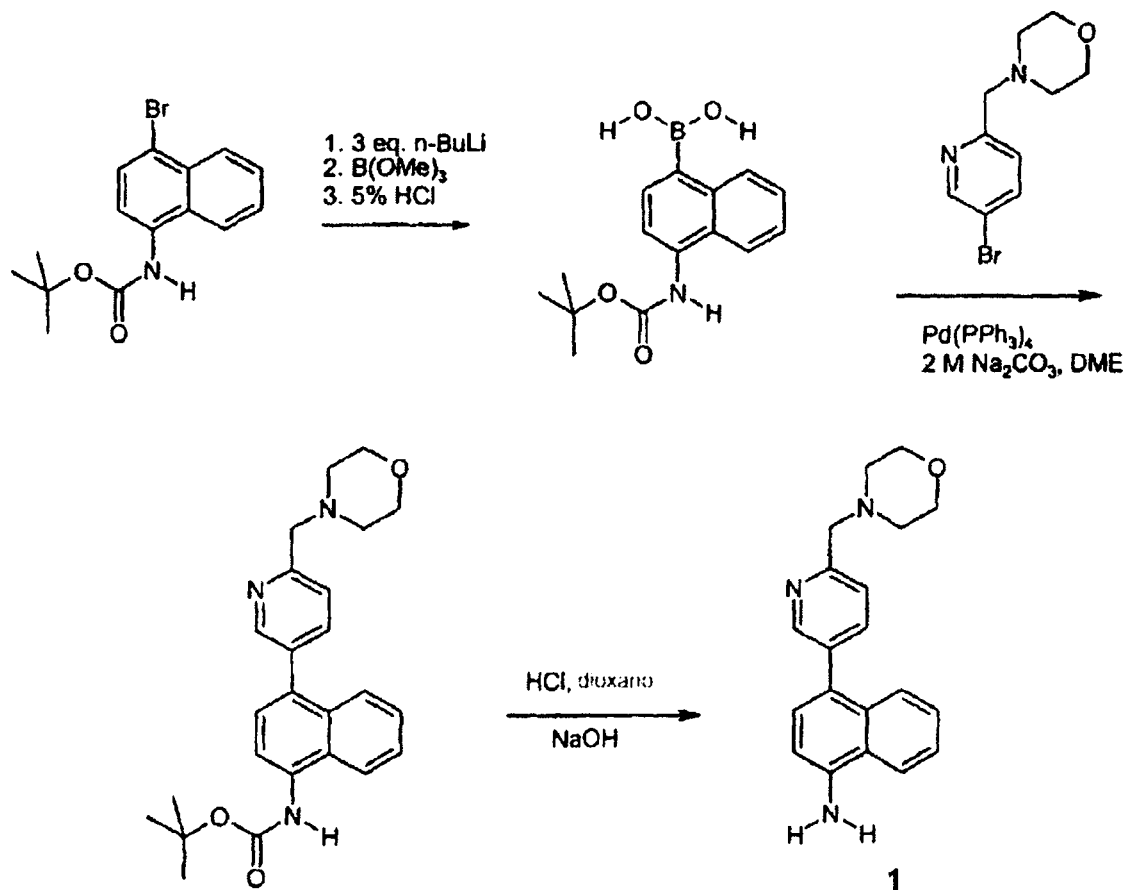


Los métodos mediante los cuales pueden prepararse los intermediarios III y IV, (Esquema I), son conocidos el arte especializado de la técnica. En las solicitudes de patente anteriormente referenciadas, arriba, se describen y se ejemplifican varios procedimientos.

Ejemplos sintéticos

Ejemplo de preparación 1

4-[5-(4-aminonafil)piridin-2-ilmetil]morfolina



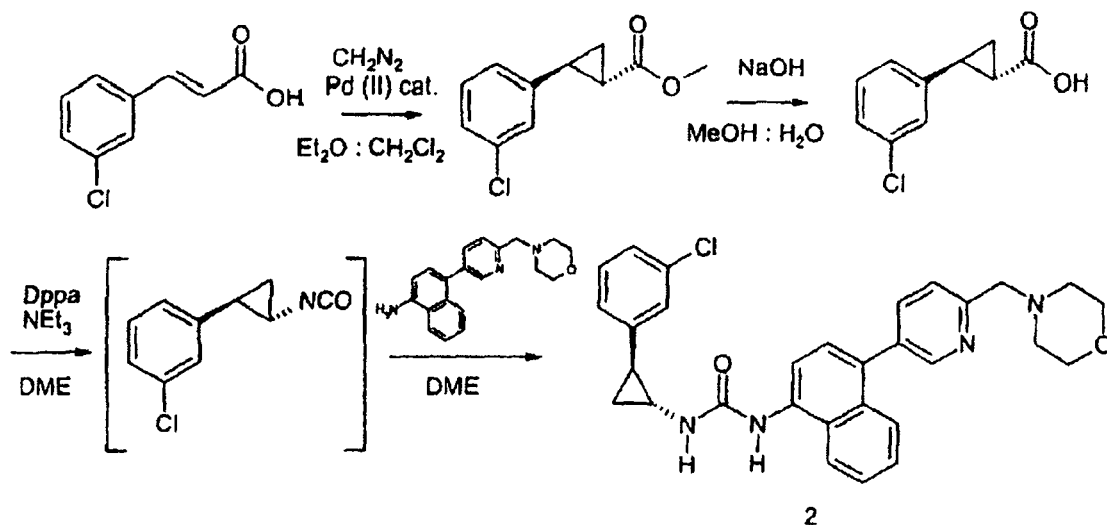
A una solución agitada de N-boc-1-amino-4-bromo-naftaleno (15,5 mmol) en THF anhidro (40 ml), a una temperatura de -78°C , se le añadió n-BuLi (47 mmol). La solución amarillo-verde resultante, se agitó a una temperatura de -78°C , durante un transcurso de tiempo de 2 horas y, a continuación, se transfirió a una solución de borato de trimetilo (5,64 gramos, 54,2 mmol), en THF anhidro (25 ml), a una temperatura de -42°C . La reacción, se dejó calentar a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche, a medida que se calentaba el baño. Después de proceder a agitar durante un transcurso de tiempo de 16 horas, se añadió un HCl acuoso al 5% (25 ml) y, la mezcla, se agitó durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. La capa acuosa, se saturó con NaCl y, las capas, se separaron. La porción acuosa, se extrajo con éter dietílico (3 x 60 ml) y, los orgánicos combinados, se extrajeron con NaOH 0,5 M (6 x 30 ml). Los extractos básicos combinados, se acidificaron a $\sim\text{pH}$ 2, con HCl 3 M (\sim 30 ml) y, la suspensión, se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). Los extractos etéricos combinados, se secaron (MgSO_4), se filtraron y, el disolvente, se eliminó, para proporcionar ácido borónico, como un sólido de color beige (2,3 g), el cual se utilizó sin purificación adicional).

Se procedió a disolver este ácido borónico (0,70 mmol) y 5-bromo-2-(morfolin-4-ilmetil)piridina (0,70 mmol), en una mezcla bifásica de metoxietano (2 ml) y Na_2CO_3 aq. 2 M (1 ml). La reacción, se purgó con vapor de N_2 , durante un transcurso de tiempo de 15 minutos, se añadió el catalizador de Pd y, la mezcla, se calentó a una temperatura de 85°C , durante un transcurso de tiempo de 16 horas. La reacción, se enfrió a la temperatura ambiente, y se repartió entre agua (10 ml) y EtOAc (75 ml). Las capas, se separaron y, la porción orgánica, se lavó con salmuera (20 ml) se secó (MgSO_4), se filtró y, el disolvente, se eliminó, para proporcionar un sólido de color marrón. La cromatografía de columna, proporcionó el producto, como un sólido de color beige.

Este material (0,50 mmol), se disolvió en 2 ml de dioxano anhidro, y se añadió HCl (2,5 mmol). La solución, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A la suspensión resultante, se le añadió éter dietílico (5 ml) y, la mezcla, se enfrió a una temperatura de 0°C . La neutralización con NaOH aq. y la filtración, proporcionó el compuesto del título, como un compuesto sólido (100 mg).

Ejemplo 2

1-[2-(3-cloro-fenil)-ciclopropil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea



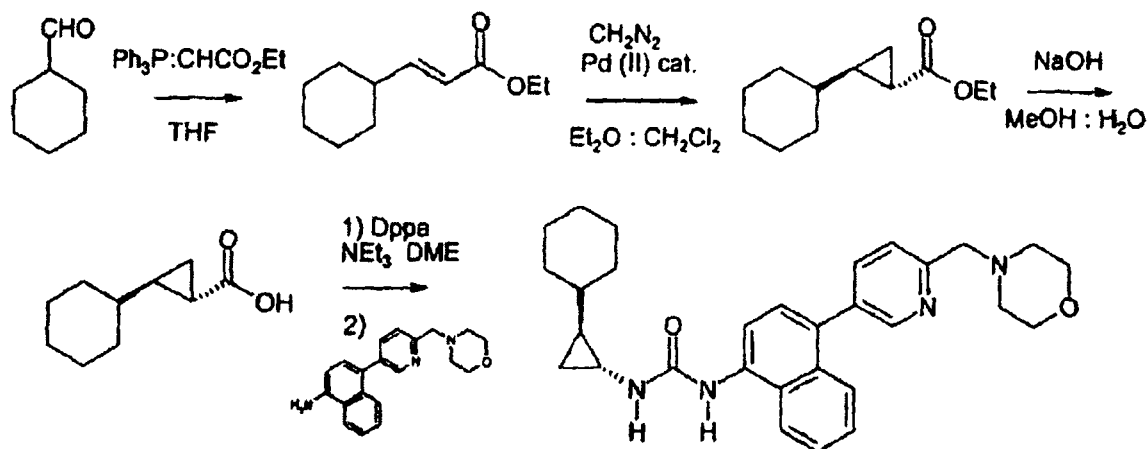
Se generó diazometano en éter, mediante la adición, en porciones, de N-nitroso-N-metil-urea, a una mezcla bifásica de éter (100 ml) y KOH 2,5 M, en agua (150 ml). La capa de éter, se transfirió, mediante pipeta, a una solución de ácido 3-clorocinámico (1,00 g, 5,48 mmol, 1 equivalente) y acetato de paladio (II) (6 mg, 0,028 mmol, 0,005 equivalentes) en diclorometano : éter (1:2,150 ml), a una temperatura de 0°C . La adición, se continuó, hasta que permaneció un color amarillo persistente en la solución. Se continuó con la agitación, durante un transcurso de tiempo de 2,5 horas, a una temperatura de 0°C y, después, se añadieron aproximadamente 3 ml de ácido acético y, la mezcla, se lavó dos veces con solución saturada, acuosa, de NaHCO_3 , y una vez con salmuera. Se procedió, a continuación, a secarla (MgSO_4), y filtrarla y, el disolvente, se eliminó al vacío. Se obtuvo el éster metílico del ácido trans-2-(3-clorofenil)-ciclopropanocarboxílico, crudo, (1,09 g, 5,17 mmol, 94%, como un aceite de color amarillo).

El éster ciclopropanado, crudo, de arriba (1,09 g, 5,17 mmol), se disolvió en 30 ml de MeOH, y se trató con 15 ml de solución acuosa de NaOH 2 M. La mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Se procedió, a continuación, a emplazarla en un evaporador rotativo, para eliminar el MeOH. La solución remanente, se diluyó con agua (30 ml), se lavó con éter (14 ml) y, a continuación, se acidificó con solución acuosa de HCl 5 M. El producto, se extrajo con éter (3 x 40 ml) y, los orgánicos combinados, se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO_4). Después de la filtración, los disolventes, se retiraron al vacío, para proporcionar 792 mg de ácido 2-(3-clorofenil)-ciclopropanocarboxílico, como un sólido de color blanco (4,03 mmol, 78% de rendimiento productivo).

Se procedió a añadir fosforazidato de difenilo (0,21 ml, 0,98 mmol, 1,1 equivalentes) y trietilamina (0,18 ml, 1,26 ml, 1,4 equivalentes), a una solución de ácido ciclopropílico de arriba (176 mg, 0,90 mmol, 1 equivalente) en DME anhidro (2,0 ml). La mezcla resultante, se agitó a una temperatura de 90°C, durante un transcurso de tiempo de 2,5 horas. La solución de isocianato resultante, se enfrió, a continuación, y se trató con 4-(6-morfolin-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-ilamina (ejemplo 1), en 1,5 ml de DME, a la temperatura ambiente. La mezcla, se dejó en régimen de agitación, durante el transcurso de toda la noche y, a continuación, se procedió a añadir algunos ml de MeOH y, los disolventes, se retiraron bajo la acción de vacío. El residuo, se purificó por cromatografía en columna de SiO₂, utilizando MeOH en diclorometano, al 0-10%, como disolvente. El material, se aisló como una espuma de color amarillo pálido (233 mg, 0,45 mmol, 68% de rendimiento productivo), y se trituró en una mezcla de acetonitrilo/MeOH, para proporcionar el compuesto del título, con una materia en polvo, de color amarillo pálido, en una pureza >98%, mediante HPLC.

Ejemplo 3

1-(2-ciclohexil-ciclopropil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea



Se procedió a disolver ciclohexanocarboxaldehído (1,0 ml, 8,26 mmol, 1 equivalentes), en 30 ml de THF anhidro, y se trató con carboximetilnitrifenilfosforano (3,16 g, 9,08 mmol, 1,1 equivalentes) a la temperatura ambiente. La mezcla, se dejó en régimen de agitación, durante el transcurso de toda la noche y, a continuación, se extinguió con cloruro amónico acuoso, saturado, se extrajo 3 veces con éter y, a continuación, los orgánicos combinados, se lavaron con salmuera. La solución, se lavó (Na₂SO₄), se filtró y, parte de los disolventes, se eliminaron bajo la acción del vacío. Cuando se dejó en reposo durante el transcurso de toda la noche, cristalizó óxido de trifenilfosfina fuera de la solución. El residuo, se purificó por cromatografía de columna sobre SiO₂, para proporcionar 1,51 g de éster α,β -insaturado (rendimiento productivo cuantitativo).

Se generó diazometano en éter, procediendo a añadir N-nitroso-N-metil-urea, en porciones, a una mezcla bifásica de éter (100 ml) y KOH 2,5 M en agua (150 ml). La capa de éter, de color amarillo, se transfirió, mediante pipeta, a la solución del éster α,β -insaturado de arriba (675 mg, 3,70 mmol, 1 equivalente) y acetato de paladio (II) (4 mg, 0,019 mmol, 0,005 equivalentes), en diclorometano : éter (1:2, 100 ml), a una temperatura de 0°C. Se continuó con la adición, hasta que permaneció un color amarillo en la solución. Se continuó con el régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a una temperatura de 0°C y, a continuación, se añadieron aproximadamente 1,5 ml de ácido acético y, la mezcla, se dejó que permaneciera a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla resultante, se lavó dos veces con solución saturada de NaHCO₃ y una vez con salmuera. Se obtuvo el éster etílico del ácido trans-2-ciclohexil-ciclopropanocarboxílico (726 mg, rendimiento productivo cuantitativo), como un aceite amarillo, y se utilizó en la siguiente etapa.

El éster crudo (726 mg, 3,70 mmol, 1 equivalente) de arriba, se disolvió en 20 ml de MeOH, y se trató con una solución acuosa de NaOH 2,0 M (10 ml). La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas y, a continuación, se emplazó en un evaporador rotativo, para retirar el MeOH. Se añadió agua y, la mezcla, se lavó una vez con éter. La capa acuosa, se acidificó con una solución acuosa de HCl 6 N y, el producto, se extrajo 3 veces con éter. Los orgánicos combinados, se lavaron una vez con salmuera, y a continuación, se secaron (MgSO₄). La solución, se filtró a través de un pequeño tampón de SiO₂ y, los disolventes, se eliminaron bajo la acción de vacío, proporcionando 458 mg (2,72 mmol, 74%) de ácido trans-2-ciclohexil-ciclopropanocarboxílico.

Se procedió a añadir difenilfosforilazida (0,18 ml, 0,83 mmol, 1,1 equivalentes) y trietilamina (0,15 ml, 1,05 mmol, 1,4 mmol, 1,4 equivalentes), a una solución del ácido anterior, de arriba (127 mg, 0,75 mmol, 1 equivalente) en DME anhidro (2 ml). La solución, se agitó a una temperatura de 90°C, durante un transcurso de tiempo de 2,5 horas. La

ES 2 269 709 T3

solución de isocianato resultante, de color amarillo, se trató, a la temperatura ambiente, con 4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-2-ilamina (ejemplo 1), en 1,5 ml de THF anhidro y, se dejó en régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. Se procedió, a continuación, a añadir MeOH (2 ml) y, los disolventes, se eliminaron bajo la acción de vacío. El producto crudo (un aceite de color amarillo), se purificó bajo cromatografía de columna, sobre SiO₂, utilizando MeOH en diclorometano, al 1-10%, como eluyente. Se obtuvo el compuesto del título, como una espuma de color amarillo (75 mg, 0,15 mmol, 21%).

10

15

20

25

30

35

40

45

50

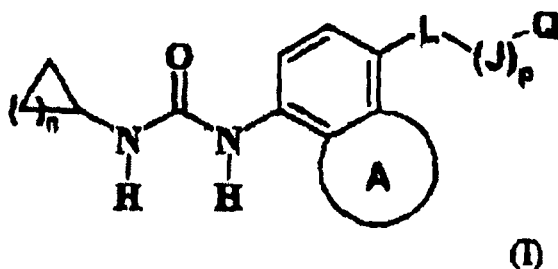
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I):

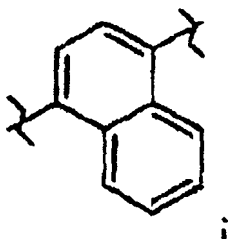


en donde: n, es 1, de tal forma que, el grupo cicloalquilo, es ciclopropilo opcionalmente sustituido, de una forma independiente, por una o dos R_1 ó R_2 ,

p, es 0 ó 1;

m, es 0, 1 ó 2;

el anillo A, es:



L, es:

arilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, dihidropiridinonilo, piperidinilo, benzimidazol, piperazinilo, piridazinilo ó pirazinilo; encontrándose cada uno de ellos opcionalmente sustituido de una forma independiente, con uno a tres alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , oxo, hidroxi, nitrilo, amino, mono- ó di-(alquil C_{1-3})amino, mono- ó di-(alquilamino C_{1-3})carbonilo, $NH_2C(O)$, alquilo- $C_{1-6}-S(O)_m$ ó halógeno;

J, es $-CH_2-$ ó CH_2CH_2- ;

Q, es

fenilo, piridinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolinilsulfóxido, tiomorfolinilsulfona ó tetrahidropiraniolo, encontrándose, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido por uno a tres alquilo C_{1-4} , fenilo, alcoxi C_{1-4} ó hidroxi;

R_1 , es

fenilo, bencilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniolo, morfolino, piridinilo, piperidinilo, pirrolidinilo ó tienilo, encontrándose, cada uno de los anteriormente mencionados compuestos, opcionalmente sustituidos con uno a tres fenilo, naftilo, heterociclo ó heteroarilo, tal y como se ha descrito anteriormente, arriba, en este párrafo, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, el cual se encuentra parcialmente o totalmente halogenado, cicloalquil- C_{3-7} -alquilo C_{0-2} , biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, fenilalquilo C_{1-5} , acilo C_{1-5} , alcocarbonilo C_{1-5} , alquilo $C_{1-5}-S(O)_m$, naftil-alquilo C_{1-5} , halógeno, hidroxi, oxo, nitrilo, alcoxi C_{1-3} de una forma opcional, parcialmente o totalmente halogenados, fenilo, naftilo, heteroarilo ó heterocíclico, en donde, la porción heterocíclica o heteroarilo, es tal y como se ha mencionado anteriormente, arriba, en este párrafo, nitro, amino, mono- ó di-(alquil C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heteroaril- ó heterocíclico-amino, en donde, la porción heteroarilo o heterocíclica, es tal y como se ha descrito anteriormente, arriba, en este párrafo, $NH_2C(O)$, un mono- ó di-(alquil C_{1-3})aminocarbonilo, alquil $C_{1-5}-C(O)$ -alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-5} , mono- ó di-(alquil C_{1-5})amino, mono- ó di-(alquil C_{1-3})amino-alquilo C_{1-5} , amino- $S(O)_2$ ó di-(alquil C_{1-3})amino- $S(O)_2$;

cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{0-2} , biciclopentanilo, biciclohexanilo ó bicicloheptanilo, encontrándose cada uno de ellos, de una forma opcional, parcialmente o totalmente halogenados y opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;

ES 2 269 709 T3

alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado y, opcionalmente, parcialmente o totalmente halogenado; y

R_2 , es

- 5 un alquilo C_{1-6} , ramificado o no ramificado, opcionalmente, parcialmente o totalmente halogenado, alcoxi C_{1-5} , ramificado o no ramificado, encontrándose, cada uno de ellos, parcialmente o totalmente halogenados, carbonilo, nitrilo, nitro, halógeno o amino.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde:

10

L, es:

- arilo, piridinilo, pirimidinilo ó piperidinilo, encontrándose cada uno de ellos opcionalmente sustituido de una forma independiente, con uno a tres alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , oxo, hidroxilo, nitrilo, amino, mono- ó di-(alquil C_{1-3})amino, 15 mono- ó di-(alquilamino C_{1-3})carbonilo, $NH_2C(O)$, alquilo- $C_{1-6}-S(O)_m$ ó halógeno;

Q, es

- 20 morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolinilsulfóxido, tiomorfolinilsulfona y tetrahidropiranilo, encontrándose, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido por uno a tres alquilo C_{1-4} ;

R_1 , es

- 25 fenilo, bencilo, tetrahidrofurano, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo ó tienilo, encontrándose, cada uno de los anteriormente mencionados compuestos, opcionalmente sustituidos con uno a tres alquilo C_{1-6} , ramificado o no ramificado, el cual se encuentra parcialmente o totalmente halogenado, cicloalquil- C_{3-7} -alquilo C_{0-2} , acilo C_{1-5} , alcoxycarbonilo C_{1-5} , alquilo $C_{1-5}-S(O)_m$, halógeno, alcoxi C_{1-3} nitro, amino, mono- ó di-(alquil C_{1-3})amino, $NH_2C(O)$, ó un mono- ó di-(alquil C_{1-3})aminocarbonilo;

- 30 cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{0-2} , encontrándose de una forma opcional, parcialmente o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;

alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado y, opcionalmente, parcialmente o totalmente halogenado; y

- 35 R_2 , es

- un alquilo C_{1-6} , ramificado o no ramificado, opcionalmente, parcialmente o totalmente halogenado, alcoxi C_{1-5} , ramificado o no ramificado, encontrándose, cada uno de ellos, parcialmente o totalmente halogenados, halógeno o amino,

40

o sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

3. El compuesto según la reivindicación 2, en donde:

- 45 n, es 1, de tal forma que, el grupo cicloalquilo, es ciclopropilo, el cual se encuentra sustituido por una o dos R_1 ó R_2 ;

L, es:

- 50 piperidinilo, ó 2-oxo-1,2-dihidroxipiridinilo;

Q, es

- 55 tetrahidropiranilo o morfolino, los cuales se encuentran opcionalmente sustituidos con uno a tres alquilo C_{1-4} ;

R_1 , es

- 60 alquilo C_{1-5} , fenilo, bencilo, ciclohexil-alquilo C_{0-2} , ciclopentil-alquilo C_{0-2} , tetrahidrofurano, tienilo, ó, R_1 , es pirrolidinilo o piperidinilo, opcionalmente sustituido por acilo C_{1-4} , alcoxycarbonilo C_{1-5} ó alquilsulfonilo C_{1-3} ; y

R_2 , es

- 65 un alquilo C_{1-5} , alcoxi C_{1-5} , halógeno o amino,

o sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

4. El compuesto según la reivindicación 3, en donde:

Q, es

5 Tetrahidropirano-4-ilo ó morfolin-4-ilo, los cuales se encuentran opcionalmente sustituidos con uno a más alquilo C_{1-4} ;

J, es $-CH_2-$;

10 R_1 , es

neopentilo, tert.-butilo, sec.-butilo, 1,2-dimetilpropilo, isobutilo, fenilo, bencilo, ciclohexil-alquilo C_{0-1} , ciclopentil-alquilo C_{0-1} , tetrahidrofurano, tienilo, ó R_1 , es pirrolidinilo o piperidinilo, opcionalmente sustituidos por acilo C_{1-4} , tert.-butoxicarbonilo ó alquilsufonilo C_{1-2} .

15 R_2 , es metilo, metoxi, cloro, bromo o amino; y

L, es piperidinil-3-ilo ó 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo,

20 o sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre:

1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridini-3-il)-naftalen-1-il]-3-(2-fenil-ciclopropil)-urea;

25 1-[2-(4-bromo-fenil)-ciclopropil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;

1-[2-(4-metoxi-fenil)-ciclopropil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;

30 1-[2-(3-cloro-fenil)-ciclopropil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;

1-[2-(2-cloro-fenil)-ciclopropil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;

1-[2-(2-amino-fenil)-ciclopropil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;

35 1-(1-metil-2-fenil)-ciclopropil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;

1-(2-tert.-butil-ciclopropil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;

40 1-[2-(2,2-dimetil-propil)-ciclopropil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;

1-[2-(1,2-dimetil-propil)-ciclopropil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;

1-(2-ciclohexil-ciclopropil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;

45 1-(2-sec.-butil-ciclopropil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;

1-(2-ciclopentil-ciclopropil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;

1-[2-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-ciclopropil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;

50 éster terbutílico del ácido 2-(2-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-ciclopropil)-pirrolidin-1-carboxílico;

1-[2-(1-bencil-piperidin-2-il)-ciclopropil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;

55 1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-[2-(1-propionil-piperidin-2-il)-ciclopropil]-urea;

1-(2-ciclohexilmetil-ciclopropil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;

60 1-(2-ciclopentilmetil-ciclopropil)-ciclopropil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;

1-(2-isobutil-ciclopropil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;

1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridini-3-il)-naftalen-1-il]-3-[2-(tetrahidro-furan-2-il)-ciclopropil]-urea;

65 1-(2-bencil-ciclopropil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;

1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridini-3-il)-naftalen-1-il]-3-(2-(tiofen-2-il)-ciclopropil)-urea;

1-[2-(1-acetil-1H-pirrol-2-il)-ciclopropil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;

1-[2-(1-isobutil-1H-pirrol-2-il)-ciclopropil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;

1-[2-(1-metanosulfonil-pirrolidin-2-il)-ciclopropil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;

1-[2-(1-etanosulfonil-pirrolidin-2-il)-ciclopropil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;

1-{4-[2-oxo-1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1,2-dihidro-piridin-4-il]-naftalen-1-il}-3-(2-fenil-ciclopropil)-urea;

1-(2-ciclohexil-ciclopropil)-3-{4-[2-oxo-1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1,2-dihidro-piridin-4-il]-naftalen-1-il}-urea;

o los derivados farmacéuticamente aceptables de éstos.

6. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

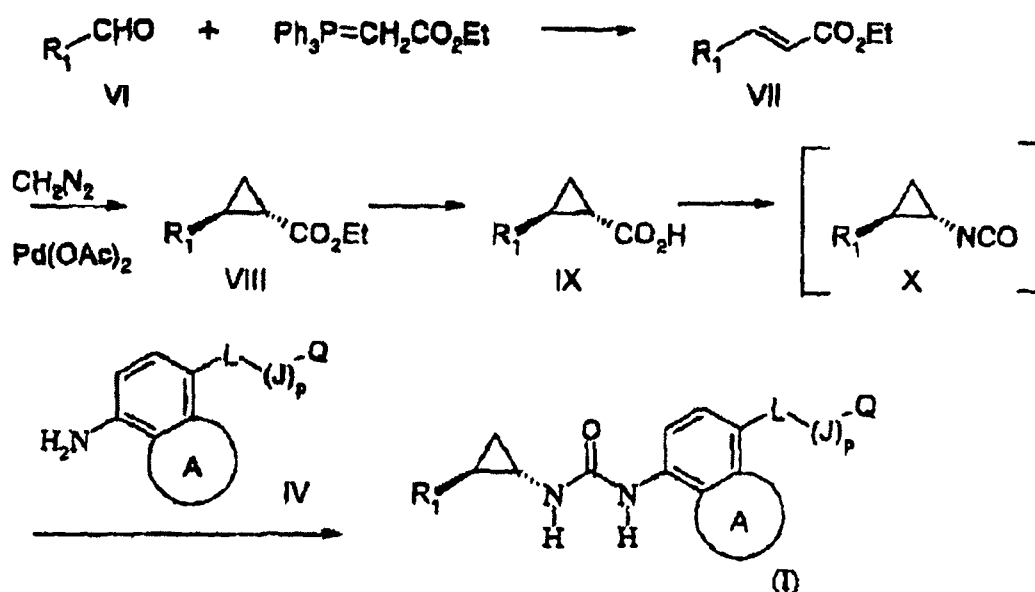
7. Uso de compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o condición mediatizada por citocinas.

8. El uso según la reivindicación 7, en donde, la enfermedad o condición mediatizada por citocinas, se selecciona de entre la artritis reumatoidea, la enfermedad inflamatoria del intestino, el shock séptico, la osteoartritis, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa, la esclerosis múltiple, el síndrome de Guillain-Barre, la psoriasis, la enfermedad de injerto versus huésped, lupus eritematoso sistémico, angioplastia coronaria transluminal percutánea, diabetes, síndrome del shock tóxico, enfermedad de Alzheimer, dolor agudo y crónico, dermatitis por contacto, aterosclerosis, artritis traumática, glomerulonefritis, lesión por reperfusión, sepsis, enfermedades de resorción ósea, enfermedad obstructiva pulmonar crónica, fallo cardíaco congestivo, asma, apoplejía, infarto de miocardio, lesión térmica, síndrome de aflicción respiratoria del adulto (ARDS), múltiples lesiones de órganos, secundarias a traumas, dermatosis con componentes inflamatorios agudos, meningitis purulenta aguda, enterocolitis necrosante, síndromes asociados con la hemodiálisis, leucoférisis y transfusión de granulocitos.

9. El uso según la reivindicación 8, en donde, la enfermedad, se selecciona entre la artritis reumatoidea, osteoartritis, enfermedad de Crohn, psoriasis, colitis ulcerativa, osteoporosis, enfermedad obstructiva pulmonar crónica, angioplastia coronaria transluminal percutánea y fallo cardíaco congestivo.

10. El uso según la enfermedad 9, en donde, la enfermedad, se selecciona entre la artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad obstructiva pulmonar crónica, angioplastia coronaria transluminal percutánea y fallo cardíaco congestivo.

11. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), según la reivindicación 1,



en donde, el grupo ciclopropilo, tiene la estereoquímica mostrada arriba;

ES 2 269 709 T3

comprendiendo, el citado procedimiento

el hacer reaccionar el aldehído que porta R_1 ó R_2 (VI), con el carbetoximetilen-trifenilfosforano, en un disolvente apropiado, tal como el THF, para proporcionar el éster alfa, beta-insaturado (VII);

el hacer reaccionar el compuesto (VII) con diazometano, en presencia de acetato de paladio (II), en un disolvente apropiado, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C hasta la temperatura ambiente, para proporcionar el éster del ácido ciclopropancarboxílico de la fórmula (VIII);

el hidrolizar el éster (VIII), bajo unas condiciones apropiadas, para proporcionar el compuesto de ácido carboxílico (IX);

el hacer reaccionar el compuesto (IX) de ácido carboxílico, bajo unas condiciones apropiadas, para la conversión, vía redistribución de Curtius, para proporcionar el isocianato (X);

el hacer reaccionar el isocianato (X) con el intermedio (IX), para proporcionar los compuestos de la fórmula (I), con la estereoquímica indicada en la fórmula (I), mostrada anteriormente, arriba y, subsiguientemente, aislar el compuesto del producto.