



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 299 689**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01) **C07D 405/14** (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) **C07D 401/12** (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) **C07D 419/14** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) **C07D 403/14** (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) **A61K 31/501** (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03711498 .0**

86 Fecha de presentación : **19.02.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1480973**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **01.12.2004**

54 Título: **Compuestos de cicloalquil-uera fusionada con benzo 1,4-disustituido, útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por citoquinas.**

30 Prioridad: **25.02.2002 US 359809 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.06.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.06.2008

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.;**
Regan, John, R. y
Hammach, Abdelhakim

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 benzo 1,4-disustituido, útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por citoquinas.

Datos de solicitud

Esta solicitud reivindica beneficiarse de la solicitud provisional nº 60/359,809 de Estados Unidos, depositada con fecha 25/2/2002.

Ámbito técnico de la invención

Esta invención se refiere compuestos de urea benzofusionada 1,4-disustituida según la reivindicación 1. Los compuestos de la invención inhiben la producción de citoquinas que intervienen en los procesos inflamatorios y, por ello, son útiles para tratar enfermedades y condiciones patológicas que conllevan inflamación, por ejemplo la enfermedad inflamatoria crónica. Esta invención se refiere además a procesos para obtener estos compuestos y a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos.

Antecedentes de la invención

En las publicaciones de patente PCT WO 00/55139 y WO 00/43384 se describen compuestos heterocíclicos aromáticos, útiles para tratar ciertas enfermedades mediadas por citoquinas. El factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina-1 (IL-1) son entidades biológicas importantes, conocidas como citoquinas proinflamatorias. Estas, entre otras moléculas afines, median la respuesta inflamatoria asociada con el reconocimiento inmunológico de los agentes infecciosos. La respuesta inflamatoria desempeña un papel importante en limitar y controlar las infecciones patógenas.

Los niveles elevados de citoquinas proinflamatorias se han asociado también con un gran número de enfermedades autoinmunes, por ejemplo el síndrome del choque tóxico, la artritis reumatoide, la osteoartritis, la diabetes y la enfermedad del intestino inflamatorio (Dinarello, C.A. y col., Rev. Infect. Disease 6, 51, 1984). En estas enfermedades, la elevación crónica de la inflamación exacerba o provoca mucha parte de la patofisiología observada. Por ejemplo, el tejido sinovial reumatoide se halla invadido por células inflamatorias, que se causan la destrucción del cartílago y del hueso (Koch, A.E. y col., J. Invest. Med. 43, 28-38, 1995). Los estudios realizados sugieren que los cambios inflamatorios mediados por las citoquinas pueden intervenir en la patogénesis de las células endoteliales, incluida la restenosis después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) (Tashiro, H. y col., Coron. Artery Dis. 12 (2), 107-13, marzo 2001). Una estrategia importante y terapéuticamente aceptada de potencial intervención farmacológica de estas enfermedades consiste en la reducción de las citoquinas inflamatorias, por ejemplo el TNF (también conocida por su forma no celular secretada, denominada TNF α) e IL-1 β . Actualmente se hallan en fase de ensayos clínicos un gran número de terapias anti-citoquinas. Se ha demostrado la eficacia sobre anticuerpos monoclonales dirigidos contra el TNF α en un gran número de enfermedades autoinmunes (Heath, P., "CDP571: An Engineered Human IgG4 Anti-TNF α Antibody", IBC Meeting on Cytokine Antagonists, Philadelphia, PA, 24-5 de abril de 1997). Estas incluyen el tratamiento de la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa (Rankin, E.C.C. y col., British J. Rheum. 35, 334-342, 1997 y Stack, W.A. y col., Lancet 349, 521-524, 1997). Se cree que el anticuerpo monoclonal funciona fijándose tanto sobre el TNF α soluble como sobre el TNF fijado sobre membrana.

Se ha diseñado un receptor de TNF α soluble que interacciona con el TNF α . La estrategia es similar a la descrita antes para los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el TNF α ; ambos agentes se fijan sobre el TNF α soluble, de este modo reducen su concentración. Una versión de este constructo, llamado Enbrel (Immunex, Seattle, WA) ha demostrado recientemente su eficacia en el ensayo clínico de fase III para el tratamiento de la artritis reumatoide (Brower y col., Nature Biotechnology 15, 1240, 1997). Otra versión de receptor de TNF α , el Ro 45-2081 (Hoffmann-LaRoche Inc., Nutley, NJ) ha demostrado su eficacia en varios modelos animales de inflamación pulmonar alérgica y lesión pulmonar aguda. El Ro 45-2081 es una molécula quimérica recombinante, construida a partir del receptor de TNF humano de 55 kDa fusionado con una región colgante del gen IgG1 de cadena larga y se expresa en célula eucariotas (Renzetti y col., Inflamm. Res. 46, p. 143, 1997).

La IL-1 se considera que interviene como molécula efectora inmunológica en un gran número de procesos patológicos. El antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1ra) se ha examinado en ensayos clínicos humanos. Se ha demostrado su eficacia para el tratamiento de la artritis reumatoide (Anril, Amgen). En el ensayo clínico humano de fase III, el IL-1ra reduce el porcentaje de mortalidad en pacientes que sufren el síndrome del choque séptico (Dinarello, Nutrition 11, 492, 1995). La osteoartritis es una enfermedad progresiva, lenta, caracterizada por la destrucción del cartílago articular. Se ha detectado la IL-1 en el líquido sinovial y en la estructura de cartílago de las articulaciones osteoartíticas. Se ha constatado que los antagonistas de la IL-1 disminuyen la degradación de los componentes de la estructura de cartílago en un gran número de modelos experimentales de artritis (Chevalier, Biomed. Pharmacother. 51, 58, 1997). El óxido nítrico (NO) es un mediador de la homeostasis cardiovascular, neurotransmisión y función inmune; recientemente se ha demostrado que tiene importantes efectos en la modulación de la remodelación ósea. Las citoquinas, por ejemplo la IL-1 y el TNF, son potentes estimuladores de la producción de NO. El NO es una importante molécula reguladora del hueso, con efectos en células del linaje osteoblasto y osteoclasto (Evans, y col., J. Bone Miner. Res. 11, 300, 1996). La promoción de la destrucción de células beta, que conduce a la diabetes mellitus dependiente de la

insulina, presenta dependencia de la IL-1. Algunas de estas lesiones pueden estar mediadas por otros efectores, por ejemplo las prostaglandinas y los tromboxanos. La IL-1 puede iniciar este proceso controlando el nivel tanto de la ciclooxigenasa II como de la expresión de la sintetasa inducible por el óxido nítrico (McDaniel y col., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 211, 24, 1996).

Se espera que los inhibidores de la producción de citoquinas bloqueen la expresión de la ciclooxigenasa inducible (COX-2). Se ha constatado que las citoquinas aumentan la expresión de la COX-2 y se cree que es la isoforma de la ciclooxigenasa causante de la inflamación (M.K. O'Banion y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89, 4888, 1992). Se espera, por tanto, que los inhibidores de citoquinas, por ejemplo la IL-1, desplieguen su eficacia contra aquellos trastornos que se tratan habitualmente con inhibidores de la COX, por ejemplo las NSAID familiares. Estos trastornos incluyen el dolor agudo y crónico así como los síntomas de inflamación y la enfermedad cardiovascular.

Se ha demostrado la elevación de diversas citoquinas durante la enfermedad activa del intestino inflamatorio (IBD). Se observa un desequilibrio de la IL-1 y el IL-1ra en la mucosa intestinal en pacientes de IBD. La insuficiente producción del IL-1ra muy contribuir a la patogénesis de la IBD (Cominelli y col., *Aliment. Pharmacol. Ther.* 10, 49, 1996). La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la presencia de depósitos de proteínas beta-amiloides, masas neurofibrilares confusas y la disfunción colinérgica a través de la región del hipocampo. La lesión estructural y metabólica observada en la enfermedad de Alzheimer se debe probablemente a la elevación persistente de la IL-1 (Holden y col., *Med. Hypotheses* 45, 559, 1995). Se ha identificado un rol de la IL-1 en la patogénesis del virus de la inmunodeficiencia humano (VIH). El IL-1ra presenta una relación clara con los sucesos inflamatorios agudos así como diferentes estadios patológicos de la patofisiología de la invención del VIH (Kreuzer y col., *Clin. Exp. Immunol.* 109, 54, 1997). La IL-1 y el TNF intervienen en la enfermedad periodóntica. El proceso destructivo asociado con la enfermedad periodóntica puede ser debido a una desregulación tanto de la IL-1 como del TNF (Howells, *Oral Dis.* 1, 266, 1995).

Las citoquinas proinflamatorias, por ejemplo el TNF α y la IL-1 β , son también mediadores importantes del choque séptico y están asociados con la disfunción cardiopulmonar, el síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) y el fallo de múltiples órganos. En un estudio realizado con pacientes, que ingresan en el hospital con sepsis, se ha encontrado una correlación entre los niveles del TNF α y de la IL-6 y las complicaciones sépticas (Terregino y col., *Ann. Emerg. Med.* 35, 26, 2000). Se considera que el TNF α interviene también en la caquexia y la degradación muscular, asociadas con la infección del VIH (Lahdiverta y col., *Amer. J. Med.* 85, 289, 1988). La obesidad se ha asociado con una mayor incidencia de la infección, diabetes y enfermedades cardiovasculares. Las anomalías en la expresión del TNF α se han observado en cada uno de los estados patológicos anteriores (Loffreda y col., *FASEB J.* 12, 57, 1998). Se ha propuesto que los niveles elevados de TNF α intervienen en otros trastornos similares de ingestión de comida, por ejemplo la anorexia y la bulimia nerviosa. Se ha trazado paralelismos patofisiológicos entre la anorexia nerviosa y la caquexia cancerosa (Holden y col., *Med. Hypotheses* 47, 423, 1996). Se ha constatado que un inhibidor de la producción del TNF α , el HU-211, mejora la curación de la lesión cerebral cerrada en un modelo experimental (Shohami, y col., *J. Neuroimmunol.* 72, 169, 1997). Se sabe que la aterosclerosis tiene un componente inflamatorio y se ha sugerido que las citoquinas, por ejemplo la IL-1 y el TNF, promueven esta enfermedad. En un modelo animal se ha demostrado que el antagonista del receptor de la IL-1 inhibe la formación de la raya grasa (Elhage y col., *Circulation* 97, 242, 1998).

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

El TNF α es también un potente agente osteoclastogénico e interviene en la resorción ósea y en las enfermedades que implican resorción ósea (Abu-Amer y col., *J. Biol. Chem.* 275, 27307, 2000). Se ha encontrado además que se expresa en gran manera en condrocitos de pacientes que sufren artritis traumática (Melchiorri y col., *Arthritis and Rheumatism* 41, 2165, 2000). Se ha constatado además que el TNF α desempeña un papel clave en el desarrollo de la glomerulonefritis (Le Hir y col., *Laboratory Investigation* 78, 1625, 1998).

La expresión anormal de la sintetasa inducible de óxido nítrico (iNOS) se ha asociado con la hipertensión de ratas espontáneamente hipertensas (Chou y col., *Hypertension* 31, 643, 1998). El IL-1 tiene un rol en la expresión de la iNOS y, por tanto, puede intervenir también en la patogénesis de la hipertensión (Singh y col., *Amer. J. Hypertension* 9, 867, 1996).

Se ha constatado además que la IL-1 induce la uveítis en ratas, que podría inhibirse con bloqueadores de la IL-1 (Xuan y col., *J. Ocular Pharmacol. and Ther.* 14, 31, 1998). Se ha demostrado que las citoquinas, incluidas la IL-1, el TNF y el GM-CSF, estimulan la proliferación de los blastos de la leucemia mielógena aguda (Bruserud, *Leukemia Res.* 20, 65, 1996). Se ha demostrado que la IL-1 es esencial para el desarrollo tanto de la dermatitis de contacto irritante como de la alérgica. La sensibilización epicutánea puede impedirse con la administración de un anticuerpo monoclonal anti-IL-1 antes de la aplicación epicutánea de un alérgeno (Muller y col., *Am. J. Contact Dermat.* 7, 177,

1996). Los datos obtenidos a partir de ratones “knockout” de IL-1 indican la intervención crítica de esta citoquina en la fiebre (Kluger y col., Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 25, 141, 1998). Una gran variedad de citoquinas, incluidas el TNF, la IL-1, la IL-6 y la IL-8, inician la reacción de fase aguda, característica de la fiebre, el malestar o indisposición, la mialgia, las cefaleas, el hipermetabolismo celular y las respuestas enzimática y endocrina múltiples (Beisel, Am. J. Clin. Nutr. 62, 813, 1995). La producción de estas citoquinas inflamatorias suele ir seguida rápidamente por un trauma o por una invasión de organismos patógenos.

Se ha establecido una correlación entre otras citoquinas proinflamatorias y un gran número de estado patológicos. La IL-8 guarda relación con la penetración de neutrófilos en sitios de inflamación o de lesión. Se ha demostrado con los anticuerpos bloqueadores de la IL-8 que la IL-8 desempeña un papel en la lesión de tejidos asociada con neutrófilos en caso de inflamación aguda (Harada y col., Molecular Medicine Today 2, 482, 1996). Por consiguiente, un inhibidor de la producción de la IL-8 puede ser útil para el tratamiento de enfermedades mediadas de modo predominante por neutrófilos, como es la apoplejía y el infarto de miocardio, solos o después de una terapia trombolítica, lesión térmica, síndrome de distrés respiratorio en adultos (ARDS), lesión orgánica múltiple después de un trauma, 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 y enterocolitis necrosante.

El rinovirus dispara la producción de varias citoquinas proinflamatorias, de modo predominante la IL-8, que se traduce en enfermedades sintomáticas, por ejemplo la rinitis aguda (Winther y col., Am. J. Rhinol. 12, 17, 1998).

Otras enfermedades desencadenadas por la IL-8 incluyen la isquemia de miocardio y reperusión, la enfermedad del intestino inflamatorio y muchas más.

Se cree que la citoquina proinflamatoria IL-6 interviene en la respuesta de fase aguda. La IL-6 es un factor de crecimiento en un gran número de enfermedades oncológicas, incluido el mieloma múltiple y las discrasias celulares de plasma afines (Treon, y col., Current Opinion in Hematology 5, 42, 1998). Se ha constatado también que es un importante mediador de la inflamación dentro del sistema nervioso central. Se ha encontrado niveles elevados de la IL-6 en diversos trastornos neurológicos, incluido el complejo de demencia por SIDA, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple, el lupus sistémico eritematoso, el trama del SNC y la meningitis bacteriana y vírica (Gruol y col., Molecular Neurobiology 15, 307, 1997). La IL-6 desempeña también un papel significativo en la osteoporosis. En los modelos murinos se ha demostrado que provoca la resorción ósea e induce la actividad de los osteoclastos (Ershler y col., Development and Comparative Immunol. 21, 487, 1997). Existen “*in vivo*” diferencias marcadas en citoquinas, por ejemplo en niveles de la IL-6, entre los osteoclastos de huesos normales y los de huesos de pacientes que sufren la enfermedad de Paget (Mills, y col., Calcif. Tissue Int. 61, 16, 1997). Se ha demostrado que un gran número de citoquinas intervienen en la caquexia cancerosa. La severidad de los parámetros clave de la caquexia puede reducirse por tratamiento con anticuerpos anti-IL-6 o con antagonistas del receptor de la IL-6 (Strassmann y col., Cytokines Mol. Ther. 1, 107, 1995). Diversas enfermedades infecciosas, por ejemplo la gripe, indican que la IL-6 y el IFN-alfa son factores clave tanto en la formación del síntoma como en la defensa del hospedante (Hayden, y col., J. Clin. Invest. 101, 643, 1998). La sobreexpresión de la IL-6 parece también intervenir en la patología de un gran número de enfermedades, que incluyen el mieloma múltiple, la artritis reumatoide, la enfermedad de Castleman, la psoriasis y la osteoporosis post-menopáusica (Simpson y col., Protein Sci. 6, 929, 1997). Los compuestos que interfieren en la producción de las citoquinas, incluidas la IL-6 y el TNF, son eficaces para bloquear una anafilaxis cutánea pasiva en los ratones (Scholz y col., J. Med. Chem. 41, 1050, 1998).

El GM-CSF es otra citoquina proinflamatoria importante en un gran número de enfermedades terapéuticas. Influye en la no solo en la proliferación y la diferenciación de las células germinales, sino que regular diversas células adicionales que intervienen en la inflamación aguda y crónica. Se ha intentado el tratamiento con el GM-CSF en un gran número de estados patológicos, que incluyen la curación de quemaduras-heridas, la resolución de injertos cutáneos y la mucositis citostática y la inducida por radioterapia (Masucci, Medical Oncology 13, 149, 1996). Parece además que el GM-CSF desempeña un rol en la replicación de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en células del linaje de macrófagos con relevancia en la terapia del SIDA (Crowe y col., Journal of Leukocyte Biology 62, 41, 1997). El asma bronquial se caracteriza por un proceso inflamatorio en los pulmones. Los citoquinas que intervienen incluyen el GM-CSF, entre otros (Lee, J. R. Coll. Physicians Lond. 32, 56, 1998).

Se ha constatado que el interferón γ (IFN γ) interviene en un gran número de enfermedades. Se lo ha asociado con la deposición creciente de colágeno, que es un rasgo histopatológico central de la enfermedad de hospedante contra injerto (Parkman, Curr. Opin. Hematol. 5, 22, 1998). Después de un trasplante renal se diagnosticó a un paciente una leucemia mielógena aguda. El análisis retrospectivo de las citoquinas de la sangre periférica revela niveles elevados de GM-CSF y de IFN γ . Estos niveles elevados coinciden con un aumento del número de leucocitos en la sangre periférica (Burke y col., Leuk. Lymphoma. 19, 173, 1995). El desarrollo de la diabetes dependiente de la insulina (tipo 1) puede guardar correlación con la acumulación de células T, que producen el IFN γ , en las células de los islotes del páncreas (Ablumunits y col., J. Autoimmun. 11, 73, 1998). El IFN γ junto con el TNF, la IL-2 y la IL-6 conducen a la activación de la mayor parte de células T periféricas antes del desarrollo de lesiones del sistema nervioso central en el caso de enfermedades del tipo esclerosis múltiple (MS) y complejo de demencia por SIDA (Martino y col., Ann. Neurol. 43, 340, 1998). Las lesiones ateroscleróticas se manifiestan en enfermedades arteriales, que conducen a infartos cardíaco y cerebral. En estas lesiones están presentes muchas células inmunes activadas, en especial células T y macrófagos. Estas células producen grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias, por ejemplo de TNF, IL-1

e IFN γ . Se cree que estas citoquinas intervienen en la promoción de la apoptosis o muerte celular programada de las células de músculo liso vascular circundantes, que se traduce en lesiones ateroscleróticas (Geng, Heart Vessels Suppl. 12, 76, 1997). Los sujetos alérgicos producen mRNA específico del IFN γ después de haberse tratado con el veneno de *Vespa* (Bonay y col., Clin. Exp. Immunol. 109, 342, 1997). Se ha demostrado que la expresión de un gran número de citoquinas, inducido el IFN γ , aumenta después de una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado, lo cual indica que el IFN γ desempeña un rol en la dermatitis atópica (Szepietowski y col., Br. J. Dermatol. 137, 195, 1997). Se han realizado estudios histopatológicos e inmunohistológicos en casos de malaria cerebral fatal. Se observan indicios de concentración elevada del IFN γ entre otras citoquinas, lo cual indica que desempeña un papel en esta enfermedad (Udomsangpetch y col., Am. J. Trop. Med. Hyg. 57, 501, 1997). Ya se ha reconocido la importancia de las especies de radicales libres en la patogénesis de diversas enfermedades infecciosas. Se activa el mecanismo de la síntesis del óxido nítrico como respuesta a la infección con ciertos virus mediante la inducción de las citoquinas proinflamatorias, por ejemplo el IFN γ (Akaike y col., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 217, 64, 1998). Los pacientes, infectados crónicamente con el virus de la hepatitis B (HBV) pueden desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular. La expresión genética del virus y su replicación en ratos transgénicos de HBV puede suprimirse con un mecanismo post-transcripcional mediado por el IFN γ , el TNF y la IL-2 (Chisari y col., Springer Semin. Immunopathol. 17, 261, 1995). El IFN γ puede inhibir selectivamente la resorción ósea inducida por las citoquinas. Parece que lo hace con la intermediación del óxido nítrico (NO), que es una molécula importante que regula la remodelación ósea. El NO puede intervenir como mediador de la enfermedad ósea en los casos siguientes: la artritis reumatoide, la osteólisis asociada con tumores y la osteoporosis postmenopáusica (Evans y col., J. Bone Miner. Res. 11, 300, 1996). Los estudios realizados con ratones genéticamente deficientes han demostrado que la producción del IFN γ depende de la IL-12 es crítica para el control del crecimiento parasitario temprano. Aunque este proceso es independiente del óxido nítrico, el control de la infección crónica parece que es dependiente del NO (Alexander y col., Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. 352, 1355, 1997). El NO es un vasodilatador importante y existen pruebas convincentes de su rol en el choque cardiovascular (Kilbourn y col., Dis. Mon. 43, 277, 1997). Se requiere el IFN γ para la progresión de la inflamación intestinal crónica, por ejemplo en enfermedades del tipo enfermedad de Crohn y enfermedad del intestino inflamatorio (IBD), presumiblemente con la intermediación de los linfocitos CD4+, probablemente del fenotipo TH1 (Sartor, Aliment. Pharmacol. Ther. 10, supl. 2, 43, 1996). Un nivel elevado de IgE en suero se asocia con diversas enfermedades atópicas, por ejemplo el asma bronquial y la dermatitis atópica. El nivel del IFN γ guarda una relación negativa con la IgE en suero, lo cual sugiere que el IFN γ desempeña un rol en los pacientes atópicos (Teramoto y col., Clin. Exp. Allergy 28, 74, 1998).

En el documento WO 01/01986 se describen compuestos concretos, a los que se atribuye la capacidad de inhibir al TNF-alfa. De ciertos compuestos descritos en WO 01/01986 se indica que son eficaces para tratar las enfermedades siguientes: la demencia asociada con la infección de VIH, el glaucoma, la neuropatía óptica, la neuritis óptica, la isquemia de retina, la lesión óptica inducida con láser, la vítreo-retinopatía proliferativa inducida por cirugía o por traumatismo, la isquemia cerebral, la isquemia por hipoxia, la hipoglucemia, el envenenamiento con ácido domoico, la anoxia, el envenenamiento con monóxido de carbono o manganeso o cianuro, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la meningitis, la esclerosis múltiple y otras enfermedades de desmielinización, la esclerosis lateral amiotrófica, el traumatismo craneano o de columna vertebral, los accesos, las convulsiones, la atrofia olivopontocerebelar, los síndromes de color neuropático, la neuropatía diabética, la neuropatía relacionada con el VIH, los síndromes MERRF y MELAS, la enfermedad de Leber, la encefalopatía de Wernicke, el síndrome de Rett, la homocisteinuria, la hiperprolinemia, la hiperhomocisteinemia, la hiperglucemia no cetótica, la aminoaciduria hidroxibutírica, la deficiencia de sulfito-oxidasa, la enfermedad sistémica combinada, la encefalopatía saturnina, el síndrome de Touret, la encefalopatía hepática, la adicción a las drogas, la tolerancia a las drogas, la dependencia de las drogas, la depresión, la ansiedad y la esquizofrenia.

Los compuestos, que modulan la liberación de una o más de las anteriores citoquinas inflamatorias, pueden ser útiles para tratar enfermedades asociadas con la liberación de estas citoquinas. Por ejemplo, en el documento WO 98/52558 se describen compuestos de heteroaril-urea, que son indicados para el tratamiento de enfermedades mediadas por citoquinas. En WO 99/23091 se describe otro grupo de compuestos de urea que son útiles como agentes anti-inflamatorios. En WO 99/32463 se describen aril-ureas y su utilización para tratar enfermedades de citoquinas y enfermedades mediadas por enzimas proteolíticas. En WO 00/41698 se describen aril-ureas de las que se dice que son útiles para tratar enfermedades causadas por la quinasa p38 MAP.

En la patente US-5,162,360 se describen compuestos de urea sustituida por arilo sobre N y por heterociclilo sobre N', de los que se dice que son útiles para tratar la hipercolesterolemia y la aterosclerosis.

Las obras citadas anteriormente apoyan el principio de que la inhibición de la producción de citoquina es beneficiosa para el tratamiento de las enfermedades mediadas por citoquinas. Existe, pues, demanda de inhibidores de molécula pequeña para tratar estas enfermedades con una eficacia y perfiles farmacocinéticos y de seguridad optimizados.

Breve resumen de la invención

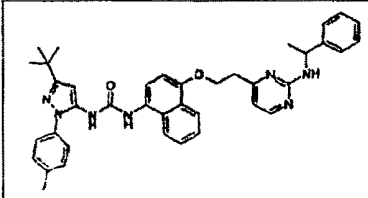
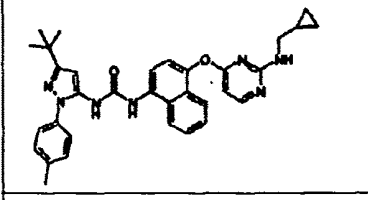
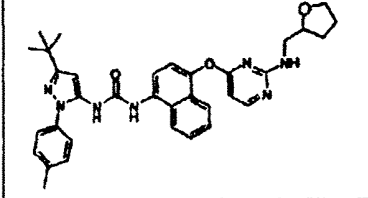
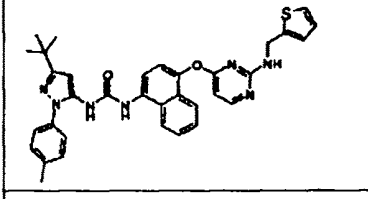
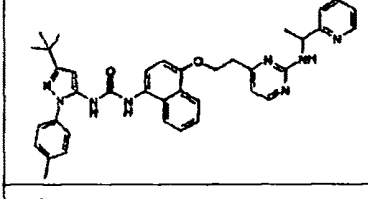
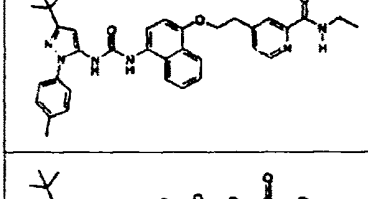
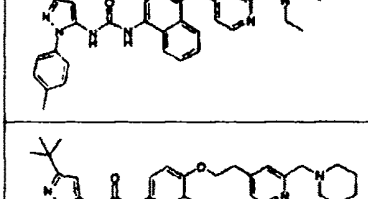
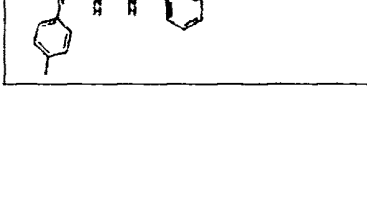
Las obras citadas anteriormente apoyan el principio de que la inhibición de la producción de citoquina es beneficiosa para el tratamiento de diversos estados patológicos.

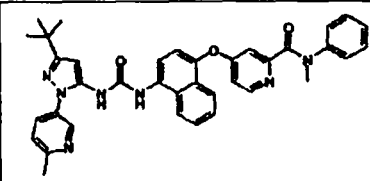
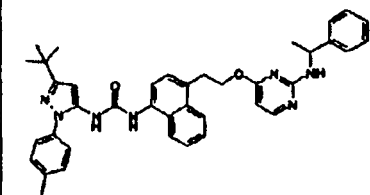
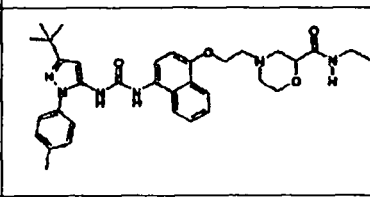
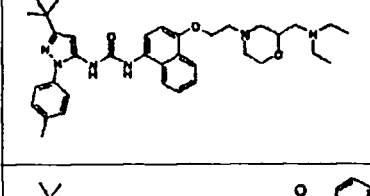
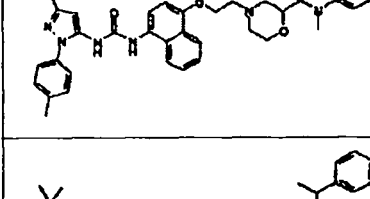
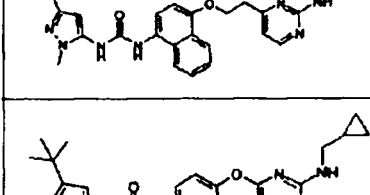
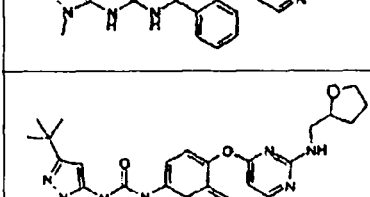
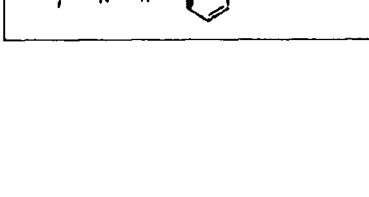
Es, pues, un objeto de la invención el proporcionar nuevos compuestos de urea fusionada con benzo 1,4-disustituido según la reivindicación 1, que inhiben a las citoquinas inflamatorias, por ejemplo la interleucina-1 y el factor de necrosis tumoral.

Otro objeto de la invención es proporcionar métodos para tratar las enfermedades y los estados patológicos mediados por las citoquinas, que conllevan inflamación, por ejemplo la enfermedad inflamatoria crónica, empleando los nuevos compuestos de la invención.

5 Otro objeto más de la invención consiste en proporcionar procesos para la obtención de los nuevos compuestos mencionados antes.

Descripción detallada de la invención

10		1-(5-tert-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-[2-(1-fenil-etilamino)-pirimidin-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-urea;
15		
20		1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-4-iloxi}-naftalen-1-il)-urea;
25		
30		1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-[(tetrahidro-fura n-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-naftalen-1-il)-urea;
35		
40		1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-4-naftalen-1-il)-urea;
45		
50		1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-[2-(1-piridin-2-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-urea;
55		
60		etilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-piridina-2-carboxílico;
65		
		dietilamida del ácido 4-{4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-piridina-2-carboxílico;
		1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-(2-piperidin-1-ilmetil-piridin-4-il)-etoxi}-naftalen-1-il)-urea;

	metil-fenil-amida del ácido 4-(4-{3-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-ureido}-naftalen-1-iloxi)-piridina-2-carboxilico;
	1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-[2-(1-fenil-etilamino)-pirimidin-4-iloxi]-etil}-naftalen-1-il)-urea;
	etilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxilico;
	1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-[2-(2-dietilaminometil)-morfolin-4-il]-etoxi]-naftalen-1-il)-urea;
	metil-fenil-amida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxilico;
	1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-[2-(1-fenil-etilamino)-pirimidin-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-urea;
	1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-[(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-4-iloxi]-naftalen-1-il)-urea;
	1-(5 tert butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-naftalen-1-il)-urea;

5		1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-naftalen-1-il)-urea;
10		1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-[2-(1-piridin-2-il-etil amino)-pirimidin-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-urea;
15		etilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-piridina-2-carboxílico;
20		dietilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-piridina-2-carboxílico;
25		1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-(2-piperidin-1-ilmetil-piridin-4-il)-etoxi}-naftalen-1-il)-urea;
30		1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-[2-(1-fenil-etilamino)-pirimidin-4-iloxi]-etil}-naftalen-1-il)-urea;
35		etilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;
40		1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-(2-dietilaminometil-morfolin-4-il)-etoxi}-naftalen-1-il)-urea;
45		metil-fenil-amida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;
50		
55		
60		
65		

5		metilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;
10		dimetilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;
15		fenilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;
20		2-{4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolin-2-il}-N,N-dimetil-acetamida;
25		1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-fenil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;
30		1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-bencil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea;
35		1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-fenil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;
40		1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-fenil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;
45		1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-fenil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;
50		1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-fenil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;
55		1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-fenoximetil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea.

5		1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[2-(2-(1-fenil-etil)-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il)-urea;
10		1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[2-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-etoxi]-naftalen-1-il)-urea;
15		1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[2-(2-tiazol-2-il-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il)-urea;
20		1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il)-urea;
25		metilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-il-oxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;
30		metilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-il-oxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;
35		dimetilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-il-oxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;
40		fenilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-il-oxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;
45		2-[4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-il-oxi}-etil)-morfolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida;
50		2-[4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-il-oxi}-etil)-morfolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida;
55		2-[4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-il-oxi}-etil)-morfolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida;
60		
65		

5		1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-fenil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;
10		1-{4-[2-(2-bencil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-3-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-urea;
15		1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-fenil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;
20		1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-fenoximetil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;
25		1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-(1-fenil-etil)-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;
30		1-(5-tert-butil-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;
35		1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-tiazol-2-il-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;
40		1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;
45		metilamida del ácido 4-[2-(4-{3-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-ureido}-naftalen-1-il)-etoxi]-morfolina-2-carboxílico;
50		
55		

5		metil-fenil-amida del ácido 4-{2-[4-{3-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-ureid o}-naftalen-1-iloxi)-etil]-morfolina-2-carboxílico;
10		dimetilamida del ácido 4-{2-[4-{3-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-ureid o}-naftalen-1-iloxi)-etil]-morfolina-2-carboxílico;
15		fenilamida del ácido 4-{2-[4-{3-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-ureid o}-naftalen-1-iloxi)-etil]-morfolina-2-carboxílico;
20		2-[4-{2-[4-{3-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-ur eido}-naftalen-1-iloxi)-etil]-morfolin-2-il}-N,N-dimetil-acetamida;
25		1-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-[2-(2-fen il-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il]-urea;
30		1-[4-[2-(2-bencil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il]-3-[5-tert-butil- 2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-urea;
35		1-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3- [4-[2-(2-fen etil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il]-urea;
40		1-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-[2-(2-fen oximetil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il]-urea;
45		1-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-[2-(2-fen oximetil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il]-urea;
50		1-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-[2-(2-fen oximetil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il]-urea;
55		1-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-[2-(2-fen oximetil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il]-urea;

5		1-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-{2-[2-(1-fenil-etil)-morfolin-4-il]-etoksi}-naftalen-1-il)-urea;
10		1-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-{2-[2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il]-etoksi}-naftalen-1-il)-urea;
15		1-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-{2-[2-tiazol-2-il-morfolin-4-il]-etoksi}-naftalen-1-il)-urea;
20		1-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-{2-[2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-etoksi}-naftalen-1-il)-urea;
25		1-[5-tert-butil-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-{2-[2-fenil-etil-morfolin-4-il]-etoksi}-naftalen-1-il)-urea;
30		1-[5-tert-butil-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-{2-[2-fenoximetil-morfolin-4-il]-etoksi}-naftalen-1-il)-urea;
35		1-[5-tert-butil-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-{2-[2-(1-fenil-etil)-morfolin-4-il]-etoksi}-naftalen-1-il)-urea;
40		1-[5-tert-butil-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-{2-[2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il]-etoksi}-naftalen-1-il)-urea;
45		1-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-{2-[2-(1-fenil-etil)-morfolin-4-il]-etoksi}-naftalen-1-il)-urea;
50		1-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-{2-[2-(1-fenil-etil)-morfolin-4-il]-etoksi}-naftalen-1-il)-urea;
55		1-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-{2-[2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il]-etoksi}-naftalen-1-il)-urea;

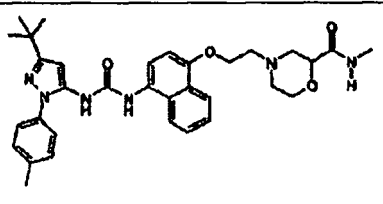
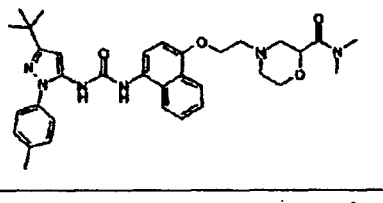
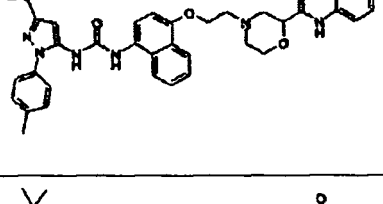
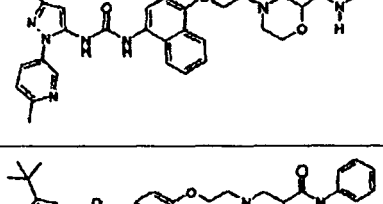
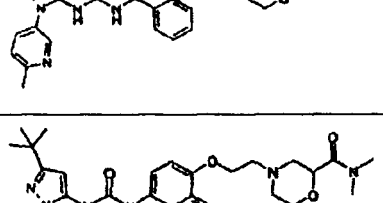
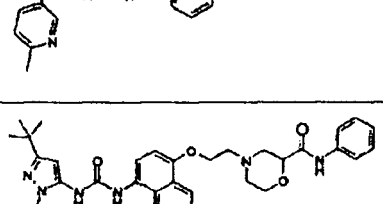
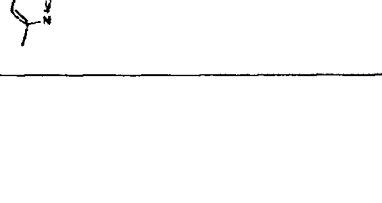
5		1-[5-tert-butil-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[2-(2-tiazol-2-il-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;
10		1-[5-tert-butil-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;
15		1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-6-metil-pirimidin-4-iloxi]-naftalen-1-il}-urea;
20		1-(5-tert-butil-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-3-{4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-4-iloxi]-etil}-naftalen-1-il)-urea y
25		1-(5-tert-butil-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-3-{4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-6-metil-pirimidin-4-iloxi]-etil}-naftalen-1-il)-urea
30		
35		
40		

y los ácidos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los siguientes son compuestos preferidos de la invención:

50		1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(1-fenil-etilamino)-pirimidin-4-il]-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;
55		1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-4-iloxi]-naftalen-1-il}-urea;
60		
65		

	<p>1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-naftalen-1-il)-urea;</p>
	<p>1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-[2-(1-piridin-2-il-etil amino)-pirimidin-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-urea;</p>
	<p>etilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-piridina-2-carboxílico;</p>
	<p>dietilamida del ácido 4-(4-{3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-ilo xi)-piridina-2-carboxílico;</p>
	<p>metil-fenil-amida del ácido 4-(4-3-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-ureido]-naftalen-1-ilo xi)-piridina-2-carboxílico;</p>
	<p>etilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-ilo xi)-etil)-morfolina-2-carboxílico;</p>
	<p>metil-fenil-amida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-ilo xi)-etil)-morfolina-2-carboxílico;</p>

5		metilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxilico;
10		dimetilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxilico;
15		fenilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxilico;
20		metilamida del ácido 4-[2-(4-{3-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxilico;
25		metil-fenil-amida del ácido 4-[2-(4-{3-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxilico;
30		dimetilamida del ácido 4-[2-(4-{3-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxilico;
35		fenilamida del ácido 4-[2-(4-{3-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxilico;

5		1-[4-[2-(2-bencil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il]-3-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-urea;
10		1-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-[2-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-etoxi]-naftalen-1-il]-urea;
15		1-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il]-urea;
20		1-[5-tert-butil-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-[2-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-etoxi]-naftalen-1-il]-urea;
25		1-[5-tert-butil-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il]-urea;
30		1-(5-tert-butil-2-{2-metil-pirimidin-5-il}-3-[4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-4-iloxi]-etil]-naftalen-1-il)-urea y
35		1-(tert-butil-2-{2-metil-pirimidin-5-il}-3-[4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-6-metil-pirimidin-4-iloxi]-etil]-naftalen-1-il)-urea
40		
45		
50		

55 o los ácidos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En todos los compuestos anteriores descritos en esta solicitud, si ocurriera que la nomenclatura estuviera en conflicto con la estructura representada, entonces se da por supuesto que el compuesto se define mediante la estructura.

60 La invención incluye el uso de uno cualquiera de los compuestos antes descritos, que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden estar presentes en forma de racematos, de mezclas racémicas, de enantiómeros individuales, de mezclas de diastereoisómeros y de diastereómeros individuales. Todas las formas isómeras de estos compuestos se incluyen expresamente en la presente invención. Cada átomo de carbono estereogénico puede tener la configuración R o S, o una combinación de configuraciones.

65 Algunos de los compuestos presentes pueden existir en más de una forma tautómera. La invención incluye los métodos que emplean cualquiera de tales tautómeros.

Todos los términos empleados en esta descripción, a menos que se indique lo contrario, deberán tomarse en su significado ordinario, ya conocido en la técnica. Por ejemplo, “alcoxi C₁₋₄” es un alquilo C₁₋₄ que tiene un oxígeno terminal, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, butoxi. Se entiende que todos los grupos alquilo, alqueno y alquino tienen una cadena lineal o ramificada, si fuera estructuralmente posible y a menos que se especifique otra cosa. Otras definiciones más específicas son las siguientes:

El término “arólo” empleado en la presente descripción deberá entenderse en el significado de “benzólo” o “naftólo”.

El término “carbociclo” deberá entenderse en el significado de un resto hidrocarburo que contiene de tres a doce átomos de carbono. Los carbociclos incluyen a los anillos carbonatos que contienen de tres a diez átomos de carbono. Estos carbociclos pueden ser sistemas de anillo aromáticos o no aromáticos. Los sistemas de anillo no aromáticos pueden estar mono- o poliinsaturados. Los carbociclos preferidos incluyen, pero no se limitan a: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, cicloheptenilo, fenilo, indanilo, indenilo, benzociclobutanilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, naftilo, decahidronaftilo, benzocicloheptenilo y benzocicloheptenilo. Ciertos términos de cicloalquilo, por ejemplo ciclobutanilo y ciclobutilo, pueden utilizarse indistintamente.

El término “heterociclo” indica un resto heterociclo no aromático estable, monocíclico de 4-8 eslabones (pero con preferencia de 5 ó 6 eslabones) o bicíclico de 8-11 eslabones, que puede ser saturado o insaturado. Cada heterociclo consta de átomos de carbono y uno o más, con preferencia de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterociclo puede unirse a través de cualquier átomo del ciclo, que se traduzca en la generación de una estructura estable. A menos que se indique lo contrario, los heterociclos incluyen pero no se limitan a: por ejemplo oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiridinilo, dioxanilo, tetrametilenosulfonilo, tetrametilenosulfoxidilo, oxazolinilo, tiazolinilo, imidazolinilo, tetrahidropiridinilo, homopiperidinilo, pirrolinilo, tetrahidropirimidinilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, dihidrooxazinilo, dihidropiridinilo, oxocanilo, heptacanilo, tioxanilo, ditianilo o 2-oxa- o 2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo.

El término “heteroarilo” deberá entenderse en el significado de un anillo aromático monocíclico de 5-8 eslabones o bicíclico de 8-11 eslabones, que contiene 1-4 heteroátomos, por ejemplo N, O y S. A menos que se indique lo contrario, los heteroarilos incluyen: piridinilo, piridonilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzopirazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, benzoaxazolilo, benzo[1,4]oxazin-3-onilo, benzodioxolilo, benzo[1,3]dioxol-2-onilo, tetrahidrobenzopiridinilo, indolilo, indolinilo, indolinilo, indolinilo, indolinilo, ftalimidilo.

El término “heteroátomo” tal como se emplea aquí deberá entenderse en el significado de átomos diferentes al carbono, por ejemplo O, N, S y P.

En todos los grupos alquilo o las cadenas carbonadas, en los que uno o más átomos de carbono se han reemplazado opcionalmente por heteroátomos: O, S o N, se da por supuesto que si N no está sustituido, entonces es NH; se da por supuesto además que los heteroátomos pueden reemplazar a los átomos de carbono terminales o a los átomos de carbono internos de una cadena carbonada lineal o ramificada. Tales grupos pueden estar sustituidos del modo descrito anteriormente por grupos tales como oxo, para formar restos de las definiciones siguientes, pero sin limitarse a ellas: alcocarbonilo, acilo, amido y tioxo.

El término “arilo” tal como se emplea aquí deberá tomarse en el significado de carbociclo aromático o de heteroarilo, ya definidos antes. A menos que se especifique de otro modo, cada arilo o heteroarilo incluye a sus derivados total o parcialmente hidrogenados. Por ejemplo, el quinolinilo puede incluir al decahidroquinolinilo y al tetrahidroquinolinilo; el naftilo puede incluir a sus derivados, tales como el tetrahidronaftilo. Otros derivados total o parcialmente hidrogenados de los compuestos arilo y heteroarilo aquí descritos resultarán evidentes a los expertos en química orgánica.

Los términos que son análogos de los restos cíclicos anteriores, por ejemplo ariloxi o heteroaril-amina, deberán entenderse en el significado de arilo, heteroarilo, heterociclo, ya definidos antes, unidos a su grupo correspondiente.

Tal como se emplea aquí, “nitrógeno” y “azufre” incluyen todas las formas oxidadas de nitrógeno y azufre y las formas cuaternarias de cualquier nitrógeno básico. Por ejemplo, en el caso de un resto -S-alquilo C₁₋₆, a menos que se indique lo contrario, se da por supuesto que este incluye a los restos -S(O)-alquilo C₁₋₆ y -S(O)₂-alquilo C₁₋₆.

El término “halógeno” tal como se emplea en esta descripción deberá entenderse en el significado de bromo, cloro, flúor o yodo. Las definiciones “total o parcialmente halogenado”, “sustituido por uno o más átomos de halógeno” incluyen por ejemplo los derivados mono-, di- o tri-halogenados de uno o más átomos de carbono. En el caso de alquilo, un ejemplo no limitante sería -CH₂CHF₂, -CF₃, etc.

Los compuestos de la invención son únicamente aquellos que se consideran “químicamente estables”, a juicio de los expertos en química orgánica. Por ejemplo, un compuesto que tenga una “valencia flotante” o un “carbanión” no son compuestos contemplados en los métodos de la invención que se describen en esta solicitud.

La invención incluye a los derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos presentes. Un “derivado farmacéuticamente aceptable” indica cualquier sal o éster farmacéuticamente aceptable o cualquier otro compuesto que, después de la administración a un paciente, sea capaz de regenerar (directa o indirectamente) un compuesto útil de la invención, o un metabolito farmacológicamente activo o un resto farmacológicamente activo del mismo. Un metabolito farmacológicamente activo deberá entenderse en el significado de cualquier compuesto de la invención que sea capaz de metabolizarse enzimática o químicamente. Esto incluye, por ejemplo, los compuestos derivados hidroxilados u oxidados de los mismos.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen a las derivadas de ácidos y bases, orgánicos e inorgánicos, farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos idóneos incluyen a los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, p-tolueno-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfónico y bencenosulfónico. En la obtención de las sales pueden emplearse otros ácidos, por ejemplo el ácido oxálico, a pesar de no ser farmacéuticamente aceptables en sí mismos, dichas sales son útiles como compuestos intermedios para la obtención de los compuestos presentes y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales derivadas de las bases apropiadas incluyen a las sales de metales alcalinos (p. ej. sodio), de metales alcalinotérreos (p. ej. magnesio), las sales amónicas y las sales de N-(alquil C_{1-4})₄⁺.

Se incluye dentro del alcance de la invención el uso de profármacos de los presentes compuestos. Los profármacos incluyen a aquellos compuestos que, después de una transformación química simple, quedan modificados para obtener los compuestos de la invención. Las transformaciones químicas simples incluyen la hidrólisis, la oxidación y la reducción. En concreto, cuando se administra un profármaco a un paciente, el profármaco deberá transformarse en un compuesto definido antes, con lo cual podrá desplegar el efecto farmacológico deseado.

Métodos de uso

Según la invención se proporcionan nuevos métodos de uso de los presentes compuestos. Los compuestos aquí descritos bloquean eficazmente la producción de las citoquinas inflamatorias en las células. La inhibición de la producción de citoquinas es un medio atractivo para prevenir y tratar una gran variedad de enfermedades o estados patológicos mediados por citoquinas, asociados con un exceso de producción de citoquinas, p. ej. enfermedades y estados patológicos que conllevan inflamación. Estos compuestos son, pues, útiles para el tratamiento de los siguientes estados patológicos y enfermedades: la osteoartritis, la aterosclerosis, la dermatitis de contacto, las enfermedades de resorción ósea, la lesión de reperusión, el asma, la esclerosis múltiple, el síndrome de Guillain-Barre, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerante, la psoriasis, la enfermedad de hospedante contra injerto, el lupus sistémico eritematoso y la diabetes mellitus dependiente de la insulina, la artritis reumatoide, el síndrome del choque tóxico, la enfermedad de Alzheimer, el síndrome del choque tóxico, la diabetes, la enfermedad del intestino inflamatorio, el dolor agudo y crónico así como los síntomas de inflamación y la enfermedad cardiovascular, la apoplejía, el infarto de miocardio, solo o como resultado de una terapia trombolítica, la lesión térmica, el síndrome del distrés respiratorio del adulto (ARDS), la lesión de múltiples órganos a raíz de un traumatismo, la glomerulonefritis aguda, las dermatosis con componentes inflamatorios agudos, la meningitis purulenta aguda u otros trastornos del sistema nervioso central, los síndromes asociados con la hemodiálisis, la leucoféresis, los síndromes asociados con la transfusión de granulocitos y la enterocolitis necrosante.

Los compuestos son útiles para tratar: complicaciones que incluyen la restenosis surgida a raíz de una angioplastia coronaria transluminal percutánea, la artritis traumática, la sepsis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el fallo cardíaco congestivo.

Para el uso terapéutico, los compuestos pueden administrarse en cualquier forma convencional de dosificación y en cualquier modo convencional. Las vías de administración incluyen, pero no se limitan a: vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intrasínovial y por infusión, sublingual, transdérmica, oral, tópica o por inhalación. Los modos preferidos de administración son el oral y el intravenoso.

Los compuestos pueden administrarse solos o en combinación con adyuvantes para mejorar la estabilidad de los inhibidores, facilitar la administración de las composiciones farmacéuticas que los contienen en ciertas formas de ejecución, proporcionar una mejor disolución o dispersión, aumentar la actividad inhibidora, proporcionar terapia adjunta y similares, incluidos otros ingredientes activos. De modo ventajoso, tales terapias de combinación utilizan dosis más bajas de los agentes terapéuticos convencionales, evitando de este modo la posible toxicidad y los efectos secundarios adversos que surgen cuando tales agentes se emplean en monoterapias. Los compuestos recién descritos pueden combinarse físicamente con agentes terapéuticos convencionales o con otros adyuvantes dentro de una misma composición farmacéutica. Se remite al respecto a Cappola y col., solicitud de patente US-09/902,822, PCT/US-01/21860 y solicitud provisional US-60/313,527, cada uno de ellos se incorpora a la presente en su totalidad como referencia. De modo ventajoso, los compuestos pueden administrarse en una forma única de dosificación. En algunas formas de ejecución, las composiciones farmacéuticas que contienen tales combinaciones de compuestos contienen por lo menos un 5%, pero con preferencia por lo menos un 20% de un compuesto presente (p/p) o una combinación de los mismos. El porcentaje óptimo (p/p) de un compuesto de la invención puede variar y situarse dentro del intervalo que los expertos en la materia ya conocen. Como alternativa, los compuestos pueden administrarse por separado (ya sea en serie, ya sea en paralelo). La dosificación separada permite un régimen más flexible.

Tal como se ha mencionado antes, las formas de dosificación de los compuestos aquí descritos incluyen vehículos y adyuvantes farmacéuticamente aceptables, ya conocidos de los expertos en la materia. Estos vehículos y adyuvantes incluyen, por ejemplo, los intercambiadores iónicos, la alúmina, el estearato de aluminio, la lecitina, las proteínas de suero, las sustancias tampón, el agua, las sales o los electrolitos y las sustancias basadas en la celulosa. Las formas preferidas de dosificación incluyen las tabletas, las cápsulas, las píldoras, los líquidos, las soluciones, las suspensiones, las emulsiones, las pastillas, los jarabes, los polvos reconstituibles, los granulados, los supositorios y los parches transdérmicos. Los métodos para la fabricación de tales formas de dosificación ya son conocidos (véase, por ejemplo H.C. Ansel y N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5ª ed., Lea y Febiger, 1990). Los niveles de dosificación y los requisitos son bien reconocidos en la técnica y los expertos en la materia los podrán elegir aplicando técnicas y métodos disponibles, adecuados para el paciente concreto. En algunas formas de ejecución, los niveles de dosificación se sitúan entre 1 y 1000 mg/dosis para un paciente de 70 kg de peso.

Aunque una dosis por día puede ser suficiente, se podrán administrar hasta 5 dosis por día. En el caso de dosis oral, pueden ser necesarios hasta 2000 mg/día. Al respecto se remite a la solicitud provisional de patente US-60/339,249. Los expertos en la materia podrán apreciar que en función de factores concretos podrá ser necesaria una dosificación menor o mayor que la indicada. Por ejemplo, la dosificación concreta y el régimen de tratamiento dependerán de factores tales como el estado general de salud de paciente, la severidad y el curso del trastorno que sufre el paciente o la predisposición que tiene para adquirirlo y también del criterio del facultativo que atiende al paciente.

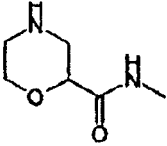
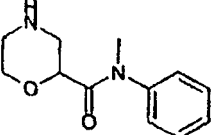
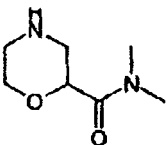
20 Métodos de síntesis

Los compuestos presentes pueden obtenerse por métodos descritos en la patente US-6,319,921, que se incorpora a la presente como referencia, por métodos que describen a continuación o ya son conocidos en la técnica. Los compuestos intermedios empleados para la obtención de los compuestos de la invención son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse fácilmente por métodos que los expertos en la técnica ya conocen. A este respecto se remite además a las solicitudes de patente US-09/505,582, 09/484,638, 09/714,539, 09/611,109, 09/698,442 y a las solicitudes provisionales de patente US-60/216,283, 60/283,642, 60/291,425, 60/293,600 y 60/295,909, que se incorporan a la presente en su totalidad como referencias.

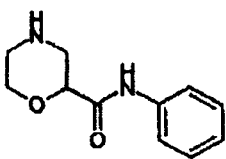
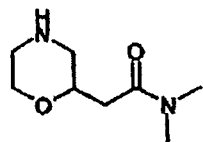
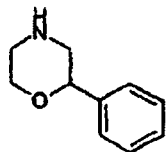
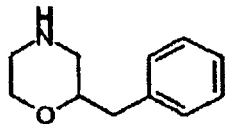
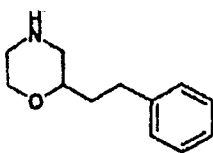
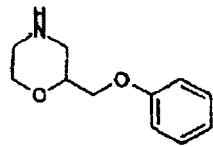
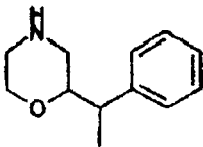
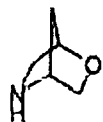
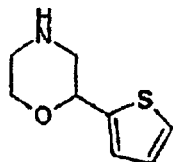
Las condiciones y los tiempos óptimos de reacción pueden variar en función de los reactivos concretos que se empleen. A menos que se indique lo contrario, los expertos en la materia podrán elegir fácilmente los disolventes, temperaturas y demás condiciones de reacción. Por ejemplo, el progreso de la reacción puede seguirse con un análisis de cromatografía de capa fina (CCF), si se desea, y los compuestos intermedios y productos pueden purificarse por cromatografía a través de gel de sílice y/o recristalización.

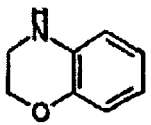
Los compuestos intermedios de morfolina sustituida, que se emplean para la obtención de los compuestos según la reivindicación 1, se obtienen fácilmente por métodos ya conocidos de la técnica o son productos comerciales, como se indica en la siguiente tabla 1.

TABLA 1

Compuesto intermedio de morfolina	Referencia
	WO 01/34150 WO 00/09491
	WO 01/34150 WO 00/09491
	WO 01/34150 WO 00/09491

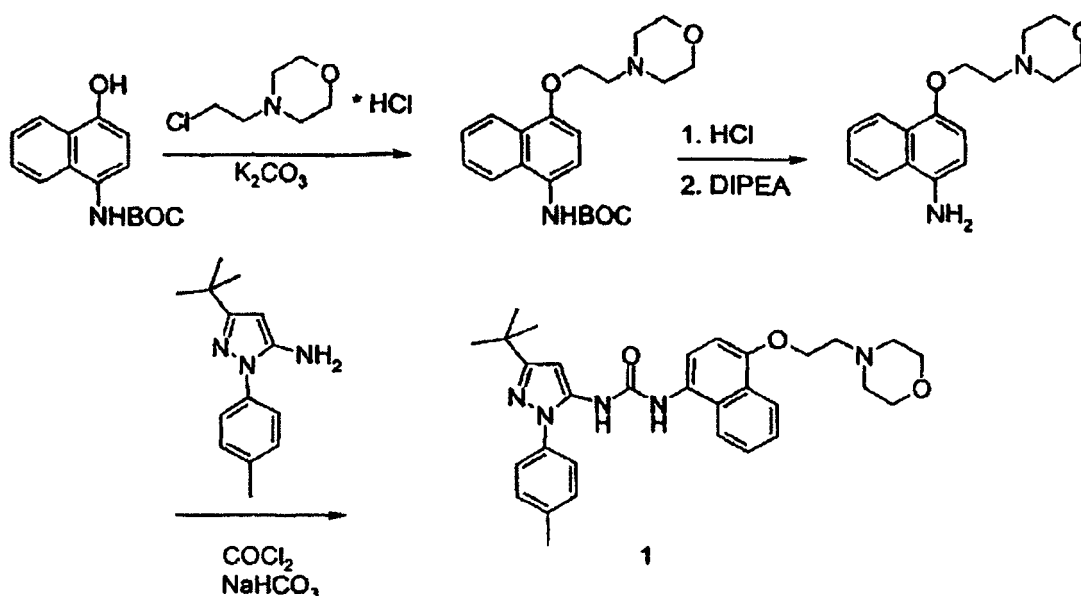
ES 2 299 689 T3

5		WO 01/34150 WO 00/09491
10		D.J. Blythin y col., Biorg. Med. Chem. Letters <u>6</u> , 1529, 1996
15		T. Bailey y col., J. Het. Chem. <u>6</u> , 751, 1969
20		G.R. Brown y col., J. Pharm. Pharmacol., <u>42</u> , 797, 1990
25		G.A. Showell y col., Biorg. Med. Chem. <u>6</u> , 1, 1998
30		G.A. Showell y col., Biorg. Med. Chem. <u>6</u> , 1, 1998
35		A. Anderson y col., J. Med. Chem. <u>40</u> , 1668, 1997
40		Aldrich Chemical Co.
45		M. Carissimi y col., Farmaco, Ed. Sci. <u>35</u> , 812, 1980
50		
55		
60		
65		

	G.P. Ellis y col., J. Chem. Soc. C 2079, 1971
---	--

Ejemplo 1

Síntesis de la 1-[5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea



Se calienta a 80°C durante 3 horas una mezcla del 4-N-Boc-amino-1-naftol (0,464 g), clorhidrato de la 4-(2-cloroetil)morfolina (0,3435 g) y carbonato potásico en polvo (0,93 g) en acetonitrilo (15 ml), se enfría a temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con agua, salmuera, se seca (MgSO₄) y se eliminan los componentes volátiles con vacío. Por purificación del residuo mediante cromatografía flash empleando como eluyente hexano al 12% en acetato de etilo y concentración con vacío de las fracciones ricas en producto se obtiene el éter de 4-N-Boc-aminonafthilo deseado.

Se agita a temperatura ambiente durante 20 horas una solución del anterior éter de 4-N-Boc-aminonafthilo (0,511 g) y HCl (1 ml de una solución 4 M en dioxano) en 5 ml dioxano. Por eliminación de los componentes volátiles con vacío se obtiene el éter de 4-aminonafthilo deseado. A una solución del 5-amino-3-*t*-butil-1-(4-metilfenil)pirazol (0,15 g), una solución saturada de NaHCO₃ (15 ml) y diclorometano (15 ml) se le añade a 0°C el fosgeno (1,17 ml, 1,93 M en tolueno). Se agita la mezcla durante 15 minutos, se seca la fase orgánica (MgSO₄) y se eliminan los componentes volátiles con vacío. Se añade el residuo a una solución del anterior éter de 4-aminonafthilo (0,15 g) y diisopropiletilamina (0,32 ml) en 10 ml de THF y se agita la mezcla durante una noche. Se añaden acetato de etilo y agua, se lava la fase orgánica con agua, salmuera y se seca (MgSO₄). Por eliminación de los componentes volátiles con vacío, purificación del residuo mediante cromatografía flash empleando como eluyente el acetato de etilo, concentración con vacío de las fracciones ricas en producto y posterior recrystalización en hexanos y acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado.

Los compuestos siguientes pueden obtenerse con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo anterior empleando el compuesto intermedio de morfolina apropiado de la tabla 1. Aplicando el procedimiento descrito por T. Watanabe y col. (Chem. Pharm. Bull. 45, 996, 1997), tratando el análogo de morfolina de la tabla 1 con cloroacetaldehído en agua, ácido acético y cloruro de metileno en presencia de triacetoxiborhidruro sódico se obtiene el compuesto intermedio de cloroetilmorfolina deseado, que se emplea para la síntesis.

metilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-*tert*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;

metil-fenilamida del ácido 4-(2-4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi)-etil)-carboxílico;

dimetilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;

fenilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;

2-[4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}etil)-morfolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-fenil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-{4-[2-(2-bencil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-fenetil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-fenoximetil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-[2-(1-fenil-etil)-morfolin-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-urea;

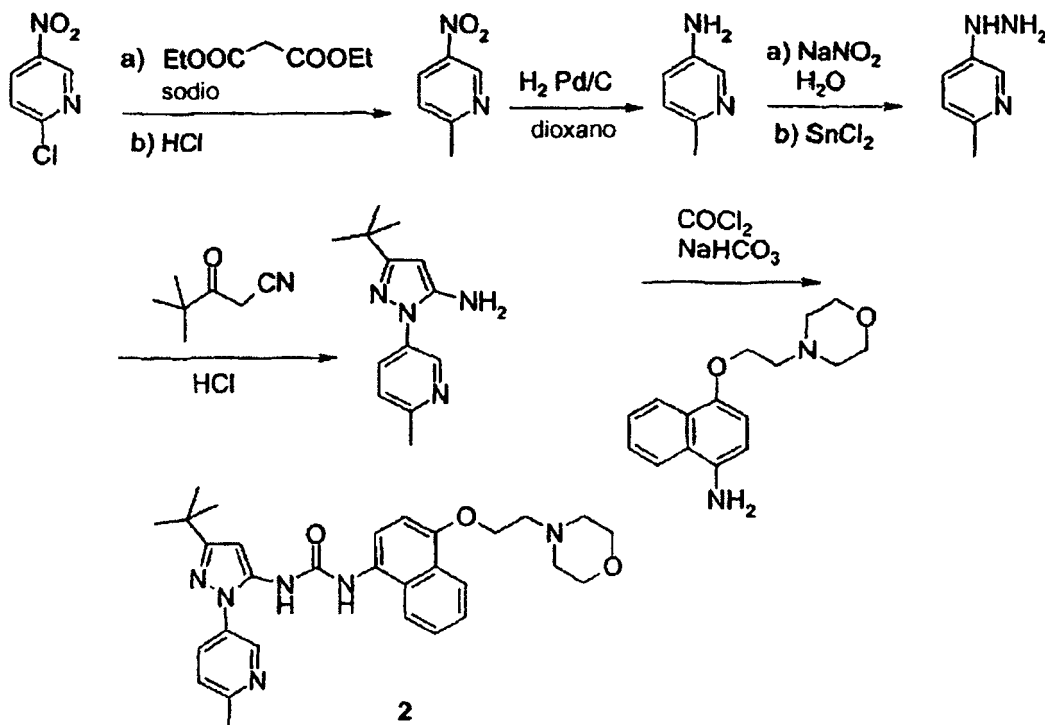
1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-tiazol-2-il-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea.

Ejemplo 2

Síntesis de la 1-[5-tert-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea



Se calienta lentamente a 90°C una suspensión de malonato de dietilo (42 ml) y sodio (4,71 g), se agita a 90°C durante 2 horas y a 120°C durante 30 minutos, después se enfría a temperatura ambiente. Se añaden tolueno (200 ml) y 2-cloro-5-nitropiridina (25,0 g) y se calienta la mezcla a 110°C durante 1,5 horas y se agita a temperatura ambiente durante 17 h. Después de eliminar los componentes volátiles con vacío se añade HCl 6 N (200 ml), se calienta la mezcla a reflujo durante 4 h y se enfría a temperatura ambiente. Se neutraliza la solución con carbonato sódico sólido,

se extrae con acetato de etilo (6x100 ml), se seca con sulfato sódico sólido y se concentra, obteniéndose un sólido oscuro. Se purifica este material por cromatografía flash empleando como eluyente acetato de etilo al 20% en éter de petróleo. Por concentración con vacío de las fracciones ricas en producto se obtiene la 2-metil-5-nitropiridina. Se hidrogena una mezcla de la 2-metil-5-nitropiridina (13,0 g) y Pd al 10% en carbón activado (0,1 g) en 1,4-dioxano (150 ml) con una presión de hidrógeno de 50 psi durante 24 horas y se filtra a través de tierra de diatomeas. Por eliminación de los componentes volátiles con vacío se obtiene la 5-amino-2-metilpiridina. Se disuelve una solución de 5-amino-2-metilpiridina (9,90 g) en HCl 6 N (100 ml), se enfría a 0°C y se agita vigorosamente durante todo el procedimiento. Se añade nitrito sódico (6,32 g) en agua (50 ml). Pasados 30 minutos se añade cloruro de estaño (II) dihidratado (52,0 g) en HCl 6 N (100 ml) y se agita la suspensión reaccionante a 0°C durante 3 horas. Se ajusta el pH a 14 con una solución acuosa de hidróxido potásico del 40% y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (MgSO₄) y por eliminación de los componentes volátiles con vacío se obtiene la 5-hidrazino-2-metilpiridina. Se mantiene en ebullición a reflujo durante 17 horas una solución de 5-hidrazino-2-metilpiridina (8,0 g) y 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (10,0 g) en etanol (200 ml) y HCl 6 N (6 ml) y se enfría a temperatura ambiente. Se añade hidrogenocarbonato sódico sólido para neutralizar la solución. Se filtra la suspensión y por eliminación de los componentes volátiles con vacío se obtiene un residuo, que se purifica por cromatografía de columna empleando como eluyente el acetato de etilo. Por concentración con vacío de las fracciones ricas en producto se obtiene el 5-amino-3-t-butil-1-(2-metilpiridin-5-il)pirazol. A una mezcla del compuesto 3 (0,40 g) en diclorometano (20 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) enfriada a 0°C se le añade fosgeno (1,93 M en tolueno, 1,50 ml). Se agita la mezcla durante 15 min, se seca la fase orgánica (MgSO₄) y se elimina la mayor parte de los componentes volátiles con vacío. Se añade una solución del compuesto intermedio éter de 4-aminonaftilo del ejemplo 1 (0,30 g) en diclorometano (10 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas. Por eliminación de los componentes volátiles con vacío se obtiene un residuo, que se purifica por cromatografía de columna empleando como eluyente metanol al 10% en acetato de etilo. Por concentración con vacío de las fracciones ricas en producto y recristalización en una mezcla caliente de tetrahidrofurano/éter de petróleo se obtiene el compuesto epigrafiado.

Los compuestos siguientes pueden obtenerse con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo anterior empleando el compuesto intermedio de morfolina apropiado de la tabla 1. Aplicando el procedimiento descrito por T. Watanabe y col. (Chem. Pharm. Bull. 45, 996, 1997), tratando el análogo de morfolina de la tabla 1 con cloroacetaldehído en agua, ácido acético y cloruro de metileno en presencia de triacetoxiborhidruro sódico se obtiene el compuesto intermedio deseado de cloroetilmorfolina que se emplea en la síntesis.

metilamida del ácido 4-[2-(4-{3-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-ureido}-naftalen-1-iloxi)-etil]-morfolina-2-carboxílico;

metil-fenil-amida del ácido 4-{3-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-ureido}-naftalen-1-iloxi)-etil]-morfolina-2-carboxílico;

dimetilamida del ácido 4-[2-(4-{3-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-ureido}-naftalen-1-iloxi)-etil]-morfolina-2-carboxílico;

fenilamida del ácido 4-[2-(4-{3-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-ureido}-naftalen-1-iloxi)-etil]-morfolina-2-carboxílico;

2-4-[2-(4-{3-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-ureido}-naftalen-1-iloxi)-etil]-morfolin-2-il}-N, N-dimetil-acetamida;

1-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[2-(2-fenil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-{4-[2-(2-bencil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-3-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-urea;

1-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[2-(2-fenetil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[2-(2-fenoximetil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-{2-[2-(1-fenil-etil)-morfolin-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-urea;

1-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[2-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-14-[2-(2-tiazol-2-il-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

metilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-(6-metoxipiridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-ureido]-naftalen-1-iloxi)-etil)-morfolina-2-carboxílico;

metil-fenil-amida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-(6-metoxipiridin-3-il)-2H-pirazol-3-il)-ureido]naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;

metilamida del ácido 4-(2-4-[3-(5-tert-butil-2-(6-metoxipiridin-3-il)-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi)-etil)-morfolina-2-carboxílico;

metil-fenilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-(6-metoxipiridin-3-il)-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;

dimetilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-(6-metoxipiridin-3-il)-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;

fenilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-(6-metoxipiridin-3-il)-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;

2-[4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-(6-metoxipiridin-3-il)-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida;

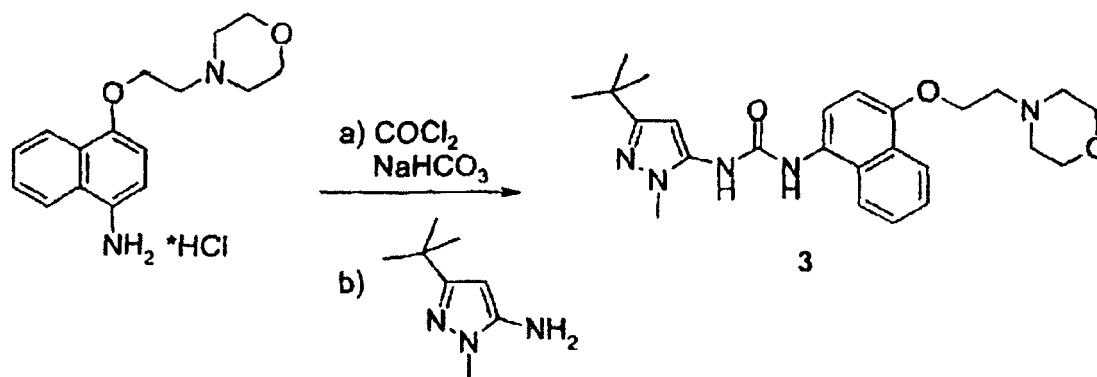
1-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[2-(2,3-dihidrobenczo[1,4]oxazin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea.

Puede obtenerse el compuesto siguiente aplicando el mismo procedimiento descrito, pero empleando el 5-amino-3-t-butil-1-(2-metoxipiridin-5-il)pirazol en lugar del 5-amino-3-t-butil-1-(2-metilpiridin-5-il)pirazol:

1-(5-tert-butil-2-(6-metoxipiridin-3-il)-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea.

Ejemplo 3

Obtención de la 1-[5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea



A una mezcla del compuesto intermedio éter de 4-aminonaftilo del ejemplo 1 (0,40 g) en diclorometano (35 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (35 ml) se le añade a 0°C el fosgeno (1,93 M en tolueno, 1,5 ml). Se agita la mezcla durante 15 minutos, se seca la fase orgánica (MgSO₄) y se elimina la mayor parte de los componentes volátiles con vacío. Se añade una solución del 5-amino-3-tert-butil-1-metilpirazol (0,20 g) en diclorometano y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas. Por eliminación de los componentes volátiles con vacío se obtiene un residuo que se purifica por cromatografía de columna, empleando como eluyente metanol al 10% en acetato de etilo. Por concentración con vacío de las fracciones ricas en producto y recristalización en acetato de etilo caliente se obtiene el compuesto epigrafiado.

Los compuestos siguientes pueden obtenerse con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo anterior empleando el compuesto intermedio de morfolina apropiado de la tabla 1. Aplicando el procedimiento descrito por T. Watanabe y col. (Chem. Pharm Bull. 45, 996, 1997) y tratando el análogo de morfolina de la tabla 1 con cloroacetaldehído en agua, ácido acético y cloruro de metileno en presencia de triacetoxiborhidruro sódico se obtiene el compuesto intermedio de cloroetilmorfolina deseado, que se emplea para la síntesis.

metilamida del ácido 4-2-{4-[3-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}etil)-morfolina-2-carboxílico;

ES 2 299 689 T3

metil-fenil-amida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;

metilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;

metil-fenilamida del ácido 4-2-{4-[3-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}etil)-morfolina-2-carboxílico;

dimetilamida del ácido 4-2-{4-[3-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}etil)-morfolina-2-carboxílico;

fenilamida del ácido 4-2-{4-[3-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;

2-[4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida;

1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-fenil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-{4-[2-(2-bencil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-3-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-urea;

1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-fenil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-fenoximetil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-[2-(1-fenil-etil)-morfolin-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-urea;

1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-tiazol-2-il-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

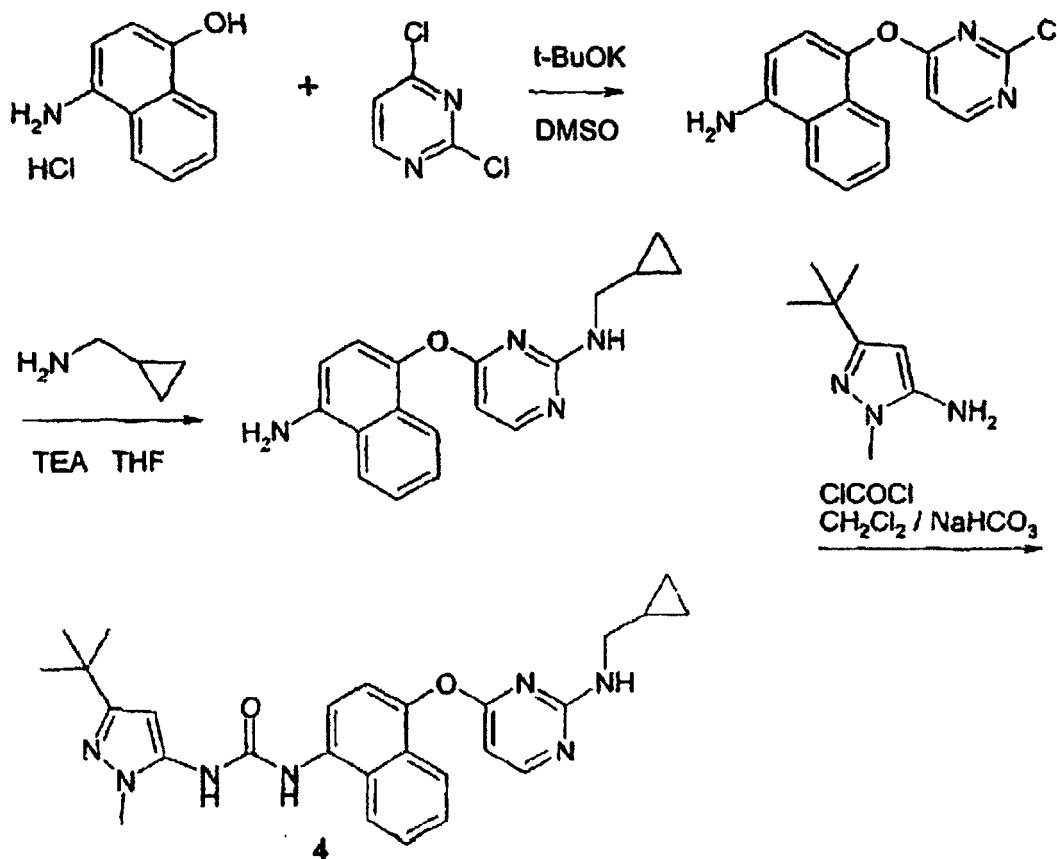
1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-tiazol-2-il-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea.

(Esquema pasa a página siguiente)

Ejemplo 4

Síntesis de la 1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-4-iloxi]-naftalen-1-il}-urea



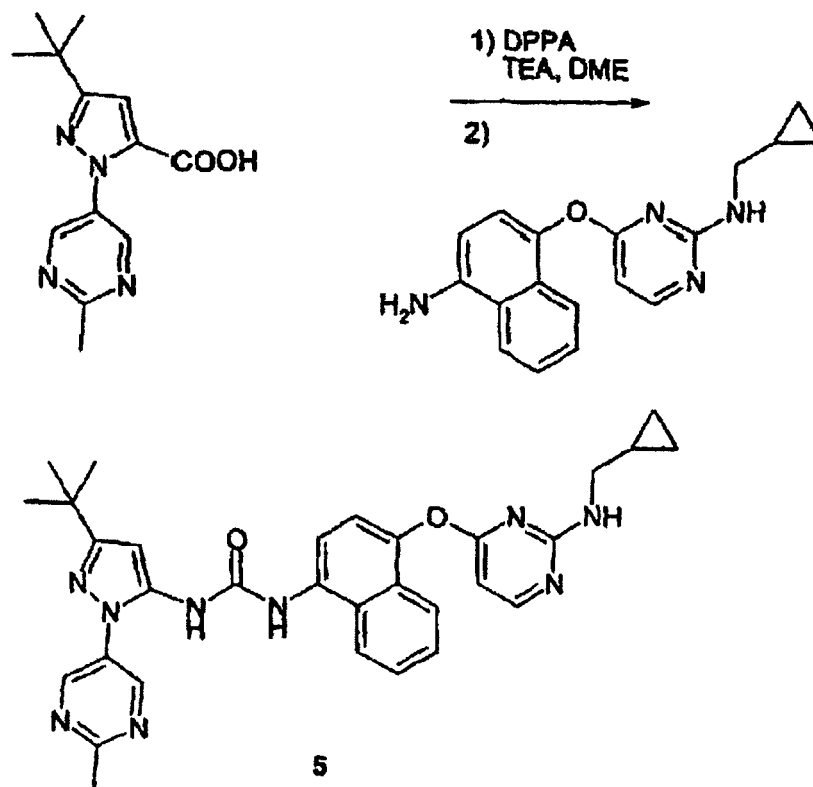
Se disuelve el clorhidrato del 4-amino-1-naftol (3,65 g, 16,8 mmoles, 1,0 equiv.) en 25 ml de DMSO anhidro, después se trata con tert-butoxido potásico (3,77 g, 33,6 mmoles, 2,0 equiv.) y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Después, mediante una cánula, se añade esta solución a una solución de la 2,4-dicloropirimidina (2,5 g, 16,8 mmoles, 1,0 equiv.) en 10 ml de DMSO anhidro. Se calienta la mezcla reaccionante resultante en un baño de aceite a 70°C y se agita durante 2,5 h. Se enfría la mezcla reaccionante y se reparte entre EtOAc y agua. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se reúnen las fracciones orgánicas, se lavan con agua y salmuera, después se secan (Na₂SO₄), se filtran y se eliminan los disolventes con vacío. Se purifica el éter de aminonaftil-cloropirimidilo por cromatografía de columna a través de gel de sílice, obteniéndose 4,1 g (90%).

En un tubo sellado se mezclan el anterior éter de aminonaftil-cloropirimidilo (600 mg, 2,2 mmoles), ciclopropano-metilamina (0,19 ml, 2,2 mmoles) y trietilamina (0,31 ml, 2,2 mmoles) en 5 ml de THF anhidro. Se coloca la mezcla en un baño de aceite a 70°C y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante y se reparte entre EtOAc y agua. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa once con EtOAc. Se reúnen las fracciones orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se eliminan los disolventes con vacío. Se purifica el producto por cromatografía de columna a través de gel de sílice, obteniéndose 337 mg (50%) del éter de ciclopropilmetilaminopirimidina deseado.

Se disuelve el 3-amino-5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol (80 mg, 0,522 mmoles, 1,0 equiv.) en 2,0 ml cloruro de metileno y se le añaden 2,0 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se enfría la mezcla bifásica a 0°C, se trata la fase orgánica con fosgeno en una porción añadida mediante una jeringuilla sin agitar (0,91 ml de una solución al 20% en tolueno, 1,83 mmoles, 3,5 equiv.). Se agita vigorosamente la mezcla resultante a 0°C durante 1 h. Se separa la fase orgánica, se seca (Na₂SO₄) y se filtra. Se elimina el cloruro de metileno con vacío y se trata el isocianato en tolueno con una solución del anterior éter de ciclopropilmetilaminopirimidina (160 mg, 0,522 mmoles, 1,0 equiv.) en 4,0 ml de THF anhidro. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, después se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto urea por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente EtOAc del 20 al 65% en hexanos, después se recristaliza en éter, obteniéndose 40 mg (16%) del compuesto epigrafiado.

Ejemplo 5

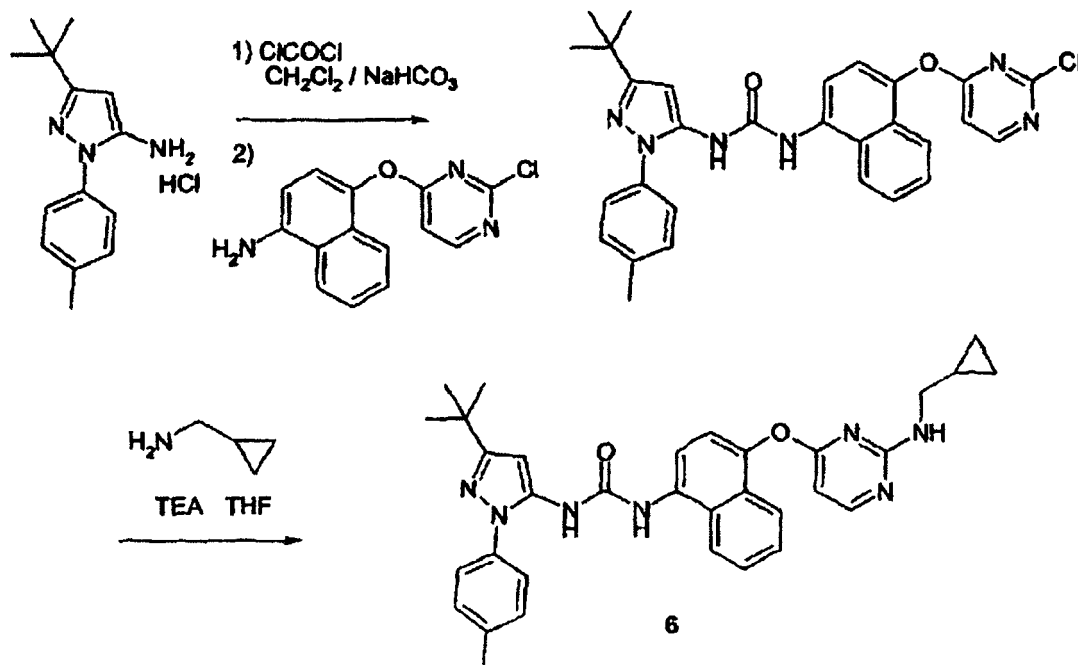
Síntesis de la 1-[5-tert-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-4-iloxi]-naftalen-1-il]-urea



En un tubo sellado se añaden la difenilfosforil-azida (DPPA) (0,09 ml, 0,423 mmoles, 1,1 equiv.) y la trietilamina (0,075 ml, 0,54 mmoles, 1,4 equiv.) al ácido 5-tert-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-carboxílico (100 mg, 0,384 mmoles, 1,0 equiv.) en 2,0 ml de dimetoxietano anhidro. Se calienta la mezcla reaccionante a 85°C durante 2,5 h, después se le añade una solución del compuesto intermedio éter de ciclopropilmetilaminopirimidina (ver ejemplo 4) (118 mg, 0,38 mmoles, 1,0 equiv.) en 3,0 ml de THF anhidro y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica la urea en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como mezcla eluyente EtOAc del 0 al 65% en hexanos. Se sigue purificando el producto por HPLC prep., obteniéndose 15 mg del compuesto epigrafiado (rendimiento = 7%).

Ejemplo 6

Síntesis de la 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-4-iloxi]-naftalen-1-il}-urea

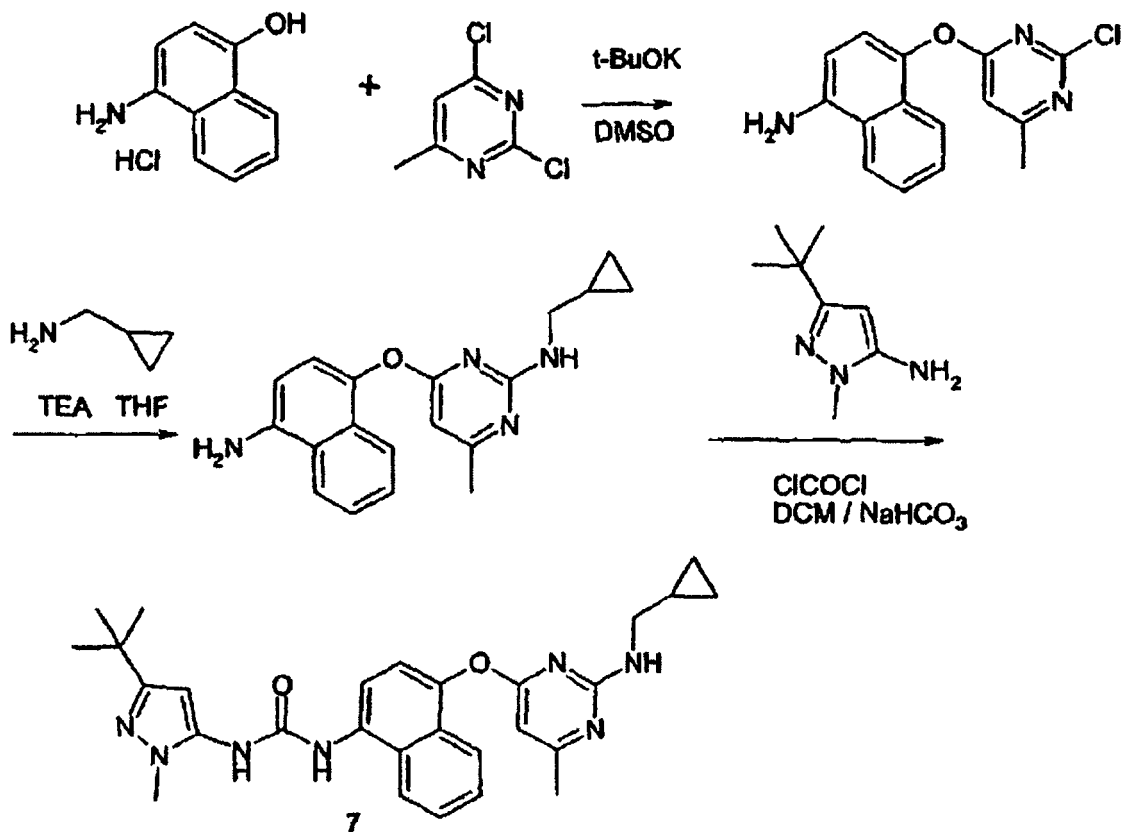


Se disuelve el 3-amino-5-tert-butil-2-(p-tolil)-2H-pirazol (2,39 g, 9,00 mmoles, 1 equiv.) en 35 ml de cloruro de metileno y se le añaden 35 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se agita la mezcla bifásica hasta que todos los sólidos se hayan disuelto por completo y entonces se enfría a 0°C. Se trata la fase orgánica con fosgeno en una porción mediante una jeringuilla, pero sin agitar (15,8 ml de una solución al 20% en tolueno, 31,5 mmoles, 3,5 equiv.). Se agita vigorosamente la mezcla resultante a 0°C durante 1 h. Se separa la fase orgánica, se seca (Na₂SO₄) y se filtra. Se elimina el cloruro de metileno con vacío y se trata el isocianato resultante en tolueno con una solución del compuesto intermedio éter de aminonaftilcloropirimidilo (ver ejemplo 4) (2,45 g, 9,0 mmoles, 1,0 equiv.) en 40 ml de THF anhidro. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3,5 h, después se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como mezcla eluyente MeOH del 0 al 10% en cloruro de metileno, después se recristaliza en éter, obteniéndose 1,90 g (40%) del compuesto intermedio urea.

En un tubo sellado se mezclan la ciclopropanometilamina (0,012 ml, 0,13 mmoles), la trietilamina (0,019 ml, 0,13 mmoles) y el anterior compuesto intermedio urea (70 mg, 0,13 mmoles) y 1,5 ml de THF anhidro. Se calienta la mezcla en un baño de aceite a 70°C durante 12 h. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como mezcla eluyente MeOH del 0 al 10% en cloruro de metileno. Por HPLC preparatoria en fase inversa se obtienen 11 mg del compuesto epigrafiado (rendimiento = 15%).

Ejemplo 7

Síntesis de la 1-(5-tert-butil-2-metil-2 pirazol-3-il)-3-{4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-6-metil-pirimidin-4-iloxi]-naftalen-1-il}-urea



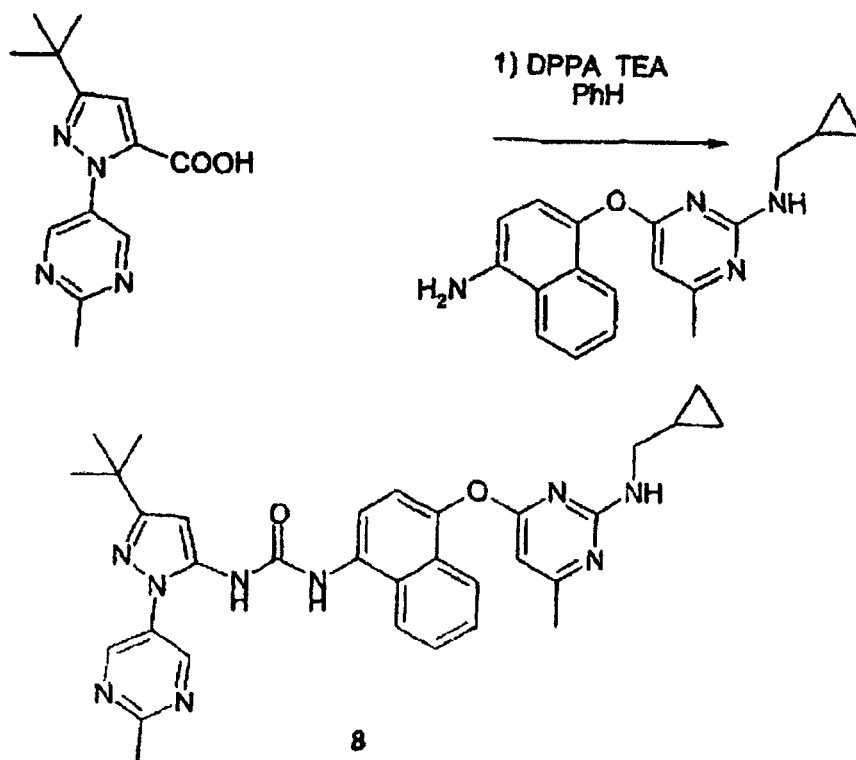
Se disuelve el clorhidrato del 4-amino-1-naftol (4,00 g, 18,4 mmoles, 1,0 equiv.) en 25 ml de DMSO anhidro, se trata con tert-butoxido potásico (4,13 g, 36,8 mmoles, 2,0 equiv.) y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Con una jeringuilla se añade esta solución sobre una solución de la 2,4-dicloro-6-metil-pirimidina (3,00 g, 18,4 mmoles, 1,0 equiv.) en 10 ml de DMSO anhidro. Se calienta la mezcla reaccionante resultante en un baño de aceite a 70°C y se agita durante 2,5 h. Se enfría la mezcla reaccionante y se reparte entre EtOAc y agua. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se reúnen las fracciones orgánicas, se lavan con agua y salmuera, después se secan (Na₂SO₄), se filtran y se eliminan los disolventes con vacío. Se purifica la 4-aminonaftiloxi-2-cloro-6-metilpirimidina por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como mezcla eluyente EtOAc del 0 al 60% en hexanos, obteniéndose 4,68 g (89%).

En un tubo sellado se mezclan la 4-aminonaftiloxi-2-cloro-6-metilpirimidina (1,00 g, 3,5 mmoles), ciclopropano-metilamina (0,30 ml, 3,5 mmoles) y trietilamina (0,49 ml, 3,5 mmoles) en 10 ml de THF anhidro. Se coloca la mezcla en un baño de aceite a 70°C y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante y se reparte entre EtOAc y agua. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa una vez con EtOAc. Se reúnen las fracciones orgánicas, se lavan con salmuera, después se secan (Na₂SO₄), se filtran y se eliminan los disolventes con vacío. Se purifica el producto por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como mezcla eluyente MeOH del 0 al 10% en cloruro de metileno, de este modo se obtienen 504 mg (45%) del éter de ciclopropilmetilaminopirimidina deseado.

Se disuelve el 3-amino-5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol (90 mg, 0,59 mmoles, 1,0 equiv.) en 2,0 ml cloruro de metileno y se le añaden 2,0 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se enfría la mezcla bifásica a 0°C, después se trata la fase orgánica con fosgeno en una porción mediante una jeringuilla sin agitar (1,03 ml de una solución al 20% en tolueno, 2,06 mmoles, 3,5 equiv.). Se agita vigorosamente la mezcla resultante a 0°C durante 1 h. Se separa la fase orgánica, se seca (Na₂SO₄) y se filtra. Se elimina el cloruro de metileno con vacío y se trata el isocianato en tolueno con una solución del anterior compuesto intermedio éter ciclopropilmetilaminopirimidina (189 mg, 0,59 mmoles, 1,0 equiv.) en 4,0 ml de THF anhidro. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, después se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto urea por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando EtOAc del 20 al 65% en hexanos, después se recrystaliza en éter, obteniéndose 165 mg (56%) del compuesto epigrafiado.

Ejemplo 8

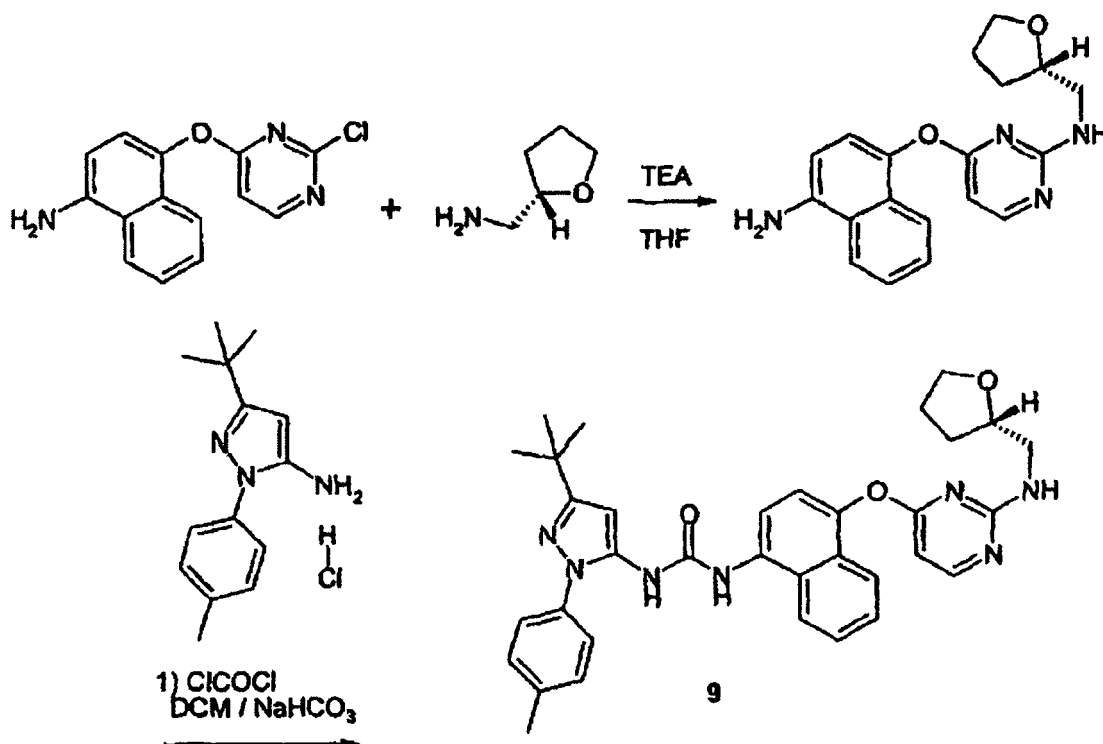
Síntesis de la 1-[5-tert-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-{4-12-(ciclopropilmetil-amino)-6-metil-pirimidin-4-iloxi}-naftalen-1-il}-urea



Se mezclan el ácido 5-tert-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-carboxílico (100 mg, 0,38 mmoles, 1 equiv.), DPPA (0,12 ml, 0,57 mmoles, 1,5 equiv.) y trietilamina (0,09 ml, 0,65 mmoles, 1,7 equiv.) en 5,0 ml de benceno y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 5 h. Se trasvasa la solución homogénea resultante a un embudo de decantación y se lava dos veces con 10 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se lava además una vez con salmuera, se seca (MgSO_4), se filtra y se trasvasa a un tubo sellado en presencia del compuesto intermedio naftilamina (123 mg, 0,38 mmoles, 1,0 equiv.). Se añaden un poco de benceno y cloruro de metileno (~1 ml de cada) para facilitar la disolución de los reactivos. Se coloca el tubo sellado en un baño de aceite a 90°C y se agita durante 12 h. Después de enfriar se eliminan los disolventes con vacío y se purifica el material en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como mezcla eluyente el EtOAc en hexanos. Por recristalización en acetonitrilo se obtienen 142 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

Ejemplo 9

Síntesis de la 1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-naftalen-1-il)-urea (dos enantiómeros)



En un tubo sellado se disuelve el compuesto intermedio éter de aminonaftil-cloropirimidilo (ver ejemplo 4) (338 mg, 1,24 mmoles, 1,0 equiv.) en 3,5 ml de THF anhidro y se trata con trietilamina (0,18 ml, 1,30 mmoles) y (S)-tetrahydrofurfurilamina (0,13 ml, 1,24 mmoles). Se calienta la mezcla a 75°C durante 18 h. Se enfría la solución del producto en bruto y se reparte entre agua y EtOAc. Se lava la fase orgánica separada con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se filtra. Se purifica el producto por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como mezcla eluyente MeOH en cloruro de metileno, de este modo se obtiene el compuesto intermedio deseado éter de tetrahydrofuranilmetilaminopirimidina en forma de espuma de color rosa (278 mg, 66%).

De manera similar, el enantiómero (R) de la tetrahydrofurfurilamina (0,13 ml) permite obtener el enantiómero opuesto en un rendimiento del 76%.

Se disuelve el clorhidrato del 3-amino-5-tert-butil-2-(p-tolil)-2H-pirazol (59 mg, 0,22 mmoles, 1 equiv.) en 12 ml cloruro de metileno y se le añaden 12 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se agita la mezcla bifásica hasta que los sólidos se hayan disuelto por completo y se enfría a 0°C. Se trata la fase orgánica con fosgeno en una porción con una jeringuilla sin agitar (0,40 ml de una solución al 20% en tolueno, 0,78 mmoles, 3,5 equiv.). Se agita vigorosamente la mezcla resultante a 0°C durante 0,5 h. Se separa la fase orgánica, se seca (Na₂SO₄) y se filtra. Se elimina el cloruro de metileno con vacío y se trata el isocianato resultante en tolueno con una solución del anterior compuesto intermedio éter de tetrahydrofuranilmetilaminopirimidina (75 mg, 0,22 mmoles, 1,0 equiv.) en 4 ml de THF anhidro. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 36 h, después se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como mezcla eluyente el MeOH del 0 al 10% en cloruro de metileno, obteniéndose 112 mg del compuesto epigrafiado [enantiómero (S)] en forma de espuma ligeramente rosa. La posterior purificación por HPLC preparatoria en fase inversa permite obtener 44 mg del compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla pura.

Se efectúa la síntesis del enantiómero (R) aplicando exactamente el mismo procedimiento que se acaba de describir, pero empleando el enantiómero opuesto del compuesto intermedio éter de tetrahydrofuranilmetilaminopirimidina.

*Evaluación de las propiedades biológicas**Inhibición de la producción de TNF en células THP*

5 Se observa la inhibición de la producción de citoquinas midiendo la inhibición del TNF α en células THP estimu-
 ladas con lipopolisacáridos (véase por ejemplo W. Prichett y col., J. Inflammation 45, 97, 1995). Todas las células y
 reactivos se diluyen en RPMI 1640 con rojo fenol y L-glutamina, suplementados con L-glutamina adicional (total:
 4 mM), penicilina y estreptomycin (50 unidades/ml cada una) y suero fetal bovino (FBS, del 3%) (GIBCO, todas
 10 indicadas como conc. final). El ensayo se realiza en condiciones estériles; únicamente la obtención del compuesto
 se realiza en condiciones no estériles. Se preparan las soluciones patrón iniciales en DMSO y después se diluyen en
 RPMI 1640 2 veces mayor que la concentración final deseada para el ensayo. Se añaden células THP.1 confluyentes
 (2x10⁶ células/ml, conc. final; American Type Culture Company, Rockville, MD) a placas de cultivo de fondo redondo,
 de polipropileno, de 96 hoyos (Costar 3790; estériles) que contienen 125 μ l del compuesto a ensayar (concentración
 15 2 veces mayor) o vehículo DMSO (controles, muestras en blanco). La concentración del DMSO no debe rebasar el
 0,2% final. Se preincuba la mezcla de células a 37°C durante 30 min, con un 5% de CO₂ antes de efectuar la estimu-
 lación con los lipopolisacáridos (LPS; 1 μ g/ml final; Siga L-2630, del serotipo 0111.B4 de la *E. coli*. almacenado en
 forma de 1 mg/ml de patrón en H₂O destilada analizada en su contenido de endotoxinas a -80°C). Las muestras en
 blanco (no estimuladas) reciben H₂O como vehículo; el volumen final de incubación es de 250 μ l. Durante una noche
 se realiza la incubación (18-24 h) del modo descrito anteriormente. Se termina el ensayo centrifugando las placas a
 20 temperatura ambiente durante 5 min, a 1600 rpm (400 x g); se trasvasan los líquidos sobrenadantes a placas limpias
 de 96 hoyos y se almacenan a -80°C hasta el momento de analizar su contenido de TNF α humano con un kit ELISA
 comercial (Biosource, n° KHC3015, Camarillo, CA). Se analizan los datos con una regresión no lineal (ecuación de
 Hill) para generar una curva de respuesta a dosis empleando un programa informático del tipo SAS Software System
 (SAS Institute, Inc., Cary, NC). El valor calculado de la IC₅₀ es la concentración de compuesto de ensayo que provoca
 25 una disminución del 50% en la producción máxima del TNF α .

Los compuestos preferidos tienen una IC₅₀ < 10 μ M en este ensayo.

30 *Inhibición de otras citoquinas*

Por métodos similares y empleando células monocíticas de sangre periférica, estímulos apropiados y kits ELISA
 comerciales (u otro método de detección, por ejemplo el ensayo radioinmune) puede demostrarse para una citoquina
 particular la inhibición de la IL-1beta, el GM-CSF, la IL-y6 y la IL-8 que causan los compuestos preferidos (véase por
 35 ejemplo J.C. Lee y col., Int. J. Immunopharmacol. 10, 835, 1988).

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto elegido entre:

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-[2-(1-fenil-etilamino)-pirimidin-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-urea;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-4-iloxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-[(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-naftalen-1-il)-urea;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-4-naftalen-1-il)-urea;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-[2-(1-piridin-2-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-urea;

etilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-piridina-2-carboxílico;

dietilamida del ácido 4-{4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-piridina-2-carboxílico;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-piperidin-1-ilmetil-piridin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

metil-fenil-amida del ácido 4-(4-{3-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-ureido}-naftalen-1-iloxi)-piridina-2-carboxílico;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-[2-(1-fenil-etilamino)-pirimidin-4-iloxi]-etil}-naftalen-1-il)-urea;

etilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-dietilaminometil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

metil-fenil-amida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;

1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-[2-(1-fenil-etilamino)-pirimidin-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-urea;

1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-4-iloxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-[(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-naftalen-1-il)-urea;

1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-naftalen-1-il)-urea;

1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-[2-(1-piridin-2-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-urea;

etilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-piridina-2-carboxílico;

dietilamida del ácido 4-{4-[3-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-piridina-2-carboxílico;

1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-piperidin-1-ilmetil-piridin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-[2-(1-fenil-etilamino)-pirimidin-4-iloxi]-etil}-naftalen-1-il)-urea;

etilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;

1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-dietilaminometil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

metil-fenil-amida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;

ES 2 299 689 T3

metilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;

dimetilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;

fenilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;

2-[4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolin-2-il]-N,N-dimetilacetamida;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-fenil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-{4-[2-(2-bencil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-fenetil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-fenoximetil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-[2-(1-fenil-etil)-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-tiazol-2-il-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

metilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;

metilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;

dimetilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;

fenilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;

2-[4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolin-2-il]-N,N-dimetilacetamida;

1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-fenil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-{4-[2-(2-bencil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-3-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-urea;

1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-fenetil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-fenoximetil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-[2-(1-fenil-etil)-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2-tiazol-2-il-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

metilamida del ácido 4-[2-(4-{3-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;

metil-fenil-amida del ácido 4-[2-(4-{3-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;

dimetilamida del ácido 4-[2-(4-{3-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;

ES 2 299 689 T3

fenilamida del ácido 4-[2-(4-{3-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-ureido}-naftalen-1-iloxi)-etil]-morfolina-2-carboxílico;

2-{4-[2-(4-{3-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-ureido}-naftalen-1-iloxi)-etil]-morfolin-2-il}-N,N-dimetil-acetamida;

1-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[2-(2-fenil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-{4-[2-(2-bencil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-3-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-urea;

1-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[2-(2-fenetil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[2-(2-fenoximetil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-{2-[2-(1-fenil-etil)-morfolin-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-urea;

1-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[2-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[2-(2-tiazol-2-il-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-[5-tert-butil-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[2-(2-fenetil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-[5-tert-butil-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-[2-(2-fenoximetil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il)-urea;

1-[5-tert-butil-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-{2-[2-(1-fenil-etil)-morfolin-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-urea;

1-[5-tert-butil-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[2-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-[5-tert-butil-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[2-(2-tiazol-2-il-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-[5-tert-butil-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-6-metil-pirimidin-4-iloxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-{2-metil-pirimidin-5-il}-3-{4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-4-iloxi]-etil}-naftalen-1-il)-urea y

1-(5-tert-butil-2-{2-metil-pirimidin-5-il}-3-{4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-6-metil-pirimidin-4-iloxi]-etil}-naftalen-1-il)-urea,

o los ácidos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, elegido entre:

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-[2-(1-fenil-etilamino)-pirimidin-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-urea;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-4-iloxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-naftalen-1-il)-urea;

1-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{2-[2-(1-piridin-2-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-urea;

etilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-piridina-2-carboxílico;

diethylamida del ácido 4-{4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-piridina-2-carboxílico;

metil-fenil-amida del ácido 4-(4-3-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-ureido)-naftalen-1-iloxi)-piridina-2-carboxílico;

etilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;

metil-fenil-amida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;

metilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;

dimetilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;

fenilamida del ácido 4-(2-{4-[3-(5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-naftalen-1-iloxi}-etil)-morfolina-2-carboxílico;

metilamida del ácido 4-[2-(4-{3-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-ureido})-naftalen-1-iloxi)-etil]-morfolina-2-carboxílico;

metil-fenil-amida del ácido 4-[2-(4-{3-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-ureido})-naftalen-1-iloxi)-etil]-morfolina-2-carboxílico;

dimetilamida del ácido 4-[2-(4-{3-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-ureido})-naftalen-1-iloxi)-etil]-morfolina-2-carboxílico;

fenilamida del ácido 4-[2-(4-{3-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-ureido})-naftalen-1-iloxi)-etil]-morfolina-2-carboxílico;

1-{4-[2-(2-bencil-morfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-3-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-urea;

1-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[2-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-[5-tert-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-[5-tert-butil-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[2-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-[5-tert-butil-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-tert-butil-2-{2-metil-pirimidin-5-il})-3-{4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-4-iloxi]-etil}-naftalen-1-il)-urea y

1-(tert-butil-2-{2-metil-pirimidin-5-il})-3-{4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-6-metil-pirimidin-4-iloxi]-etil}-naftalen-1-il)-urea,

o los ácidos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 y uno o más vehículos y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, para tratar una enfermedad o estado patológico elegido entre la artritis reumatoide, la enfermedad de intestino inflamatorio, la osteoartritis, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la psoriasis y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

5. Uso de una composición farmacéutica que contiene una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 para fabricar un medicamento destinado a tratar una enfermedad o estado patológico elegido entre inflamatorio, la osteoartritis, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la psoriasis y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.