

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 461 496**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2009 E 09785724 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2014 EP 2350049**

54 Título: **Inhibidores de cinasa MAP p38**

30 Prioridad:

02.10.2008 GB 0818033

11.12.2008 GB 0822609

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

20.05.2014

73 Titular/es:

RESPIVERT LIMITED (100.0%)

50-100 Holmers Farm Way

High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG, GB

72 Inventor/es:

ITO, KAZUHIRO;

STRONG, PETER;

RAPEPORT, WILLIAM GARTH;

MURRAY, PETER JOHN;

KING-UNDERWOOD, JOHN;

WILLIAMS, JONATHAN GARETH;

ONIONS, STUART THOMAS;

HIRST, SIMON CHRISTOPHER;

TADDEI, DAVID MICHEL ADRIEN y

CHARRON, CATHERINE ELIZABETH

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 461 496 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de cinasa MAP p38

Campo de la invención

5 La invención se refiere a compuestos que son inhibidores de enzimas proteínas cinasas activadas por mitógenos p38 (referidas en la presente memoria como inhibidores de MAP cinasas p38), en particular los sub-tipos alfa y gamma cinasas de las mismas y su uso en terapia, incluyendo en asociaciones farmacéuticas, especialmente en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, incluyendo enfermedades inflamatorias del pulmón, tales como EPOC.

Antecedentes de la invención

10 Se han identificado cuatro isoformas de la MAPK p38 (alfa, beta, gamma y delta, respectivamente), mostrando cada una un modelo de expresión específico del tejido. Las isoformas alfa y beta de la MAPK p38 se expresan ubicuamente por todo el cuerpo y se encuentran en muchos tipos de células diferentes. Las isoformas alfa y beta de la MAPK p38 son inhibidas por ciertos inhibidores de la MAPK p38 de moléculas pequeñas conocidos. Las generaciones más tempranas de compuestos fueron muy tóxicas debido al modelo de expresión ubicua de estas isoformas y los efectos inespecíficos de los compuestos. Se han mejorado inhibidores más recientes para que sean
15 altamente selectivos para las isoformas alfa y beta de la MAPK p38 y tengan un margen de seguridad más amplio.

Se sabe menos acerca de las isoformas gamma y delta de la MAPK p38. Estas isoformas se expresan en tejidos/células específicos (a diferencia de las isoformas alfa p38 y beta p38). La isoforma delta de la MAPK p38 se expresa más en el páncreas, los testículos, el pulmón, el intestino delgado y el riñón. También es abundante en macrófagos (Smith, S. J. (2.006) *Br. J. Pharmacol.* **149**: 393-404) y es detectable en neutrófilos, células T CD4+ y
20 células endoteliales (www.genecard.org, Hale, K. K. (1.999) *J. Immunol.* **62** (7): 4.246-4.252). Se sabe muy poco acerca de la expresión de la gamma MAPK p38 pero se expresa más en el cerebro y el corazón, así como en linfocitos y macrófagos (www.genecard.org).

En la actualidad no están disponibles inhibidores de moléculas pequeñas selectivos de gamma y delta MAPK p38, pero se sabe que un compuesto existente, BIRB 796, presenta actividad inhibitoria de la isoforma de pan. La inhibición de gamma p38 y delta p38 se observa a mayores concentraciones del compuesto que las requeridas para
25 inhibir alfa p38 y beta p38 (Kuma Y. (2.005) *J. Biol. Chem.* **280**: 19.472-19.479). BIRB 796 también redujo la fosforilación de las MAPK p38 o las JNK por la cinasa MKK6 o MKK4 aguas arriba. Kuma discutió la posibilidad de que el cambio conformacional causado por la unión del inhibidor a la MAPK pueda afectar a la estructura de tanto su sitio de fosforilación como el sitio de acoplamiento para el activador aguas arriba, reduciendo por lo tanto la
30 fosforilación de las MAPK p38 o las JNK.

Se cree que la MAP cinasa p38 desempeña una función fundamental en muchas de las rutas de señalización que están implicadas en la iniciación y el mantenimiento de inflamación persistente, crónica, en la enfermedad humana, por ejemplo, asma fuerte y EPOC. Ahora hay una abundante bibliografía que demuestra que la MAP cinasa p38 es
35 activada por una serie de citocinas pro-inflamatorias y que su activación da como resultado el reclutamiento y la liberación de más citocinas pro-inflamatorias. Por supuesto, los datos de algunos estudios clínicos demuestran cambios beneficiosos en la actividad de la enfermedad en pacientes durante el tratamiento con inhibidores de la MAP cinasa p38. Por ejemplo Smith, S. J. (2.006) *Br. J. Pharmacol.* **149**: 393-404 describe el efecto inhibitorio de los inhibidores de la MAP cinasa p38 sobre la liberación de citocinas de macrófagos humanos. Se propone el uso de los inhibidores de la MAP cinasa p38 en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los
40 inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a MAPK α/β p38 han demostrado ser eficaces en la reducción de varios parámetros de inflamación en células y tejidos obtenidos de pacientes con EPOC, que son en general insensibles a los corticosteroides, (Smith, S. J. (2.006) *Br. J. Pharmacol.* **149**: 393-404) y modelos animales *in vivo* (Underwood, D. C. *et al.* (2.000) **279**: 895-902; Nath, P. *et al.* (2.006) *Eur. J. Pharmacol.* **544**: 160-167). Irusen y colegas también sugieren la posibilidad de implicación de la MAPK α/β p38 en la insensibilidad a los corticosteroides vía reducción de
45 afinidad de unión de receptor de glucocorticoides (RG) en núcleos (Irusen, E. *et al.* (2.002) *J. Allergy Clin. Immunol.*, **109**: 649-657). La experiencia clínica con una serie de inhibidores de la MAP cinasa p38, incluyendo AMG548, BIRB 796, VX702, SCIO469 y SCIO323 se describe en Lee *et al.* (2.005) *Current Med. Chem.* **12**: 2.979-2.994.

La EPOC es una afección en la que se ha referido que la inflamación subyacente es sustancialmente resistente a los efectos anti-inflamatorios de los corticosteroides inhalados. Por consiguiente, una estrategia eficaz para tratar la
50 EPOC puede ser desarrollar una intervención que tanto tenga efectos anti-inflamatorios inherentes como que pueda aumentar la sensibilidad de los tejidos pulmonares de los pacientes de EPOC a los corticosteroides inhalados. La publicación reciente de Mercado *et al.* (2.007; *American Thoracic Society Abstract A56*) demuestra que el silenciamiento de gamma p38 presenta el potencial para restablecer la sensibilidad a los corticosteroides. Así puede haber un beneficio "de doble acción" para el uso de un inhibidor de la MAP cinasa p38 para el tratamiento de EPOC.

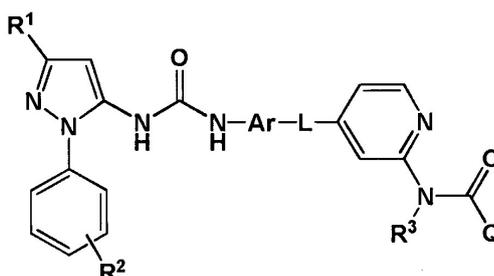
55 Sin embargo, el principal obstáculo que impide la utilidad de los inhibidores de la MAP cinasa p38 en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas humanas ha sido la toxicidad observada en los pacientes. Esto ha sido suficientemente grave para dar como resultado el abandono de desarrollo clínico de muchos de los compuestos avanzados, incluyendo todos los mencionados especialmente anteriormente.

La Solicitud de Patente Internacional N° WO 03/072569 desvela 1-fenil-1H-pirazol-5-il-ureido derivados y su uso para el tratamiento de enfermedades mediadas por citocinas.

5 Queda una necesidad de identificar y desarrollar nuevos compuestos terapéuticamente útiles como inhibidores de la MAP cinasa p38 que presenten un potencial terapéutico mejorado, en particular que sean más eficaces, de actuación más prolongada y/o menos tóxicos a la dosis terapéutica relevante. Un objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que inhiban la MAP cinasa p38 con cierta especificidad de sub-tipo, que muestren buen potencial anti-inflamatorio.

Sumario de la invención

Según la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

- 10 en la que R¹ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo;
 R² es H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo;
 R³ es H;
 Ar es un naffilo o un anillo fenílico cualquiera de los cuales puede ser opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de: alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino y mono o di-alquilamino C₁₋₄;
 15 L representa -O(CH₂)_m- en la que m, es 0, 1 ó 2;
 Q se selecciona de:
 a) una cadena alquílica C₁₋₁₀ ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, en la que al menos un carbono (por ejemplo 1, 2 ó 3 carbonos, convenientemente 1 ó 2, en particular 1) es reemplazado por un heteroátomo seleccionado de O, N y S(O)_p, en la que dicha cadena es sustituida opcionalmente por uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, halógeno, un grupo arilo, un grupo heteroarilo y un grupo heterociclilo, soportando cada grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo 0 a 3 sustituyentes seleccionados de: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino y mono o di-alquilamino C₁₋₄, con la condición de que el átomo unido directamente al carbonilo en -NR³C(O)- no sea un átomo de oxígeno o uno de azufre y
 25 b) un (alquil C₀₋₈)heterociclo C₅₋₆, comprendiendo dicho grupo heterociclilo al menos un heteroátomo (por ejemplo 1, 2 ó 3, convenientemente 1 ó 2, en particular 1 heteroátomo) seleccionado de O, N y S y es sustituido opcionalmente por uno o dos o tres grupos seleccionados independientemente de: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino y mono o di-alquilamino C₁₋₄ y
 30 p es 0, 1 ó 2
 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los estereoisómeros y tautómeros del mismo.

Breve descripción de las figuras

35 La Figura 1 muestra tiempo pre-dosis frente a número de neutrófilos en BALF para el compuesto del Ejemplo 1 en el ensayo de acumulación de neutrófilos inducida por LPS.

La Figura 2 muestra tiempo pre-dosis frente a % de inhibición de neutrófilos para el compuesto del Ejemplo 1 en el

ensayo de acumulación de neutrófilos inducida por LPS.

Descripción detallada de la invención

- 5 Alquilo como se usa en la presente memoria se refiere a alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada, tal como, sin limitación, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo y terc-butilo. En una realización, alquilo se refiere a alquilo de cadena lineal.
- 10 Alcoxi como se usa en la presente memoria se refiere a alcoxi de cadena lineal o ramificada, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, butoxi. Alcoxi como se emplea en la presente memoria también se extiende a realizaciones en las que el átomo de oxígeno está localizado dentro de la cadena alquílica, por ejemplo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$. En una realización, el alcoxi está ligado a través de oxígeno al resto de la molécula. En una realización, la descripción se refiere a alcoxi de cadena lineal.
- En una realización de la descripción se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la que R^1 es metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo o terc-butilo, en particular terc-butilo.
- En una realización, R^1 es $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$.
- En una realización, R^2 es metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo o terc-butilo, en particular metilo.
- 15 En una realización, R^2 es $-\text{CH}_2\text{OH}$.
- En una realización, R^2 está en la posición 2, 3 ó 4 (es decir, posición *orto*, *meta* o *para*), en particular la posición *para* (4).
- En una realización, Ar es naftilo.
- En una realización, Ar no está sustituido con sustituyentes opcionales.
- 20 En una realización, Ar está sustituido con 1 ó 2 grupos.
- En una realización, L es $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ en la que m es 1 ó 2.
- Halógeno incluye flúor, cloro, bromo o yodo, en particular flúor, cloro o bromo, especialmente flúor o cloro.
- 25 En una realización del fragmento Q es una cadena alquílica C_{1-10} en la que al menos un carbono (por ejemplo 1, 2 ó 3 carbonos, en particular 1 ó 2 carbonos) es reemplazado por un heteroátomo seleccionado de O, N y $\text{S}(\text{O})_p$, en el que dicha cadena es sustituida opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de: oxo, halógeno, un grupo arilo, un grupo heteroarilo y un grupo heterociclilo, soportando cada grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo 0 a 3 sustituyentes seleccionados de: halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , amino y mono o di-alquilamino C_{1-4} .
- 30 En una realización, Q es una cadena alquílica C_{1-8} o cadena alquílica C_{1-6} ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, en la que al menos un carbono es reemplazado por un heteroátomo seleccionado de O, N y $\text{S}(\text{O})_p$.
- En una realización, el heteroátomo o los heteroátomos que reemplazan el carbono o los carbonos en el fragmento de la cadena alquílica de Q es/son seleccionados de N y O.
- En una realización, el fragmento de cadena alquílica de Q no soporta sustituyentes opcionales.
- 35 En una realización, el fragmento de cadena alquílica de Q soporta 1, 2 ó 3, por ejemplo 1 ó 2, en particular 1 sustituyente opcional.
- Será evidente para los expertos en la materia que el heteroátomo puede reemplazar un carbono primario, secundario o terciario, esto es un grupo CH_3 , $-\text{CH}_2-$ o un $-\text{CH}-$, como sea técnicamente apropiado.
- En una realización, p es 0 ó 2.
- 40 En una realización, los compuestos de la descripción incluyen aquéllos en los que el fragmento $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{Q}$ en la fórmula (I) está representado por:
- $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$ alquilo C_{1-6} , en particular $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$;
- $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$;
- $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$;
- $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_3$;
- 45 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$;

-NHC(O)CH₂SCH₃;

-NHC(O)CH₂S(O)₂CH₃;

-NHC(O)NH₂;

-NR³C(O)NH-alquilo C₁₋₇, en particular -NHC(O)NHCH₃;

5 -NHC(O)N(CH₃)₂ o

-NHC(O)CHN[(CH₂)₂OCH₃]₂.

Así, en una realización, un átomo de nitrógeno en la cadena alquímica está unido directamente al carbonilo del fragmento -NR³C(O) y adicionalmente puede ser, por ejemplo, un grupo amino terminal, convenientemente -NR³C(O)N(CH₃)₂ o -NR³C(O)NHCH₃.

10 En una realización, Q es una cadena alquímica C₁₋₁₀ ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, en la que al menos un carbono es reemplazado por un heteroátomo seleccionado de O, N y S(O)_p, en la que dicha cadena es sustituida por un grupo arilo que soporta 0 a 3 sustituyentes, por ejemplo 1, 2 ó 3, tales como 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino y mono o di-alquilamino C₁₋₄. En una realización, dicho grupo arilo es fenilo, por ejemplo fenilo sustituido o fenilo no sustituido.

15 Ejemplos del fragmento -NR³C(O)Q en el que Q comprende fenilo sustituido incluyen: -NR³C(O)CH₂NHCH₂C₆H₅(OCH₃) y -NR³C(O)CH₂N(CH₃)CH₂C₆H₅(OCH₃).

20 En una realización, Q es una cadena alquímica C₁₋₁₀ ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, en la que al menos un carbono es reemplazado por un heteroátomo seleccionado de O, N y S(O)_p, en el que dicha cadena es sustituida por un grupo heteroarilo que soporta 0 a 3 sustituyentes por ejemplo 1, 2 ó 3, tales como 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)amino y mono o di-alquilamino C₁₋₄. En una realización, dicho grupo heteroarilo se selecciona de, tefeno oxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, oxadiazol, 1, 2, 3 ó 1, 2, 4 triazol, piridina, piridazina, pirimidina y pirazina y, en particular piridina y pirimidina, especialmente piridina.

25 En una realización, Q es una cadena alquímica C₁₋₁₀ ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, en el que al menos un carbono es reemplazado por un heteroátomo seleccionado de O, N y S(O)_p en el que dicha cadena es sustituida por un grupo heterociclilo que soporta 0 a 3 sustituyentes, por ejemplo 1, 2 ó 3, tales como 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino y mono o di-alquilamino C₁₋₄.

30 En una realización, dicho heterociclilo se selecciona, de un sistema de anillo saturado o parcialmente insaturado de 5 ó 6 miembros que comprende uno o más heteroátomos (por ejemplo 1, 2 ó 3 convenientemente 1 ó 2, en particular 1) seleccionados independientemente de O, N y S, por ejemplo pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina, morfolina y 1,4-dioxano.

En una realización, los compuestos de la descripción incluyen compuestos de fórmula (I) en los que el fragmento -NR³C(O)(alquil C₀₋₈)heterociclilo está representado por:

35 -NHC(O)-(tetrahidropiranilo), tal como -NHC(O)-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo),

-NHC(O)-(morfolinilo), tal como -NHC(O)-(4-morfolinilo),

-NHC(O)-(pirrolidinilo), tal como -NHC(O)-(pirrolidin-1-ilo),

-NHC(O)-(piperazinilo), tal como -NHC(O)-(piperazin-1-ilo),

-NHC(O)-(metilpiperazinilo), tal como -NHC(O)-(4-metilpiperazin-1-ilo),

40 -NHC(O)-[(metoxietil)piperazinilo], tal como -NHC(O)-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-ilo],

-NHC(O)CH₂-(tetrahidropiranilo), tal como -NHC(O)CH₂-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo),

-NHC(O)CH₂-(morfolinilo), tal como -NHC(O)CH₂-(4-morfolinilo),

-NHC(O)CH₂-(pirrolidinilo), tal como -NHC(O)CH₂-(pirrolidin-1-ilo),

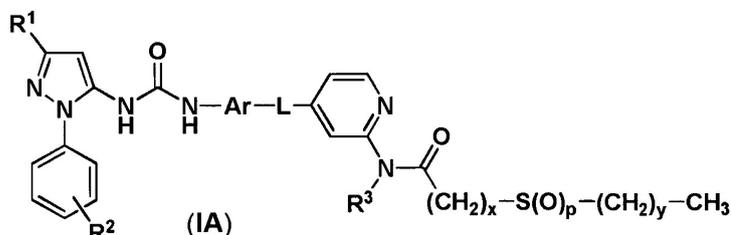
-NHC(O)CH₂-(piperazinilo), tal como -NHC(O)CH₂-(piperazin-1-ilo),

45 -NHC(O)CH₂-(metilpiperazinilo), tal como -NHC(O)CH₂-(4-metilpiperazin-1-ilo) o

-NHC(O)CH₂-[(metoxietil)piperazinilo], tal como -NHC(O)CH₂-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-ilo].

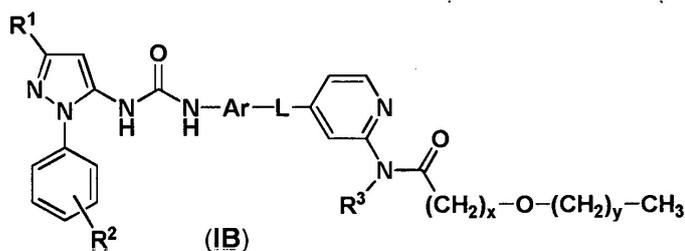
En una realización del fragmento Q, la cadena alquílica C_{1-10} ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, en la que al menos un carbono es reemplazado por un heteroátomo seleccionado de O, N y S(O)_p se selecciona de: $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2NHCH_2-$, $-CH_2NH-$ y $-CH_2OCH_2CH_2-$. Estos fragmentos pueden terminar opcionalmente en un grupo arilo, un grupo heteroarilo o un grupo heterocíclico como se definió para el fragmento Q anteriormente.

- 5 En una realización, la descripción se refiere a compuestos de fórmula (IA):



en la que R^1 , R^2 , Ar, L y R^3 son como se definió anteriormente y p es 0, 1 ó 2, en particular 0 ó 2, especialmente 0 y x es un número entero de 1 a 6 (incluyendo 2, 3, 4 y 5) e y es cero o un número entero de 1 a 5 (incluyendo 2, 3 y 4) con la condición de que $x + y$ sea un número entero de 1 a 6, por ejemplo x es 1 e y es 1.

- 10 En otra realización, la descripción se refiere a compuestos de fórmula (IB):



en la que R^1 , R^2 , Ar, L y R^3 son como se definió anteriormente,

x es un número entero de 1 a 6 (incluyendo 2, 3, 4 y 5) e y es cero o un número entero de 1 a 5 (incluyendo 2, 3 y 4),

con la condición de que $x + y$ sea un número entero de 1 a 6, por ejemplo x es 1 e y es 0.

- 15 En una realización de los compuestos de fórmula (IB) el fragmento $-NR^3C(O)(CH_2)_xO(CH_2)_yCH_3$ es: $-NHC(O)CH_2OCH_3$.

En una realización, el compuesto no es: N-(4-((4-(3-(3-terc-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida.

En una realización, el compuesto es:

- 20 N-(4-((4-(3-(3-terc-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
 1-(3-(terc-Butil)-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-il)-3-(4-((2-(3-metilureido)piridin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)urea;
 N-(4-((4-(3-(3-terc-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida;
 (S)-N-(4-((4-(3-(3-terc-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxipropanamida;
- 25 (R)-N-(4-((4-(3-(3-terc-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxipropanamida;
 N-(4-((4-(3-(3-terc-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(metiltio)acetamida;
 N-(4-((4-(3-(3-terc-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-morfolinoacetamida;
 N-(4-((4-(3-(3-terc-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida;
- 30 N-(4-((4-(3-(3-terc-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida;

N-4-((4-(3-(3-terc-Butil-1 -p-tolil-1 H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamida;

N-4-((4-(3-(3-terc-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(2-metoxietilamino)acetamida;

5 N-4-((4-(3-(3-terc-Butil-1 -p-tolil-1 H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(dimetilamino)acetamida;

N-4-((4-(3-(3-terc-Butil-1 -p-tolil-1 H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1 -iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(metilamino)acetamida;

N-4-((4-(3-(3-terc-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-((4-metoxibencil)(metil)amino)acetamida;

N-4-(2-(4-(3-(3-terc-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)etil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;

10 N-4-(2-(4-(3-(3-terc-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)etil)piridin-2-il)-2-(2-metoxietoxi)acetamida;

1-(3-(terc-Butil)-1 -(p-tolil)-1 H-pirazol-5-il)-3-(4-(2-(2-(3-metilureido)piridin-4-il)etoxi)naftalen-1-ilurea o

1-(3-(terc-Butil)-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(2-(2-ureidopiridin-4-il)etoxi)naftalen-1-ilurea

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyendo todos los estereoisómeros y tautómeros de los mismos.

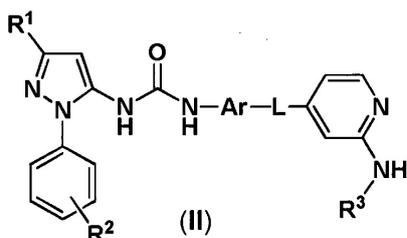
15 Ejemplos de sales de compuestos de fórmula (I) incluyen todas las sales farmacéuticamente aceptables, tales como, sin limitación, sales de adición de ácido de ácidos minerales fuertes tales como sales de HCl y HBr y sales de adición de ácidos orgánicos fuertes tales como una sal de ácido metanosulfónico.

Los ejemplos de solvatos incluyen hidratos.

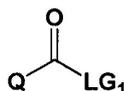
20 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden incluir uno o más centros quirales y la descripción se extiende a incluir racematos, enantiómeros y estereoisómeros que resultan de ahí. En una realización, una forma enantiomérica está presente en una forma sustancialmente purificada que está sustancialmente libre de la forma enantiómera correspondiente.

La descripción también se extiende a todas las formas polimórficas de los compuestos definidos en la presente memoria.

25 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por un procedimiento que comprende hacer reaccionar compuestos de fórmula (II):



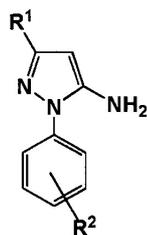
donde Ar, L, R¹, R² y R³ son como se definió anteriormente para compuestos de fórmula (I) con un compuesto de fórmula (III):



30 donde Q es como se definió anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y LG₁ es un grupo saliente por ejemplo halógeno, tal como cloro.

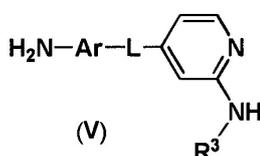
La reacción se realiza convenientemente en presencia de una base (por ejemplo, diisopropiletilamina). La reacción se realiza convenientemente en un disolvente o mezcla de disolventes apróticos, por ejemplo, DCM y DMF.

35 Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



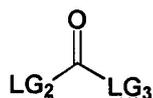
(IV)

donde R^1 y R^2 son como se definió anteriormente para los compuestos de fórmula (I), con un compuesto de fórmula (V):



(V)

5 en la que Ar, L y R^3 se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y un compuesto de fórmula (VI):

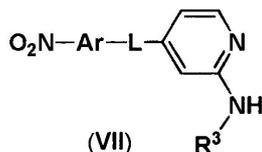


(VI)

en la que LG_2 y LG_3 representan cada uno independientemente grupos salientes (por ejemplo, LG_2 y LG_3 representan los dos imidazolilo o halógeno tal como cloro).

10 La reacción se realiza convenientemente en un disolvente aprótico (por ejemplo, diclorometano), usando grupos protectores apropiados para grupos químicamente sensibles.

Un compuesto de fórmula (V) se puede preparar por reducción de un compuesto de fórmula (VII):

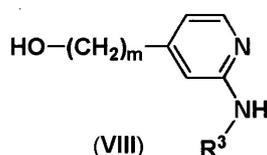


(VII)

en la que Ar, L y R^3 son como se definió anteriormente para los compuestos de fórmula (I), por ejemplo por hidrogenación en presencia de un catalizador tal como platino soportado sobre carbono.

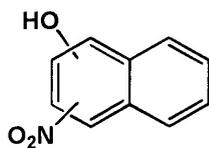
15 La reacción se realiza convenientemente en un disolvente o mezcla de disolventes próticos polares (por ejemplo, metanol y ácido acético).

Un compuesto de fórmula (VII) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (VIII):

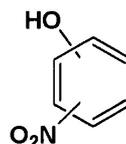


(VIII)

en la que R^3 y m son como se definió anteriormente para la fórmula (I) con un compuesto de fórmula (IX) o (X):



(IX)



(X)

en las que los compuestos (IX) y (X) pueden soportar sustituyentes opcionales como se definió anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

- 5 La reacción se puede realizar en condiciones Mitsunobu, tales como en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo. La reacción se realiza convenientemente en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, tetrahidrofurano, en particular tetrahidrofurano anhidro).

- 10 Los compuestos de las fórmulas (III), (IV), (VI), (VIII), (IX) y (X) o están comercialmente disponibles o son conocidos o son nuevos y se pueden preparar fácilmente por métodos convencionales. Véase por ejemplo Regan, J. *et al.*; *J. Med. Chem.*, 2.003, 46, 4.676-4.686, las patentes internacionales WO 00/043384, WO 2007/087448 y WO 2007/089512.

- 15 Se pueden requerir grupos protectores para proteger grupos químicamente sensibles durante una o más de las reacciones descritas anteriormente, para asegurar que sea eficaz el procedimiento. Así si se desea o es necesario, los compuestos intermedios se pueden proteger por el uso de grupos protectores convencionales. Los grupos protectores y los medios para su eliminación se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis", por Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, publicado por John Wiley & Sons Inc; 4 Ed. Rev, 2.006, ISBN-10: 0471697540.

Se reivindican nuevos compuestos intermedios como un aspecto de la invención.

En un aspecto, los compuestos son útiles en el tratamiento, por ejemplo en el tratamiento de EPOC y/o asma.

- 20 Los compuestos desarrollados hasta la fecha se han destinado típicamente a administración oral. Esta estrategia implica optimizar compuestos que consigan la duración de su acción por un perfil farmacocinético apropiado. Esto asegura que haya suficiente concentración de fármaco establecida y mantenida después de y entre dosis para proporcionar beneficio clínico. La consecuencia inevitable de esta propuesta es que todos los tejidos corporales, especialmente hígado e intestino, es probable que se expongan a concentraciones terapéuticamente activas del fármaco, se vean perjudicialmente afectados o no por la enfermedad que se tiene que tratar.

- 25 Una estrategia alternativa es diseñar propuestas de tratamiento en que se dosifique el fármaco directamente al órgano inflamado (terapia tópica). Aunque esta propuesta no es apropiada para tratar todas las enfermedades inflamatorias crónicas, se ha explotado de manera extensa en enfermedades de pulmón (asma, EPOC), enfermedades de la piel (dermatitis atópica y soriasis), enfermedades nasales (rinitis alérgica) y enfermedades gastrointestinales (colitis ulcerosa).

- 30 En terapia tópica, se puede conseguir eficacia o (i) asegurando que el fármaco presente una duración prolongada de acción y se retenga en el órgano pertinente para minimizar los riesgos de toxicidad sistémica o (ii) produciendo una formulación que genere un "depósito" del fármaco activo que esté disponible para prolongar los efectos deseados del fármaco. La propuesta (i) se ejemplifica por el fármaco anticolinérgico tiotropio (Spiriva), que se administra por vía tópica al pulmón como un tratamiento para EPOC y que presenta una afinidad excepcionalmente alta para su receptor diana dando como resultado una constante de disociación muy reducida y una consiguiente duración prolongada de la acción.

En un aspecto de la descripción, los compuestos en la presente memoria son adecuados en particular para suministro tópico, tal como suministro tópico a los pulmones, en particular para el tratamiento de EPOC.

En un aspecto, los compuestos presentan una duración más prolongada de las acciones que BIRB 796.

- 40 En una realización, los compuestos son adecuados para sensibilizar pacientes a tratamiento con un corticosteroide.

Los compuestos en la presente memoria también pueden ser útiles para el tratamiento de artritis reumatoide.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la descripción opcionalmente en asociación con uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

Diluyentes y portadores pueden incluir los adecuados para administración parenteral, oral, tópica, mucosal y rectal.

- 45 Como se mencionó anteriormente, dichas composiciones se pueden preparar por ejemplo, para administración parenteral, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intra-articular o peri-articular, en particular en la forma de

disoluciones o suspensiones líquidas; para administración oral, en particular en la forma de comprimidos o cápsulas; para administración tópica por ejemplo, pulmonar o intranasal, en particular en la forma de polvos, gotas nasales o aerosoles y administración transdérmica; para administración mucosal por ejemplo, para mucosa bucal, sublingual o vaginal y para administración rectal por ejemplo, en la forma de un supositorio.

- 5 Las composiciones se pueden administrar de manera conveniente en forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA., (1.985). Las formulaciones para administración parenteral pueden contener como excipientes agua estéril o disolución salina, alquilenglicoles tales como propilenglicol, polialquilenglicoles tales como polietilenglicol, aceites de origen vegetal, naftalenos hidrogenados y similares. Las formulaciones para administración nasal pueden ser sólidas y pueden contener excipientes, por ejemplo, lactosa o dextrano o pueden ser disoluciones acuosas u oleosas para uso en la forma de gotas nasales o pulverizaciones medidas. Para administración bucal los excipientes típicos incluyen azúcares, estearato de calcio, estearato de magnesio, almidón pregelatinizado y similares.

- 15 Las composiciones adecuadas para administración oral pueden comprender uno o más portadores y/o excipientes fisiológicamente compatibles y pueden estar en forma sólida o líquida. Se pueden preparar comprimidos y cápsulas con aglutinantes, por ejemplo, jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto o poli-vinilpirrolidona; cargas, tales como lactosa, sacarosa, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes, tales como estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice y tensioactivos, tales como laurilsulfato de sodio. Las composiciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de azúcar, gelatina, carboximetilcelulosa o grasas comestibles; emulsionantes tales como lecitina o goma arábiga; aceites vegetales tales como aceite de almendra, aceite de nuez de coco, aceite de hígado de bacalao o aceite de cacahuete; conservantes tales como hidroxianisol butilado (BHA) e hidroxitolueno butilado (BHT). Las composiciones líquidas pueden estar encapsuladas en, por ejemplo, gelatina para proporcionar una forma farmacéutica unitaria.

- 25 Las formas farmacéuticas orales sólidas incluyen comprimidos, cápsulas de carcasa dura de dos piezas y cápsulas de gelatina elástica blanda (SEG, por sus siglas en inglés).

- 30 Una formulación de carcasa seca comprende típicamente concentración de aproximadamente 40% a 60% de gelatina, aproximadamente una concentración de 20% a 30% de plastificante (tal como glicerina, sorbitol o propilenglicol) y aproximadamente una concentración de 30% a 40% de agua. Otros materiales tales como conservantes, tintes, opacificantes y saborizantes también pueden estar presentes. El material de carga líquido comprende un fármaco sólido que se haya disuelto, solubilizado o dispersado (con agentes de suspensión tales como cera de abejas, aceite de ricino hidrogenado o polietilenglicol 4000) o un fármaco líquido en vehículos o asociaciones de vehículos tales como aceite de parafina, aceites vegetales, triglicéridos, glicoles, polioles y agentes tensioactivos.

- 35 Convenientemente, el compuesto de fórmula (I) se administra por vía tópica al pulmón. Por lo tanto, se proporciona según la invención una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la descripción opcionalmente en asociación con uno o más diluyentes o portadores tópicamente aceptables. La administración tópica al pulmón se puede conseguir por el uso de una formulación en aerosol. Las formulaciones en aerosol comprenden típicamente el ingrediente activo suspendido o disuelto en un propelente en aerosol adecuado, tal como un clorofluorocarbono (CFC) o un hidrofluorocarbono (HFC). Propelentes de CFC adecuados incluyen tricloromonofluorometano (propelente 11), diclorotetrafluorometano (propelente 114) y diclorodifluorometano (propelente 12). Propelentes de HFC adecuados incluyen tetrafluoroetano (HFC-134a) y heptafluoropropano (HFC-227). El propelente comprende típicamente 40% a 99,5% por ejemplo, 40% a 90% en peso de la composición de inhalación total. La formulación puede comprender excipientes incluyendo co-disolventes (por ejemplo, etanol) y tensioactivos (por ejemplo, lecitina, trioleato de sorbitán y similares). Las formulaciones en aerosol se envasan en latas y una dosis adecuada se suministra mediante una válvula medidora (por ejemplo, como se suministra por Bepak, Valois o 3M).

- 50 La administración tópica al pulmón también se puede conseguir por el uso de una formulación no presurizada tal como una disolución o suspensión acuosa. Esto se puede administrar mediante un nebulizador. La administración tópica al pulmón también se puede conseguir por el uso de una formulación en polvo seco. Una formulación en polvo seco contendrá el compuesto de la descripción en forma finamente dividida, típicamente con un diámetro medio de masa (MMAD) de 1-10 micrómetros. La formulación contendrá típicamente un diluyente típicamente aceptable tal como lactosa, normalmente de tamaño de partícula grande, por ejemplo, un diámetro medio de masa (MMAD) de 100 µm o más. Los sistemas de suministro de polvo seco de ejemplo incluyen: SPINHALER, DISKHALER, TURBOHALER, DISKUS y CLICKHALER.

- 55 Los compuestos según la descripción se destinan a presentar actividad terapéutica. En un aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de la descripción para uso como medicamento.

Los compuestos según la descripción también pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos respiratorios incluyendo: EPOC (incluyendo bronquitis crónica y enfisema), asma, asma pediátrica, fibrosis quística, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis alérgica, rinitis, sinusitis, especialmente asma, bronquitis crónica y EPOC.

Los compuestos de la descripción también pueden re-sensibilizar el estado del paciente al tratamiento con un corticosteroide, cuando el estado del paciente ha llegado a ser resistente al mismo.

5 También se espera que los compuestos según la descripción sean útiles en el tratamiento de ciertas afecciones que se pueden tratar por terapia tópica o local incluyendo conjuntivitis alérgica, conjuntivitis, dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, soriasis, colitis ulcerosa, articulaciones inflamadas secundarias a artritis reumatoide o artrosis.

10 También se espera que los compuestos de la descripción sean útiles en el tratamiento de otras ciertas afecciones incluyendo: artritis reumatoide, pancreatitis, caquexia, inhibición del crecimiento y metástasis de tumores incluyendo carcinoma de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de mama, carcinoma gástrico, carcinomas colorectales y melanoma maligno.

Así, en un aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto como se describe en la presente memoria para uso en el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente.

En un aspecto más, la presente invención proporciona uso de un compuesto como se describe en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente.

15 En un aspecto más, la presente invención proporciona un método de tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente que comprende administrar a un individuo una cantidad eficaz de un compuesto de la descripción o una composición farmacéutica del mismo.

El término "tratamiento" se desea que incluya profilaxis así como tratamiento terapéutico.

20 También se puede administrar un compuesto de la descripción en asociación con otro u otros ingredientes activos más por ejemplo, ingredientes activos adecuados para tratar las afecciones mencionadas anteriormente. Por ejemplo, posibles asociaciones para tratamiento de trastornos respiratorios incluyen asociaciones con esteroides (por ejemplo, budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, furoato de mometasona, furoato de fluticasona), agonistas beta (por ejemplo, terbutalina, salbutamol, salmeterol, formoterol) y/o xantinas (por ejemplo, teofilina).

25 **Abreviaturas**

AcOH ácido acético glacial

ac. acuoso

Ac acetilo

ATP adenosin-5'-trifosfato

30 BALF fluido de lavado broncoalveolar

a ancho

BSA albúmina de suero bovino

CatCart® cartucho catalítico

CDI 1,1-carbonil-diimidazol

35 EPOC enfermedad pulmonar obstructiva crónica

d doblete

DCM diclorometano

DIAD azadicarboxilato de diisopropilo

DIBAL-H hidruro de diisobutilaluminio

40 DIPEA N,N-diisopropiletilamina

DMF N,N-dimetilformamida

DMSO dimetilsulfóxido

EtOAc acetato de etilo

FCS suero fetal de ternera

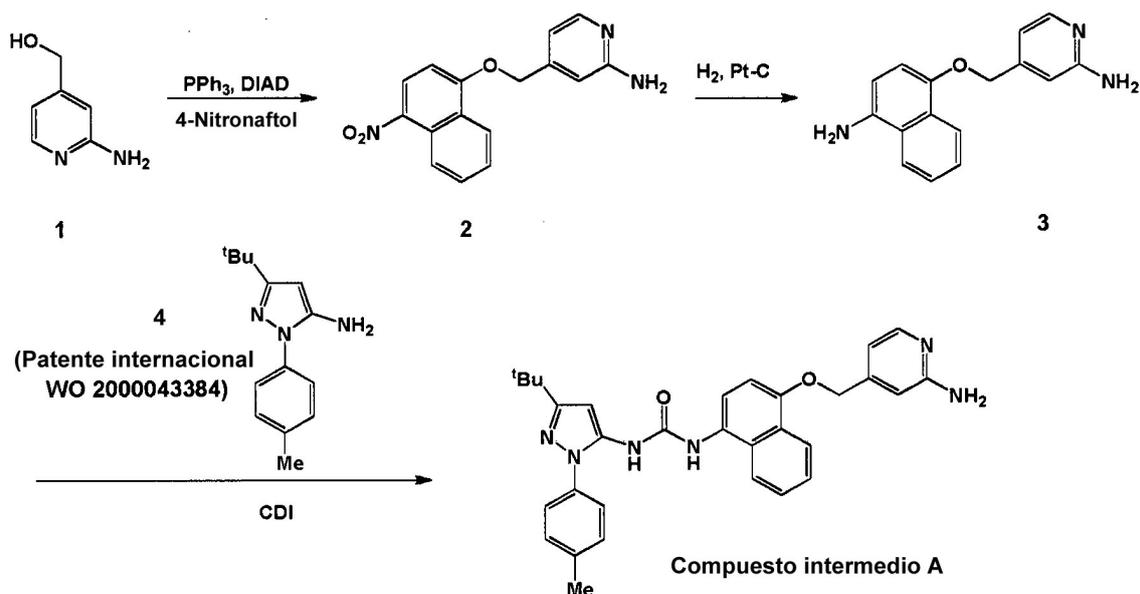
- h hora(s)
- HRP peroxidasa de rábano
- JNK cinasa N-terminal de c-Jun
- MAPK proteína cinasa activada por mitógenos
- 5 MeOH metanol
- min minuto(s)
- MTT bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio
- PBS disolución salina tamponada con fosfato
- PPh₃ trifenilfosfina
- 10 TA temperatura ambiente
- RP HPLC cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa
- s singlete
- SCX intercambio catiónico soportado sobre sólido
- SDS dodecilsulfato de sodio
- 15 t triplete
- TFA ácido trifluoroacético
- THF tetrahidrofurano
- TMB 3, 3', 5, 5'-tetrametilbencidina
- TNF α factor alfa de necrosis tumoral
- 20 Procedimientos generales
- Todos los materiales de partida y los disolventes se obtuvieron de fuentes comerciales o se prepararon según la citación de bibliografía.
- Se realizaron hidrogenaciones en un reactor de flujo H-cube de Thales en las condiciones indicadas.
- Las disoluciones orgánicas se secaron de manera rutinaria sobre sulfato de magnesio.
- 25 SCX se adquirió con Supelco y se trató con HCl acuoso 1 M previamente a su uso. La mezcla de reacción que se tiene que purificar se diluyó primero con MeOH y se acidificó con unas gotas de AcOH. Se cargó esta disolución directamente en el SCX y se lavó con MeOH. El material deseado se eluyó después por lavado con NH₃ al 1% en MeOH.
- 30 Se realizó cromatografía de columna sobre cartuchos de sílice pre-empaquetada Silicycle (malla 230-400, 40-63 μ m) usando la cantidad indicada.
- Cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa preparativa:
- Columna Escalar Agilent C18, 5 μ m (21,2 x 50 mm), caudal 28 ml/min que eluye con un gradiente de H₂O-MeCN que contiene ácido fórmico al 0,1% v/v durante 10 min usando detección UV a 215 y 254 nm. Información del gradiente: 0,0 - 0,5 min: 95% de H₂O-5% de MeCN; 0,5 - 7,0 min: Incrementado de 95% de H₂O-5% de MeCN a 5% H₂O-95% de MeCN; 7,0 - 7,9 min: Mantenido a 5% de H₂O-95% de MeCN; 7,9 - 8,0 min: Devuelto a 95% de H₂O-5% de MeCN; 8,0 - 10,0 min: Mantenido a 95% de H₂O-5% de MeCN.
- 35 Métodos analíticos
- Cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa:
- 40 Columna Escalar de Agilent C18, 5 μ m (4,6 x 50 mm) o Waters XBridge C18, 5 μ m (4,6 x 50 mm) caudal 2,5 ml/min que eluye con un gradiente de H₂O-MeCN que contiene ácido fórmico al 0,1% v/v durante 7 min empleando detección UV a 215 y 254 nm. Información del gradiente: 0,0 - 0,1 min: 95% de H₂O-5% de MeCN; 0,1 - 5,0 min: Incrementado de 95% de H₂O-5% de MeCN a 5% de H₂O-95% de MeCN; 5,0 - 5,5 min: Mantenido a 5% de H₂O-

95% de MeCN; 5,5 - 5,6 min: Mantenido a 5% de H₂O-95% de MeCN, caudal aumentado a 3,5 ml/min; 5,6 - 6,6 min: Mantenido a 5% de H₂O-95% de MeCN, caudal 3,5 ml/min; 6,6 - 6,75 min: Devuelto a 95% de H₂O-5% de MeCN, caudal 3,5 ml/min; 6,75 - 6,9 min: Mantenido a 95% de H₂O-5% de MeCN, caudal 3,5 ml/min; 6,9 - 7,0 min: Mantenido a 95% de H₂O-5% de MeCN, caudal reducido a 2,5 ml/min.

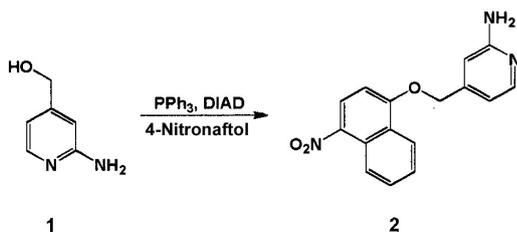
5 Espectroscopía de RMN de ¹H:

Bruker Avance III 400 MHz usando disolvente no deuterado residual como referencia.

Compuesto intermedio A: 1-(4-((2-Aminopiridin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)-3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)urea



2-Amino-4-((4-nitronaftalen-1-iloxi)metil)piridina (2)

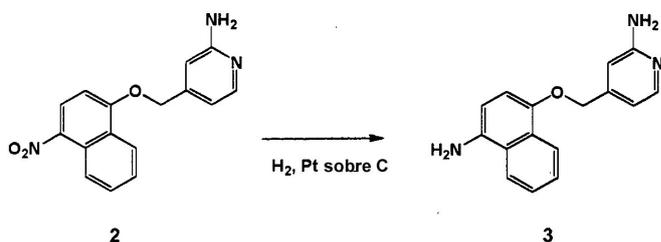


10

A una disolución de 4-nitronaftol (5,17 g, 27,3 mmoles), PPh₃ (10,75 g, 41,0 mmoles) y 2-aminopiridin-4-metanol (1) (5,09 g, 41,0 mmoles) en THF (50 ml) se añadió gota a gota DIAD (8,07 ml, 41,0 mmoles) a -15°C. Se agitó la mezcla durante la noche a TA y se retiraron los compuestos volátiles a vacío. Se trituró el producto bruto de EtOAc (150 ml), se separó por filtración y se lavó con EtOAc (100 ml). Una segunda trituración de MeOH (100 ml) proporcionó 2-amino-4-((4-nitronaftalen-1-iloxi)metil)piridina (2) (4,54 g, 56%) como un sólido amarillo: m/z 296 (M+H)⁺ (ES⁺).

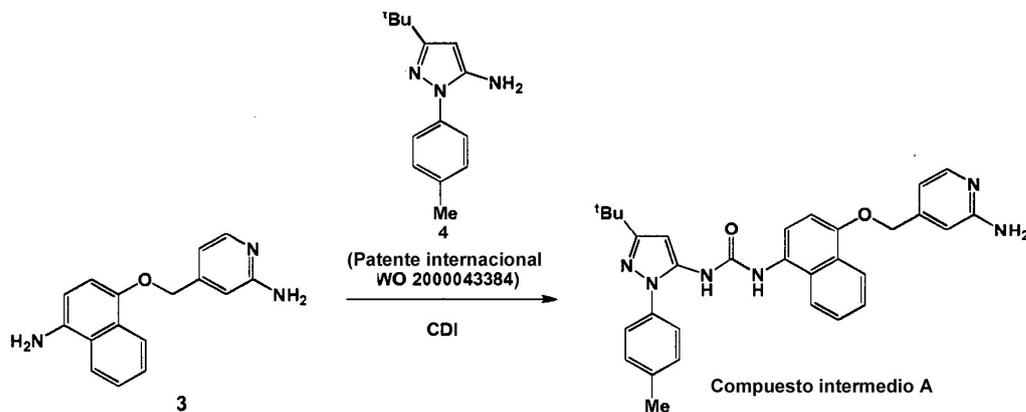
15

2-Amino-4-((4-aminonaftalen-1-iloxi)metil)piridina (3)



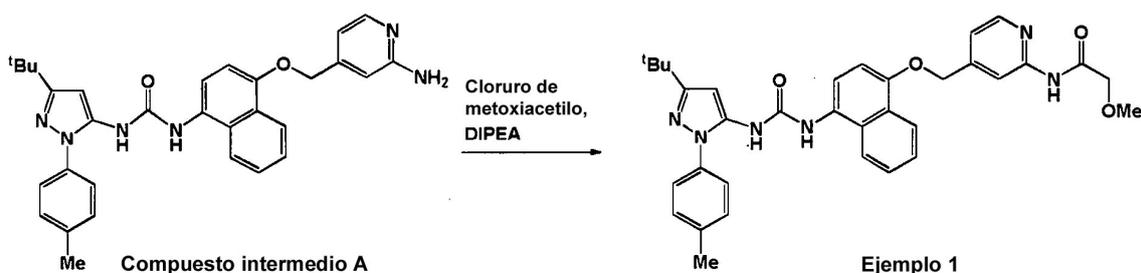
Se hizo pasar 2-amino-4-((4-nitronaftalen-1-iloxi)metil)piridina (**2**) (4,50 g, 15,24 mmoles) en MeOH (200 ml) y AcOH (200 ml) a través de un H-cube de Thales (2,0 ml.min⁻¹, 40°C, 55 mm Cat.-Cart., de Pt/C al 10%, modo hidrógeno completo) y se retiraron los compuestos volátiles a vacío. Se sometió el producto bruto a captura y liberación de SCX eluyendo con NH₃ al 1% en disolución de MeOH y se retiró el disolvente a vacío para proporcionar 2-amino-4-((4-aminonaftalen-1-iloxi)metil)piridina (**3**) (3,82 g, 94%) como un sólido púrpura: m/z 266 (M+H)⁺ (ES⁺).

(Compuesto intermedio A): 1-(4-((2-Aminopiridin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)-3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)urea



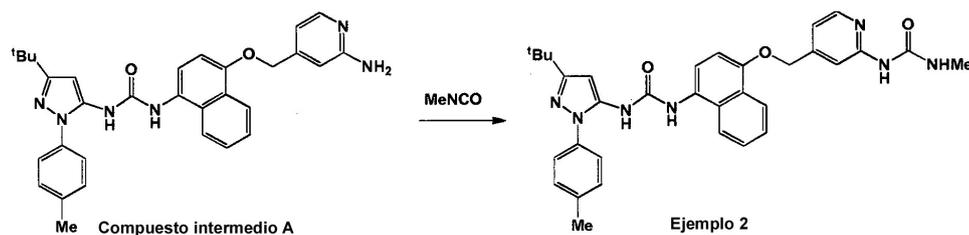
A una disolución de CDI (4,18 g, 25,8 mmoles) en DCM (15 ml) se añadió gota a gota en nitrógeno una disolución de 3-terc-butil-1-p-tolil-1 H-pirazol-5-amina (**4**) (Patente internacional WO 2000/043384) (5,91 g, 25,8 mmoles) en DCM (15 ml) durante 40 min. Se agitó la disolución resultante a TA durante 1 h, después se añadió gota a gota en nitrógeno a una disolución de 2-amino-4-((4-aminonaftalen-1-iloxi)metil)piridina (**3**) (3,80 g, 12,9 mmoles). Se agitó la mezcla durante la noche y se retiraron los compuestos volátiles a vacío. Se purificó el material bruto por cromatografía de columna (120 g); eluyendo con 0 a 6% de MeOH en DCM para proporcionar 1-(4-((2-aminopiridin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)-3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)urea (**Compuesto intermedio A**) como un sólido blanco ligeramente oscurecido (4,27 g, 63%): m/z 521 (M+H)⁺ (ES⁺).

Ejemplo 1: N-(4-((4-(3-(3-terc-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida



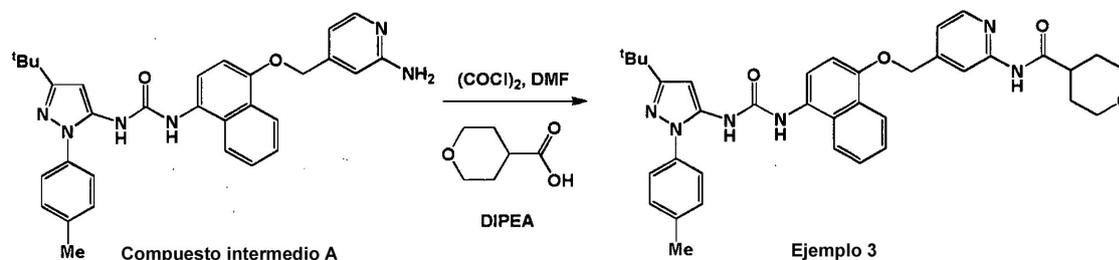
A una mezcla de 1-(4-((2-aminopiridin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)-3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)urea (**Compuesto intermedio A**) (526 mg, 0,96 mmoles) y DIPEA (184 µl, 1,06 mmoles) en DCM/DMF (10:1, 11 ml) se añadió cloruro de metoxiacetilo (92 µl, 1,01 mmoles). Después de agitar durante 1 h a TA, se añadió de manera secuencial más DIPEA (184 µl, 1,06 mmoles) y cloruro de metoxiacetilo (92 µl, 1,01 mmoles) y se continuó agitando durante 1 h. Después de la adición de una disolución de NH₃ al 1% en MeOH (40 ml), se agitó la mezcla durante 15 min y se evaporó a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna (40 g); eluyendo con 0 a 6% de MeOH en DCM para dar N-(4-((4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1 H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida (**Ejemplo 1**) como un sólido blanco (286 mg, 49%): m/z 593 (M+H)⁺ (ES⁺). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,27 (9H, s), 2,39 (3H, s), 3,32 (3H, s), 4,08 (2H, s), 5,39 (2H, s), 6,36 (1H, s), 7,03 (1H, d), 7,28 (1H, dd), 7,36 (2H, m), 7,44 (2H, m), 7,56-7,64 (3H, m), 7,93 (1H, m), 8,30-8,35 (3H, m), 8,58 (1H, s), 8,79 (1H, s), 10,02 (1H, s).

Ejemplo 2: 1-(3-(terc-Butil)-1-(p-tolil)-1 H-pirazol-5-il)-3-(4-((2-(3-metilureido)piridin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)urea



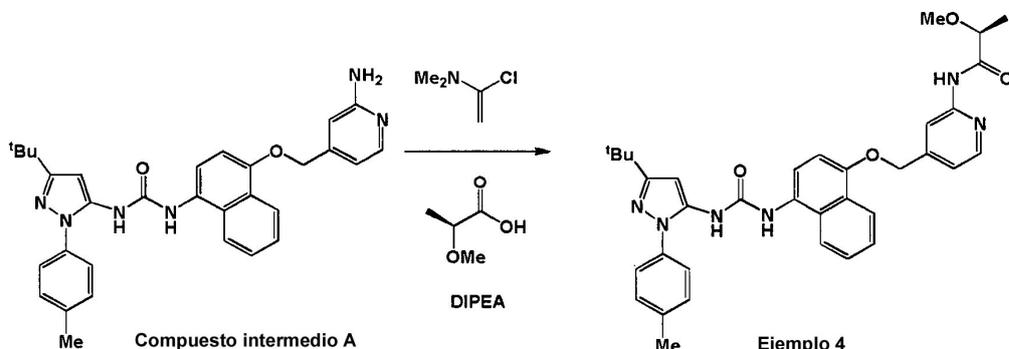
A una disolución de 1-(4-((2-aminopiridin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)-3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)urea (**Compuesto intermedio A**) (70 mg, 0,13 mmoles) en piridina anhidra (1,5 ml) se añadió isocianato de metilo (14 μ l, 0,24 mmoles) y se dejó agitar la mezcla a TA durante 72 h. Se retiró piridina a vacío y se trituró el residuo con DCM (3,0 ml). La filtración proporcionó un polvo blanco ligeramente oscurecido, 1-(3-(terc-butil)-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-il)-3-(4-((2-(3-metilureido)piridin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)urea (**Ejemplo 2**) (36 mg, 45 %): m/z 578 ($M+H$)⁺ (ES^+). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,27 (9H, s), 2,39 (3H, s), 2,74 (3H, d), 5,30 (2H, s), 6,36 (1H, s), 6,99 (1H, d), 7,05 (d, 1H), 7,35 (2H, d), 7,44 (2H, d), 7,54-7,64 (4H, m), 7,93 (1H, d), 8,19 (1H, d), 8,23 (1H, a s), 8,35 (1H, d), 8,58 (1H, s), 8,79 (1H, s), 9,36 (1H, s).

Ejemplo 3: N-(4-((4-(3-(3-terc-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida



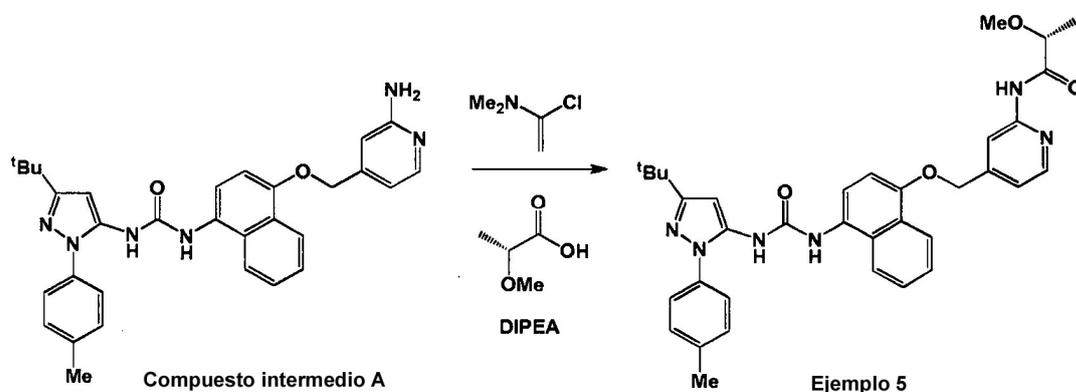
Se añadió DMF (2 gotas) a una disolución agitada de ácido tetrahidropiran-2H-4-carboxílico y cloruro de oxalilo (21 μ l, 0,25 mmoles) en DCM (1,0 ml) y se agitó la disolución resultante a TA durante 1 h. Se evaporó la disolución a vacío para proporcionar un aceite incoloro, que se re-disolvió en DCM (1,0 ml) y se añadió gota a gota a una mezcla agitada de 1-(4-((2-aminopiridin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)-3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)urea (**Compuesto intermedio A**) (50 mg, 0,10 mmoles) y DIPEA (84 μ l, 0,50 mmoles) en DCM (1,0 ml). Se continuó agitando durante 18 h. Se agitó la mezcla de reacción en NH_3 al 1% en MeOH (20 ml) durante 30 min, se evaporó a vacío, se pre-adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía de columna (12 g, 0-5% de MeOH en DCM, elución en gradiente) para proporcionar N-(4-((4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1 H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (**Ejemplo 3**) como un sólido color café claro (18 mg, 28%): m/z 633 ($M+H$)⁺ (ES^+). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,26 (9H, s), 1,57-1,72 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,75 (1H, m), 3,28-3,33 (2H, m), 3,88 (2H, m), 5,35 (2H, s), 6,34 (1H, s), 6,99 (1H, d), 7,24 (1H, dd), 7,35 (2H, m), 7,43 (2H, m), 7,55-7,64 (3H, m), 7,92 (1H, m), 8,27-8,33 (3H, m), 8,58 (1H, s), 8,78 (1H, s), 10,50 (1H, s).

Ejemplo 4: (S)-N-(4-((4-(3-(3-terc-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxipropánamida



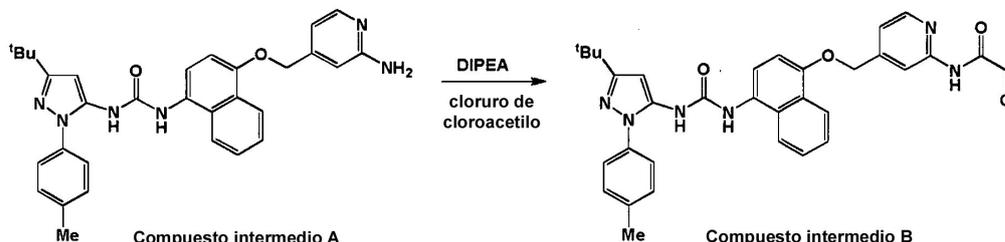
5 Se añadió 1-cloro-N,N-dimetiletanamina (50 μ l, 0,48 mmoles) a una disolución con agitación de ácido (S)-2-metoxipropiónico (50 mg, 0,48 mmoles) en DCM (1,0 ml) y se agitó la disolución amarilla resultante a TA durante 1 h. Se añadió la disolución gota a gota a una mezcla con agitación de 1-(4-((2-aminopiridin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)-3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1 H-pirazol-5-il)urea (**Compuesto intermedio A**) (50 mg, 0,10 mmoles) y DIPEA (167 μ l, 0,96 mmoles) en DCM (1,0 ml). Se continuó agitando durante la noche. Se agitó la mezcla de reacción en NH_3 al 1% en MeOH (20 ml), se evaporó a vacío, se pre-adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía de columna (12 g, 10-50% de EtOAc en iso-hexano, elución en gradiente) para proporcionar (S)-N-(4-((4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1 H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxipropánamida (**Ejemplo 4**) como un sólido incoloro (18 mg, 30%): m/z 607 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,27 (9H, d), 1,31 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,30 (3H, s), 4,02 (1H, c), 5,39 (2H, s), 6,37 (1H, s), 7,00 (1H, d), 7,29 (1H, dd), 7,35 (2H, m), 7,45 (2H, m), 7,56-7,64 (3H, m), 7,93 (1H, m), 8,30-8,37 (3H, m), 8,58 (1H, s), 8,79 (1H, s), 10,06 (1H, s).

Ejemplo 5: (R)-N-(4-((4-(3-(3-terc-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxipropánamida



20 Se añadió 1-cloro-N,N-dimetiletanamina (38 μ l, 0,36 mmoles) a una disolución agitada de ácido (R)-2-metoxipropiónico (37 mg, 0,36 mmoles) en DCM (1,0 ml) y se agitó la disolución resultante a TA durante 1 h. Se añadió la disolución gota a gota a una mezcla agitada de 1-(4-((2-aminopiridin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)-3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1 H-pirazol-5-il)urea (**Compuesto intermedio A**) (75 mg, 0,14 mmoles) y DIPEA (75 μ l, 0,43 mmoles) en DCM (2,0 ml) a 0°C. Se continuó agitando durante unas 48 h más. Se vertió la mezcla en NH_3 al 1% en MeOH (20 ml) y se agitó durante 1 h y se evaporó a vacío para proporcionar un residuo amarillo. La cromatografía de columna (12 g, 20-50% de EtOAc en iso-hexano) proporcionó (R)-N-(4-((4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxipropánamida (**Ejemplo 5**) como un sólido rosa claro (39 mg, 43%): m/z 607 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,27 (9H, d), 1,30 (3H, s), 2,39 (3H, s), 3,31 (3H, s), 4,02 (1H, c), 5,39 (2H, s), 6,35 (1H, s), 7,02 (1H, d), 7,29 (1H, dd), 7,35 (2H, m), 7,45 (2H, m), 7,56-7,64 (3H, m), 7,93 (1H, m), 8,30-8,37 (3H, m), 8,58 (1H, s), 8,79 (1H, s), 10,09 (1H, s).

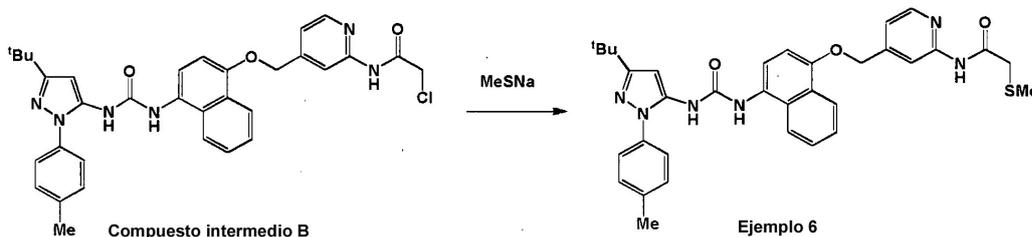
Compuesto intermedio B: N-(4-((4-(3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-cloroacetamida



5 A una disolución de DIPEA (1,37 ml, 7,68 mmoles) y 1-(4-((2-aminopiridin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1 H-pirazol-5-il)urea (**Compuesto intermedio A**) (2,00 g, 3,84 mmoles) en DCM (40 ml) y DMF (8,0 ml) se añadió cloruro de cloroacetilo (0,61 ml, 7,68 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h. LC-MS indicó consumo casi completo del material de partida. Se añadió una porción más de cloruro de cloroacetilo (100 μ l, 1,25 mmoles). Después de agitar durante 1 h a TA, se repartió la mezcla de reacción entre DCM (40 ml) y disolución

10 ac. saturada de NaHCO_3 (40 ml). Se concentró la fase orgánica a vacío y se purificó por cromatografía de columna (80 g, 0-10% de MeOH en DCM, elución en gradiente). Se concentraron las fracciones de producto a vacío y se trituró el residuo con dietil éter (20 ml) e iso-hexano (20 ml). Se recogió el sólido por filtración para proporcionar N-(4-((4-(3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-cloroacetamida (**Compuesto intermedio B**) como un sólido púrpura claro (1,07 g, 42%): m/z 597.599 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+).

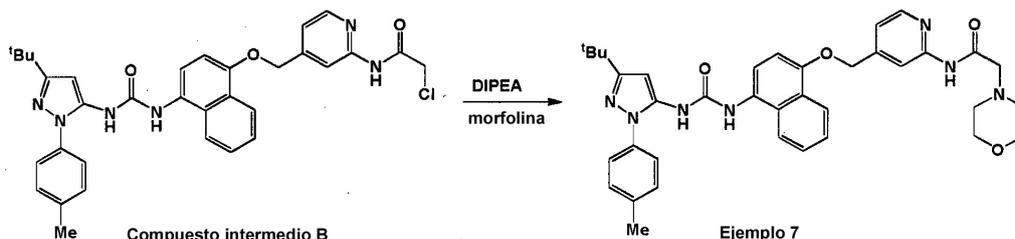
15 **Ejemplo 6:** N-(4-((4-(3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(metiltio)acetamida.



20 Se añadió N-(4-((4-(3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-cloroacetamida (**Compuesto intermedio B**) (100 mg, 0,17 mmoles) en pequeñas porciones a una mezcla agitada de tiometóxido de sodio (35 mg, 0,50 mmoles) en MeOH (5,0 ml) y se agitó la mezcla resultante durante 1 h a TA. Se evaporó la mezcla a vacío y se repartió entre salmuera (20 ml) y DCM (30 ml). Se concentró la capa orgánica a vacío, se preadsorbió el residuo sobre sílice y se purificó por cromatografía de columna (12 g, 10-100% de EtOAc en iso-hexano, elución en gradiente). Se evaporaron las fracciones de producto a vacío para proporcionar N-(4-((4-(3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(metiltio)acetamida (**Ejemplo 6**) como un sólido

25 amarillo claro (28 mg, 26%): m/z 610 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,27 (9H, s), 2,16 (3H, s), 2,39 (3H, s), 3,53 (2H, s), 5,37 (2H, s), 6,35 (1H, s), 7,01 (1H, d), 7,26 (1H, dd), 7,35 (2H, m), 7,44 (2H, m), 7,55-7,64 (3H, m), 7,92 (1H, m), 8,30-8,35 (3H, m), 8,58 (1H, s), 8,78 (1H, s), 10,60 (1H, s).

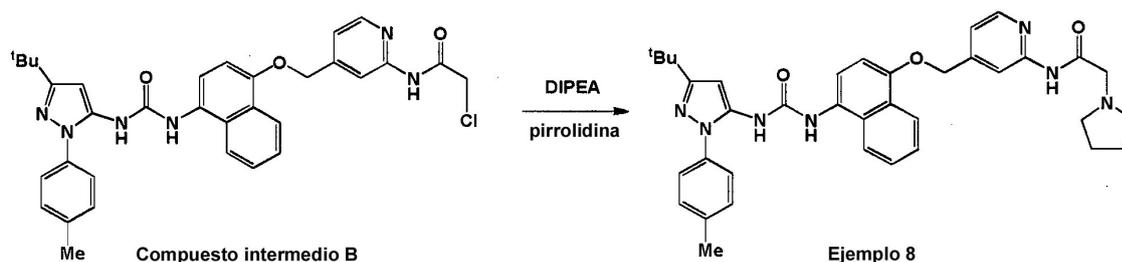
Ejemplo 7: N-(4-((4-(3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-morfolinoacetamida



30 A una disolución de N-(4-((4-(3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-cloroacetamida (**Compuesto intermedio B**) (50 mg, 0,08 mmoles) en DCM (1,0 ml), DMF (0,1 ml) y DIPEA (21,9 μ l, 0,13 mmoles) se añadió morfolina (11,0 μ l, 0,13 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 h. LC-MS

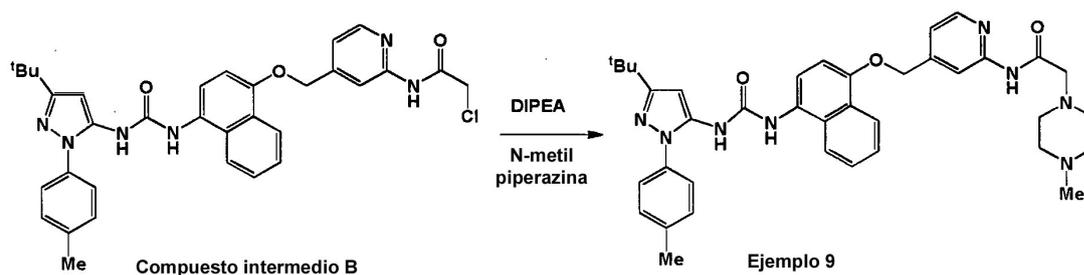
indicó conversión del 20% a producto. Se calentó la mezcla de reacción a 40°C y se agitó durante 12 h. LC-MS indicó conversión del 87% a producto. Se añadió una porción más de morfolina (11,0 µl, 0,13 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a 40°C durante 5 h. LC-MS indicó conversión del 94% a producto. Se purificó la mezcla de reacción bruta por cromatografía de columna (12 g, 0-10% de MeOH en DCM, elución en gradiente). Se concentraron las fracciones de producto a vacío y se trituró el residuo con MeOH (5,0 ml). Se recogió el sólido por filtración para proporcionar N-4-((4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-morfolinoacetamida (**Ejemplo 7**) como un sólido amarillo claro (11 mg, 20%): m/z 648 (M+H)⁺ (ES⁺). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,27 (9H, s), 2,39 (3H, s), 2,54 (4H, m), 3,20 (2H, s), 3,63 (4H, m), 5,39 (2H, s), 6,35 (1H, s), 7,01 (1H, d), 7,28 (1H, d), 7,35 (2H, d), 7,43 (2H, d), 7,63 - 7,56 (3H, m), 7,92 (1H, d), 8,37 - 8,29 (3H, m), 8,58 (1H, s), 8,79 (1H, s), 10,01 (1H, s).

Ejemplo 8: N-4-((4-(3-(3-terc-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida



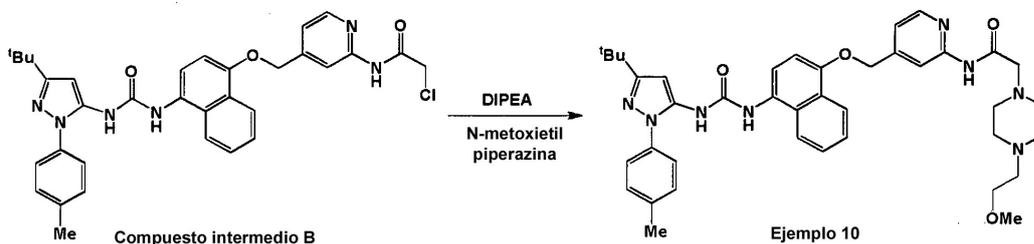
A una disolución de N-4-((4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-cloroacetamida (**Compuesto intermedio B**) (50 mg, 0,08 mmoles) en DCM (1,0 ml), DMF (0,1 ml) y DIPEA (22 µl, 0,13 mmoles) se añadió pirrolidina (7,0 µl, 0,08 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 h. LC-MS indicó conversión del 50% a producto. Se calentó la mezcla de reacción a 40°C y se agitó durante 12 h. LC-MS indicó conversión del 95% a producto. Se añadió una porción más de pirrolidina (7,0 µl, 0,08 mmoles) y la mezcla de reacción se continuó agitando a 40°C durante 5 h. LC-MS indicó conversión completa a producto. Se purificó la mezcla de reacción bruta por cromatografía de columna (12 g, 0-10% de MeOH en DCM, elución en gradiente) para proporcionar N-4-((4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida (**Ejemplo 8**) como un sólido naranja claro (17 mg, 32%): m/z 632 (M+H)⁺ (ES⁺). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,27 (9H, s), 1,76 (4H, m), 2,39 (3H, s), 2,62 (4H, m), 5,39 (2H, s), 6,35 (1H, s), 7,01 (1H, d), 7,28 (1H, d), 7,34 (2H, d), 7,44 (2H, d), 7,65 - 7,55 (3H, m), 7,92 (1H, d), 8,36 - 8,29 (3H, m), 8,58 (1H, s), 8,79 (1H, s), 9,93 (1H, s).

Ejemplo 9: N-4-((4-(3-(3-terc-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida



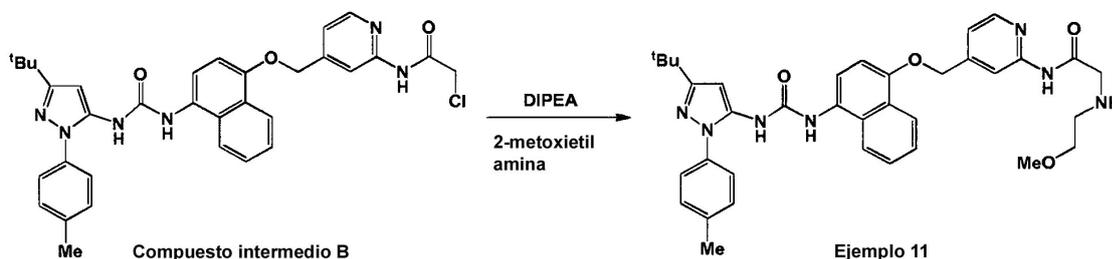
A una disolución de N-4-((4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-cloroacetamida (**Compuesto intermedio B**) (50 mg, 0,08 mmoles) en DCM (1,0 ml), DMF (0,1 ml) y DIPEA (22 µl, 0,13 mmoles) se añadió N-metilpiperazina (9,3 µl, 0,08 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 h. LC-MS indicó conversión del 20% a producto. Se calentó la mezcla de reacción a 40°C y se agitó durante 12 h. LC-MS indicó conversión del 91% a producto. Se añadió una porción más de N-metilpiperazina (9,0 µl, 0,08 mmoles) y se continuó agitando la mezcla de reacción a 40°C durante 5 h. LC-MS indicó conversión del 98% a producto. Se purificó la mezcla de reacción bruta por cromatografía de columna (12 g, 0-10% de MeOH en DCM, elución en gradiente). Se concentraron las fracciones de producto a vacío y se trituró el residuo con una mezcla de dietil éter, DCM e iso-hexano (2:1:2, 5,0 ml) para proporcionar N-4-((4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1 H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida (**Ejemplo 9**) como un sólido naranja claro (26 mg, 47%): m/z 661 (M+H)⁺ (ES⁺). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,27 (9H, s), 2,39 (3H, s), 2,69 - 2,60 (3H, bm), 2,88 - 2,73 (3H, bm), 3,17 - 2,95 (4H, bm), 5,39 (2H, s), 6,34 (1H, s), 7,00 (1H, d), 7,29 (1H, d), 7,35 (2H, d), 7,45 (2H, d), 7,66 - 7,56 (3H, m), 7,98 (1H, d), 8,37 - 8,28 (3H, m), 8,73 (1H, s), 8,91 (1H, s), 10,12 (1H, s).

Ejemplo 10: N-(4-((4-(3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamida.



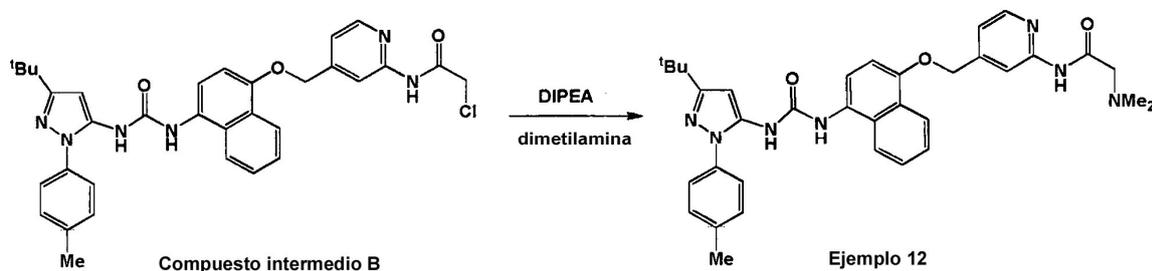
A una disolución de N-(4-((4-(3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-cloroacetamida (**Compuesto intermedio B**) (50 mg, 0,08 mmoles) en DCM (1,0 ml), DMF (0,1 ml) y DIPEA (22 μ l, 0,13 mmoles) se añadió N-metoxietilpiperazina (12,5 μ l, 0,08 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 h. LC-MS indicó conversión del 20% a producto. Se calentó la mezcla de reacción a 40°C y se agitó durante 12 h. LC-MS indicó conversión del 78% a producto. Se añadió una porción más de N-metoxietilpiperazina (12,5 μ l, 0,08 mmoles) y se continuó agitando la mezcla de reacción a 40°C durante 5 h. LC-MS indicó conversión del 89% a producto. Se purificó la mezcla de reacción bruta por cromatografía de columna (12 g, 0-10% de MeOH en DCM, elución en gradiente) para proporcionar N-(4-((4-(3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamida (**Ejemplo 10**) como un sólido naranja claro (45 mg, 73%): m/z 705 (M+H)⁺ (ES⁺). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ : 1,27 (9H, s), 2,39 (3H, s), 2,46 - 2,48 (3H, m oscurecido por DMSO), 2,57 - 2,50 (4H, m), 3,17 (2H, s), 3,23 (3H, s), 3,42 (2H, t), 5,39 (2H, s), 6,35 (1H, s), 7,01 (1H, d), 7,29 (1H, d), 7,35 (2H, d), 7,43 (2H, d), 7,65-7,55 (3H, m), 7,93 (1H, d), 8,36 - 8,30 (3H, m), 8,58 (1H, s), 8,79 (1H, s), 9,92 (1H, s).

Ejemplo 11: N-(4-((4-(3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(2-metoxietilamino)acetamida



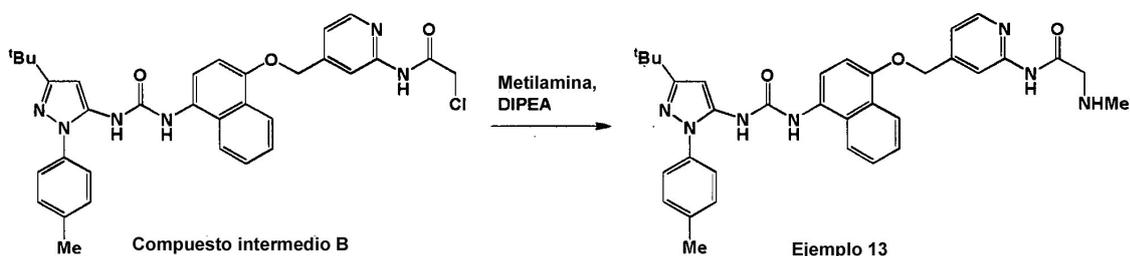
A una disolución de N-(4-((4-(3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-cloroacetamida (**Compuesto intermedio B**) (50 mg, 0,08 mmoles) en DCM (1,0 ml), DMF (0,1 ml) y DIPEA (17 μ l, 0,10 mmoles) se añadió 2-metoxietilamina (7,0 μ l, 0,08 mmoles). Se calentó la mezcla de reacción a 40°C y se agitó durante 12 h. Se purificó la mezcla de reacción bruta por cromatografía de columna (12 g, 0-10% de MeOH en DCM, elución en gradiente). Se concentraron las fracciones de producto a vacío y se trituró el residuo con una mezcla de dietil éter, DCM e iso-hexano (2:1:2, 5,0 ml) para proporcionar N-(4-((4-(3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(2-metoxietilamino)acetamida (**Ejemplo 11**) como un sólido blanco ligeramente oscurecido (6 mg, 11%): m/z 637 (M+H)⁺ (ES⁺). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,27 (9H, s), 2,39 (3H, s), 2,71 (2H, t), 3,24 (3H, s), 3,33 (2H, m (oscurecido por DHO)), 3,40 (2H, t), 5,38 (2H, s), 6,35 (1H, s), 7,01 (1H, d), 7,27 (1H, d), 7,36 (2H, d), 7,43 (2H, d), 7,64 - 7,57 (3H, m), 7,92 (1H, m), 8,36 - 8,30 (3H, m), 8,59 (1H, s), 8,79 (1H, s).

Ejemplo 12: N-(4-((4-(3-(3-terc-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(dimetilamino)acetamida



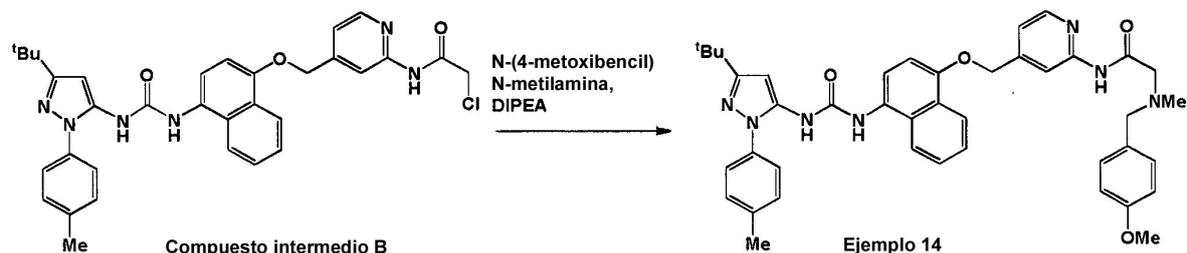
5 A una disolución de N-(4-((4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-cloroacetamida (**Compuesto intermedio B**) (50 mg, 0,08 mmoles) en DCM (1,0 ml), DMF (0,1 ml) y DIPEA (17 μ l, 0,1 mmoles) se añadió dimetilamina (disolución 2,0 M en THF) (41 μ l, 0,08 mmoles). Se calentó la mezcla de reacción a 40°C y se agitó durante 12 h. Se purificó la mezcla de reacción bruta por cromatografía de columna (12 g de sílice, 0-10% de MeOH en DCM, elución en gradiente). Se concentraron las fracciones de producto a vacío y se trituró el residuo con una mezcla de dietil éter, DCM e iso-hexano (2:1:2, 5,0 ml) para proporcionar N-(4-((4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(dimetilamino)acetamida (**Ejemplo 12**) como un sólido naranja (18 mg, 35%): m/z 607 (M+H)⁺ (ES⁺). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,27 (9H, s), 2,31 (6H, s), 2,39 (3H, s), 3,14 (2H, s), 5,39 (2H, s), 6,35 (1H, s), 7,01 (1H, d), 7,29 (1H, d), 7,35 (2H, d), 7,44 (2H, d), 7,65 - 7,55 (3H, m), 7,94 (1H, m), 8,38 - 8,28 (3H, m), 8,59 (1H, s), 8,79 (1H, s), 9,93 (1H, s).

15 **Ejemplo 13:** N-(4-((4-(3-(3-terc-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(metilamino)acetamida



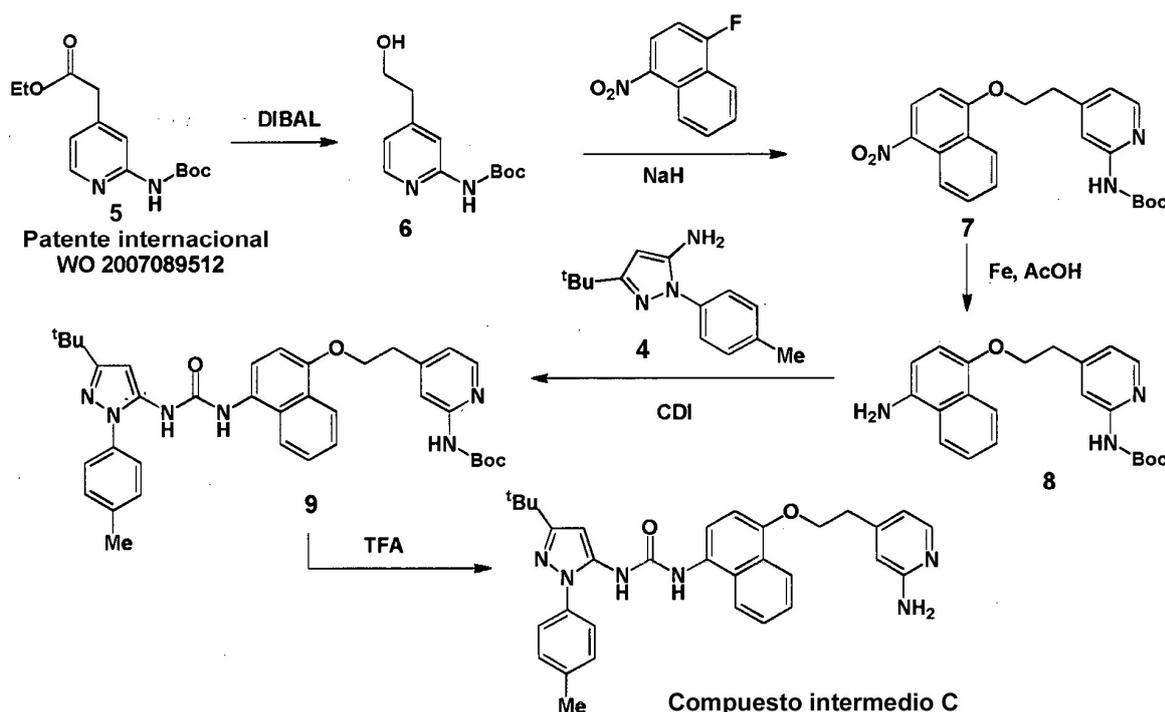
A una disolución de N-(4-((4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-cloroacetamida (**Compuesto intermedio B**) (50 mg, 0,08 mmoles) en DCM (1,0 ml), DMF (0,2 ml) y DIPEA (17 μ l, 0,10 mmoles) se añadió metilamina (disolución 2,0 M en THF) (41 μ l, 0,08 mmoles). Se calentó la mezcla de reacción a 40°C y se agitó durante 12 h. Se purificó la mezcla de reacción bruta por cromatografía de columna (12 g, 0-10% de MeOH en DCM, elución en gradiente). Se contaminaron las fracciones de producto con una impureza; se volvió a purificar el material bruto por cromatografía de columna (12 g, 0-10% de MeOH en DCM, elución en gradiente) para proporcionar N-(4-((4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1 H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(metilamino)acetamida (**Ejemplo 13**) como un sólido pardo claro (6 mg, 12%): m/z 593 (M+H)⁺ (ES⁺). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,27 (9H, s), 2,32 (3H, s), 2,39 (3H, s), 3,28 (2H, s), 5,39 (2H, s), 6,35 (1H, s), 7,01 (1H, d), 7,27 (1H, d), 7,35 (2H, d), 7,44 (2H, d), 7,63 - 7,55 (3H, m), 7,93 (1H, m), 8,37 - 8,30 (3H, m), 8,59 (1H, s), 8,80 (1H, s).

30 **Ejemplo 14:** N-(4-((4-(3-(3-terc-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-((4-metoxibencil)(metil)amino)acetamida

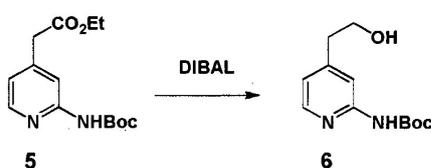


5 A una disolución de N-(4-((4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-cloroacetamida (**Compuesto intermedio B**) (50 mg, 0,08 mmoles) en DCM (1,0 ml), DMF (0,2 ml) y DIPEA (17,5 µl, 0,10 mmoles) se añadió N-(4-metoxibencil)-N-metilamina (15,5 µl, 0,09 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a 55°C durante 12 h. Se purificó la mezcla de reacción bruta por cromatografía de columna (12 g, 0-10% de MeOH en DCM, elución en gradiente). Se concentraron las fracciones de producto a vacío y se trituró el residuo con una mezcla de dietil éter, DCM e iso-hexano (2:1:2, 5,0 ml) para proporcionar N-(4-((4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-((4-metoxibencil)(metil)amino)acetamida (**Ejemplo 14**) como un sólido blanco (7 mg, 11%): m/z 713 (M+H)⁺ (ES⁺). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,27 (9H, s), 2,25 (3H, s), 2,39 (3H, s), 3,22 (2H, s), 3,59 (2H, s), 3,72 (3H, s), 5,38 (2H, s), 6,35 (1H, s), 6,90 (2H, m), 7,01 (1H, m), 7,27 (3H, m), 7,35 (2H, m), 7,43 (2H, m), 7,64 - 7,55 (3H, m), 7,94 (1H, m), 8,37 - 8,28 (3H, m), 8,58 (1H, s), 8,79 (1H, s), 9,97 (1H, s).

Compuesto intermedio C: 1-(4-(2-(2-Aminopiridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il)-3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)urea

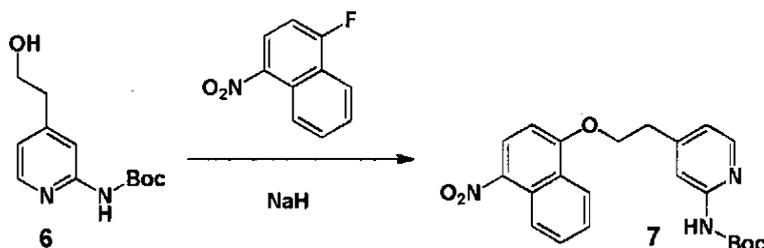


4-(2-Hidroxietil)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (6)



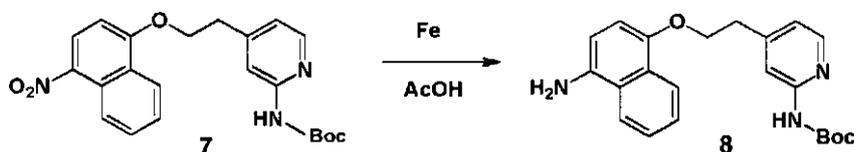
15 A una disolución de 2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)piridin-4-il)acetato de etilo (**5**) (patente internacional WO 2007/089512) (10,0 g, 35,7 mmoles) en nitrógeno en THF (100 ml), a -78°C, se añadió DIBAL (disolución 1 M en THF, 71,3 ml, 71,3 mmoles) durante 1 h. Se agitó la mezcla de reacción a -78 a -60°C durante 40 min y después se calentó a -15°C durante 1 h. Se volvió a enfriar la disolución a -78°C y se trató con más DIBAL (disolución 1 M en THF, 35 ml, 35,7 mmoles). Se dejó calentar la mezcla a -40°C y se agitó durante 1 h. Se añadió agua (10 ml) cuidadosamente para enfriar rápidamente la reacción seguido por MgSO₄ (20 g) y se retiraron los sólidos por filtración. Se concentró el líquido filtrado a sequedad a presión reducida y se sometió el residuo a cromatografía de columna (330 g), eluyendo con EtOAc al 65% en hexanos para proporcionar 4-(2-hidroxietil)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (**6**) (6,00 g, 64%) como un sólido amarillo: m/z 239 (M+H)⁺ (ES⁺).

4-(2-(4-Nitronaftalen-1-iloxi)etil)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (**7**)



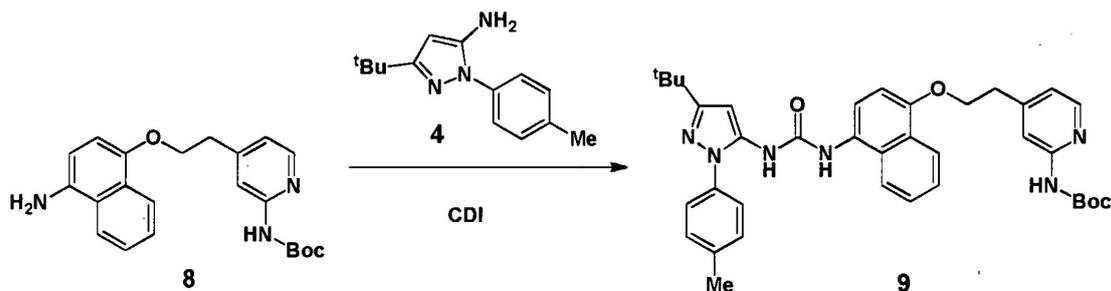
A una disolución de 4-(2-hidroxietil)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (**6**) (6,00 g, 25,2 mmoles) en THF (70 ml) se añadió hidruro de sodio (2,52 g, 63,0 mmoles, 60% en peso) a 0°C. Se agitó la suspensión amarilla brillante durante 20 min a 0°C antes de la adición de 1-fluoro-4-nitronaftaleno (4,81 g, 25,2 mmoles) en una sola porción. Después de agitar a TA durante 2 h, se añadió agua (100 ml) seguido por EtOAc (100 ml). Se recogió el sólido formado entre las capas por filtración y se lavó la fase orgánica con NaHCO₃ ac., saturado (100 ml), salmuera (100 ml) y se secó. Se retiraron los compuestos volátiles para proporcionar un sólido naranja. Se combinaron los sólidos y se trituraron de MeOH (50 ml) para proporcionar 4-(2-(4-nitronaftalen-1-iloxi)etil)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (**7**) como un sólido amarillo (11,0 g, 98%): m/z 410 (M+H)⁺ (ES⁺).

10 4-(2-(4-Aminonaftalen-1-iloxi)etil)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (**8**)



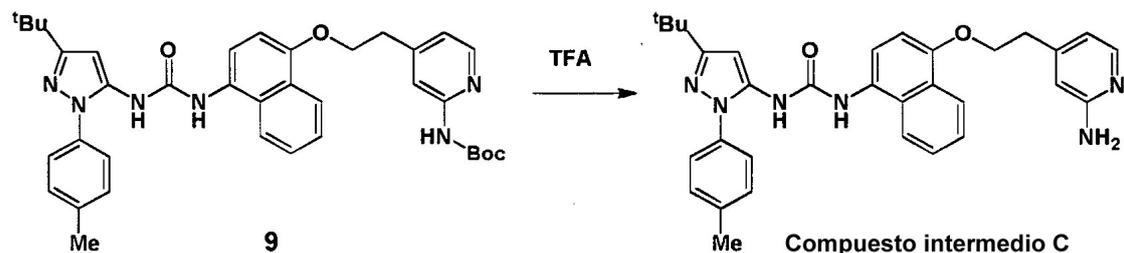
Se suspendió 4-(2-(4-nitronaftalen-1-iloxi)etil)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (**7**) (5,20 g, 12,7 mmoles) y malla de hierro (4,30 g, 76 mmoles) en una mezcla de AcOH y EtOH (1:2, 120 ml). Se puso la suspensión en un baño de aceite pre-calentado a 60°C y se agitó rápidamente hasta que se juzgó completa la reacción por LC-MS. Se enfrió la mezcla a TA, se vertió cuidadosamente sobre NaHCO₃ ac., saturado (1.000 ml) y se extrajo con EtOAc (500 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con más NaHCO₃ ac., saturado (1.000 ml), agua (1.000 ml), salmuera (1.000 ml) y se secó. Esto se filtró y se evaporó para proporcionar 4-(2-(4-aminonaftalen-1-iloxi)etil)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (**8**) como un aceite amarillo (5,00 g, 95%): m/z 380 (M+H)⁺ (ES⁺).

4-(2-(4-(3-(3-terc-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)etil)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (**9**)



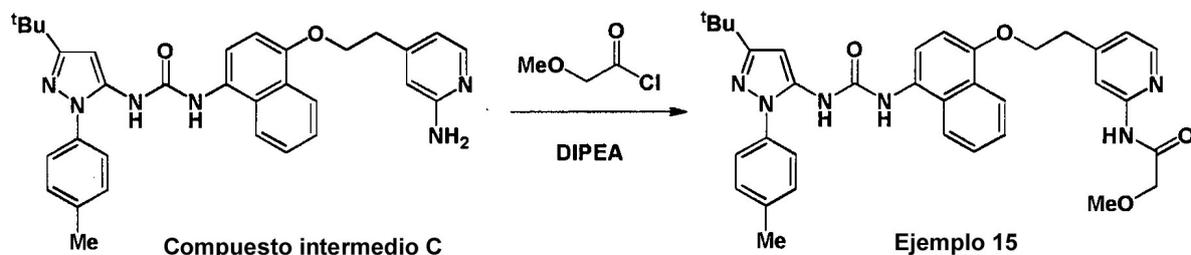
A una suspensión de CDI (3,00 g, 18,18 mmoles) en DCM (15 ml) se añadió una disolución de 3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-amina (**4**) (patente internacional WO 2000/043384) (4,17 g, 18,18 mmoles) en DCM (40 ml) durante 1,5 h. Después de agitar a TA durante 2 h, se añadió una disolución de 4-(2-(4-aminonaftalen-1-iloxi)etil)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (**8**) (3,00 g, 7,91 mmoles) en DCM (15 ml). Después de agitar durante la noche, se diluyó la disolución con MeOH (10 ml) y se absorbió sobre gel de sílice (30 g) y se sometió a cromatografía de columna (330 g) eluyendo con 30% a 100% de EtOAc en iso-hexano y después 0% a 6% de MeOH en EtOAc para proporcionar 4-(2-(4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)etil)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (**9**) como un sólido beige (4,20 g, 80%): m/z 635 (M+H)⁺ (ES⁺).

Compuesto intermedio C: 1-(4-(2-(2-Aminopiridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il)-3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)urea



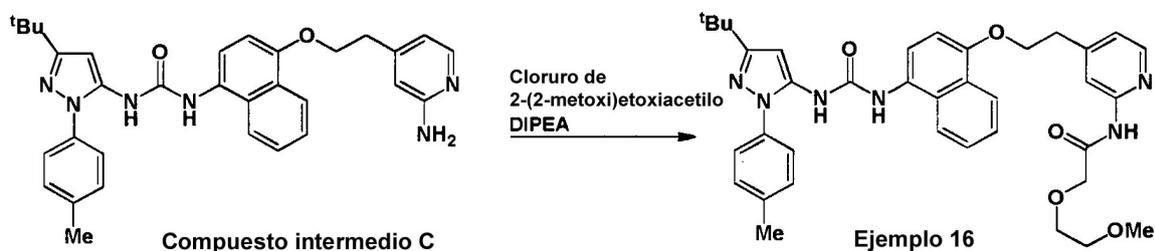
5 A una suspensión de 4-(2-(4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)etil)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (**9**) (1,35 g, 2,20 mmoles) en DCM (10 ml) se añadió TFA (10 ml). Después de agitar a TA durante 2 h, se evaporaron los compuestos volátiles y se absorbió el residuo en EtOAc (50 ml) y se extrajo con NaHCO₃ ac., saturado (50 ml). Se separaron las capas; se lavó la orgánica con salmuera (50 ml), se secó y se evaporó para proporcionar 1-(4-(2-(2-aminopiridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il)-3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)urea (**Compuesto intermedio C**) como un sólido rosa pálido (1,20 g, 100%): m/z 535 (M+H)⁺ (ES⁺).

Ejemplo 15: N-(4-(2-(4-(3-(3-terc-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)etil)piridin-2-il)-2-metoxi acetamida



10 A una suspensión de 1-(4-(2-(2-aminopiridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il)-3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)urea (**Compuesto intermedio C**) (35 mg, 0,065 mmoles) en DCM (0,5 ml) se añadió DIPEA (23 µl, 0,131 mmoles) y cloruro de metoxiacetilo (7 µl, 0,072 mmoles). Se agitó la mezcla a TA, hasta que se juzgó que se había completado por LC-MS; se diluyó con NaHCO₃ ac., saturado (1,5 ml) y se separaron las capas por un cartucho separador de fases. Se recogieron los compuestos orgánicos, se evaporaron a presión reducida y se sometió el residuo a captura y liberación de SCX. Se purificó el residuo resultante además por RP HPLC preparativa para proporcionar N-(4-(2-(4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)etil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida (**Ejemplo 15**) como un sólido blanco (5 mg, 13%): m/z 607 (M+H)⁺ (ES⁺). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,26 (9H, s), 2,37 (3H, s), 3,20 (2H, t), 3,37 (3H, s), 4,06 (2H, s), 4,38 (2H, t), 6,33 (1H, s), 6,95 (1H, d), 7,19 (1H, dd), 7,33 (2H, m), 7,42-7,47 (3H, m), 7,54 (1H, m), 7,59 (1H, d), 7,87 (1H, d), 8,12 (1H, d), 8,18 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,67 (1H, s), 8,84 (1H, s), 9,89 (1H, s).

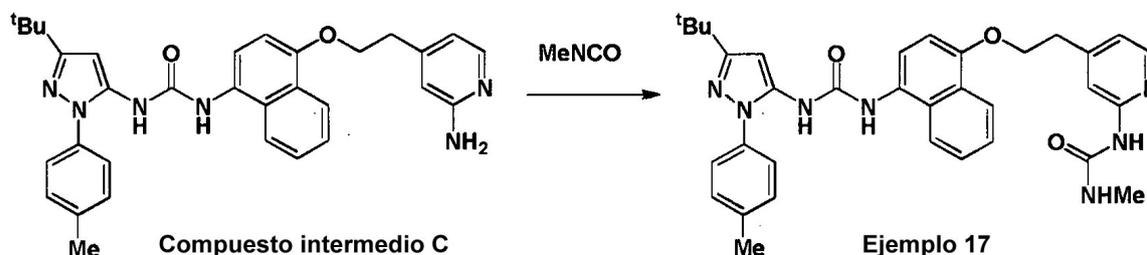
Ejemplo 16: N-(4-(2-(4-(3-(3-terc-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)etil)piridin-2-il)-2-(2-metoxietoxi) acetamida



25 A una suspensión de 1-(4-(2-(2-aminopiridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il)-3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)urea (**Compuesto intermedio C**) (35 mg, 0,065 mmoles) en DCM (0,5 ml) se añadió DIPEA (23 µl, 0,131 mmoles) y cloruro de 2-(2-metoxi)etoxiacetilo (11 mg, 0,072 mmoles). Se agitó la mezcla a TA, hasta que se juzgó que se había completado por LC-MS; se diluyó con NaHCO₃ ac., saturado (1,5 ml) y se separaron las capas por un cartucho separador de fases. Se recogieron los compuestos orgánicos, se evaporaron a presión reducida y se sometió el residuo a captura y liberación de SCX. Se purificó el residuo resultante además por RP HPLC preparativa para proporcionar N-(4-(2-(4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)etil)piridin-2-il)-2-(2-metoxietoxi) acetamida (**Ejemplo 16**) como un sólido blanco ligeramente oscurecido (13 mg, 31%): m/z 651 (M+H)⁺ (ES⁺). RMN

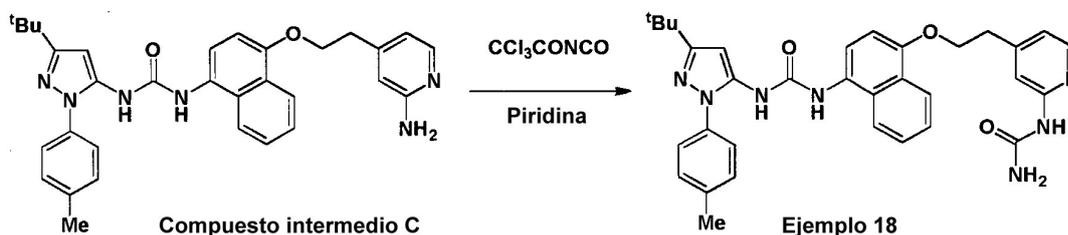
de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,26 (9H, s), 2,38 (3H, s), 3,21 (2H, t), 3,28 (3H, s), 3,49-3,51 (2H, m), 3,66-3,68 (2H, m), 4,13 (2H, s), 4,38 (2H, t), 6,34 (1H, s), 6,95 (1H, d), 7,19 (1H, dd), 7,34 (2H, m), 7,41-7,48 (3H, m), 7,51-7,56 (1H, m), 7,59 (1H, d), 7,87 (1H, d), 8,11-8,14 (1H, dd), 8,20 (1H, s), 8,23-8,25 (1H, dd), 8,55 (1H, s), 8,75 (1H, s), 9,83 (1H, s).

5 **Ejemplo 17:** 1-(3-(terc-Butil)-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(2-(2-(3-metilureido)piridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il)urea



A una disolución de 1-(4-(2-(2-aminopiridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il)-3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)urea (**Compuesto intermedio C**) (50 mg, 0,094 mmoles) en piridina (1,0 ml) se añadió isocianato de metilo (5,34 mg, 0,094 mmoles). Se agitó la mezcla a TA durante 72 h y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se trituró el residuo resultante de MeOH (5,0 ml) para proporcionar 1-(3-(terc-butil)-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(2-(2-(3-metilureido)piridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il)urea (**Ejemplo 17**) como un sólido blanco ligeramente oscurecido (7 mg, 13%): m/z 592 ($M+H$) $^+$ (ES^+). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,26 (9H, s), 2,38 (3H, s), 3,13 (2H, t), 3,31 (3H, s, oscurecido por H_2O), 4,32 (2H, t), 6,34 (1H, s), 6,93 (1H, d), 7,34 (2H, m), 7,40-7,48 (6H, m), 7,53-7,57 (1H, m), 7,61 (1H, d), 7,81-7,83 (2H, d), 7,86-7,89 (1H, d), 8,02-8,04 (1H, dd), 8,55 (1H, s), 8,75 (1H, s).

15 **Ejemplo 18:** 1-(3-(terc-Butil)-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(2-(2-ureidopiridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il)urea



A una disolución de 1-(4-(2-(2-aminopiridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il)-3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)urea (**Compuesto intermedio C**) (50 mg, 0,094 mmoles) en piridina (1,0 ml) se añadió isocianato de tricloroacetilo (12 μl , 0,103 mmoles). Se agitó la mezcla a TA hasta que se juzgó que se había completado por LC-MS y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a captura y liberación de SCX y se trituró de DCM (10 ml) para proporcionar 1-(3-(terc-butil)-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(2-(2-ureidopiridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il)urea (**Ejemplo 18**) como un sólido blanco ligeramente oscurecido (25 mg, 44%): m/z 578 ($M+H$) $^+$ (ES^+). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,26 (9H, s), 2,38 (3H, s), 3,12 (2H, t), 4,35 (2H, t), 6,34 (1H, s), 6,94-6,99 (2H, m), 7,19 (1H, dd), 7,33-7,35 (2H, m), 7,41-7,50 (5H, m), 7,52-7,56 (1H, m), 7,60 (1H, d), 7,87 (1H, d), 8,09-8,13 (2H, m), 8,54 (1H, s), 8,75 (1H, s), 9,08 (1H, s).

Ensayo biológico

Todos los ejemplos de compuestos mostraron valores EC_{50} menores que $1 \mu\text{M}$ frente a liberación de $\text{TNF}\alpha$ inducido por LPS en células U937 diferenciadas (véase a continuación para detalles del ensayo). Los resúmenes de las propiedades del Ejemplo 1 establecidas usando ensayos tanto in vitro como in vivo se presentan a continuación.

Ensayo in vitro para el Ejemplo 1

Enzima		Células U937 diferenciadas		Células THP1
IC ₅₀ (nM)		Liberación de TNF α inducida por LPS EC ₅₀ (nM) ¹	Ensayo MTT	Liberación de TNF α inducida por LPS IC ₅₀ (nM)
Subtipo alfa	Subtipo gamma		4,24 h (10 μ g/ml)	
5,3	402	0,88	Negativo ²	2,3

1. 50% de concentración eficaz relativa al efecto de 10 μ g/ml de BIRB796 (como 100%).

5 2: no se observa efecto tóxico significativo en ensayo MTT.

Una descripción de estos ensayos es como sigue:

Ensayo de inhibición de enzimas

10 Se determinó la actividad inhibidora de enzimas de compuesto por transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET, por sus siglas en inglés) usando péptidos sintéticos marcados con fluoróforos tanto donadores como receptores (Z-LYTE, Invitrogen). En pocas palabras, MAPK gamma p38 fosforilada, recombinante, (MAPK12 :Millipore) se diluyó en tampón HEPES, se mezcló con compuesto en las concentraciones finales deseadas y se incubó durante dos h a TA. El péptido FRET (2 μ M) y ATP (100 μ M) se añadieron a continuación a la mezcla enzima/compuesto y se incubó durante una h. Se añadió reactivo de desarrollo (proteasa) durante una h previamente a la detección en un lector de microplacas de fluorescencia. La proteasa específica del sitio sólo
15 escindió péptido no fosforilado y elimina la señal de FRET. Se calcularon los niveles de fosforilación de cada reacción usando la relación de emisión de cumarina (donador) sobre la emisión de fluoresceína (receptor) con altas relaciones, que indica alta fosforilación y bajas relaciones, niveles de fosforilación bajos. El porcentaje de inhibición de cada reacción se calculó relativo al control no inhibido y la concentración inhibidora del 50% (valor IC₅₀) se calculó después de la curva concentración – respuesta.

20 Para MAPK alfa p38 (MAPK14: Invitrogen), se evaluó la actividad enzimática indirectamente determinando activación/fosforilación de la molécula aguas abajo, MAPKAP-K2. La proteína MAPK α p38 se mezcló con MAPKAP-K2 (Invitrogen) diana inactiva y compuesto durante dos h a TA. El péptido de FRET (2 μ M), que es una diana de fosforilación para MAPKAP-K2 y ATP (10 μ M) se añadieron después a la mezcla enzimas/compuesto y se incubó durante una h. Se añadió después reactivo de desarrollo y la mezcla incubada durante una h antes de detección por
25 fluorescencia completó el protocolo de ensayo.

Liberación de TNF alfa inducida por LPS en células U937: potencia

30 Se diferenciaron células U937, estirpe celular monocítica humana, a células de tipo macrófago por incubación con acetato de forbol miristato (PMA, por sus siglas en inglés; 100 ng/ml) durante 48 a 72 h. En el caso de que fuera apropiado, se pre-incubaron células con concentraciones finales de compuesto durante 2 h. Después se estimularon las células con 0,1 μ g/ml de LPS (de *E. Coli*: O111:B4, Sigma) durante 4 h y se recogió el sobrenadante para determinación de concentración de TNF α por ELISA sándwich (Duo-set, R&D systems). Se calculó la inhibición de producción de TNF α como un porcentaje del conseguido por 10 μ g/ml de BIRB796 a cada concentración de compuesto de ensayo por comparación con control de vehículo. Se determinó la concentración eficaz del 50% (EC₅₀) de la curva concentración-respuesta resultante.

35 Liberación de TNF alfa inducida por LPS en células THP-1: potencia

Se estimularon células THP-1, una estirpe celular monocítica humana, con 1 μ g/ml de LPS (de *E. Coli*; O111:B4, Sigma) durante 4 h y se recogió el sobrenadante para la determinación de concentración de TNF α por ELISA sándwich (Duo-set, R&D systems). La inhibición de producción de TNF α se calculó a cada concentración por comparación con control de vehículo. La concentración inhibitoria del 50% (IC₅₀) se determinó de la curva

concentración-respuesta resultante.

Ensayo MTT

5 Se pre-incubaron células U937 diferenciadas con compuesto durante 4 h en FCS al 5% o FCS al 10% durante 24 h y 72 h. Se reemplazó el sobrenadante con 200 μ l de nuevo medio y se añadieron a cada pozo 10 μ l de disolución patrón de MTT (5 mg/ml). Después de 1 h de incubación, se retiró el medio, se añadieron 200 μ l de DMSO a cada pozo y se agitaron ligeramente las placas durante 1 h previamente a la lectura de la absorbancia a 550 nm.

La pérdida en porcentaje de viabilidad celular se calculó para cada pozo relativa a tratamiento de vehículo (DMSO al 0,5%). Por consiguiente un aumento aparente en la viabilidad celular para tratamiento con fármacos relativo a vehículo se tabuló como un porcentaje negativo.

10 Ensayo in vivo para el Ejemplo 1

Neutrofilia inducida por LPS en el ratón: duración de la acción.

15 Se dosificó a ratones no en ayunas por la vía intra-traqueal con vehículo o la sustancia de ensayo en los instantes de tiempo ("pre-dosis") indicados con respecto al comienzo de tratamiento de LPS. A T = 0, se pusieron los ratones en una cámara de exposición y se expusieron a LPS. Ocho h después de estimulación con LPS, se anestesiaron los animales, se canuló la tráquea y se extrajo BALF infundiéndolo y retirando 1 ml de PBS en los pulmones vía un catéter traqueal. Los recuentos de glóbulos blancos totales y diferenciales en las muestras BALF se midieron usando un hemocitómetro Neubaur. Se prepararon frotis Cytospin de las muestras de BALF por centrifugación a 21 rad/s (200 rpm) durante 5 min a TA y se tiñeron usando un sistema de coloración DiffQuik (Dade Behring). Se contaron las células usando microscopio de inmersión de aceite.

20 Los resultados se muestran en las Figuras 1 y 2. Los datos para números de neutrófilos se indican como número total y diferencial (sustancia de ensayo relativa a vehículo) de células por ml de BALF, media \pm S.E.M. (n=8).

Resumen

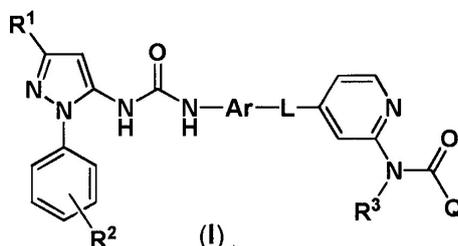
25 Los estudios biológicos *in vitro* muestran que el compuesto del Ejemplo 1 es un potente inhibidor de cinasa MAP p38 subtipos alfa y gamma con buena eficacia en un modelo *in vitro* de actividad antiinflamatoria (liberación de TNF alfa inducida por LPS de células U937 diferenciadas y células THP-1). De los resultados de MTT se puede concluir que el compuesto no presenta toxicidad celular sintomática a las concentraciones usadas.

Los estudios biológicos *in vivo* muestran que el compuesto del Ejemplo 1 es eficaz en la inhibición de acumulación de neutrófilos inducida por LPS en un modelo animal, con una larga duración del efecto como se muestra por la inhibición significativa incluso a 12 o más h de pre-dosificación.

30 Por toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otro modo, el término "comprenden" y las variaciones tales como "comprende" y "que comprende", se entenderá que implican la inclusión de un número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas indicado pero no la exclusión de ningún otro número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que R¹ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo;

5 R² es H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo;

R³ es H;

Ar es un naftilo o un anillo fenílico cualquiera de los cuales puede ser opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de: alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino y mono o di-alquilamino C₁₋₄;

L representa -O(CH₂)_m- en la que m es 0, 1 ó 2;

10 Q se selecciona de:

a) una cadena alquílica C₁₋₁₀ ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, en la que al menos un carbono (por ejemplo 1, 2 ó 3 carbonos) es reemplazado por un heteroátomo seleccionado de O, N y S(O)_p, en la que dicha cadena es sustituida opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de oxo, halógeno, un grupo arilo, un grupo heteroarilo y un grupo heterociclilo,

15 cada grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo que soporta 0 a 3 sustituyentes seleccionados de: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino y mono o di-alquilamino C₁₋₄,

con la condición de que el átomo unido directamente al carbonilo en -NR³C(O)- no es un átomo de oxígeno o uno de azufre y

20 b) un (alquil C₀₋₈)heterociclo C₅₋₆, comprendiendo dicho grupo heterociclilo al menos un heteroátomo seleccionado de O, N y S y es sustituido opcionalmente por uno o dos o tres grupos seleccionados independientemente de: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino y mono o di-alquilamino C₁₋₄ y

p es 0, 1 ó 2;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los estereoisómeros y tautómeros del mismo.

25 2. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que Ar es naftilo.

3. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en el que R¹ es terc-butilo.

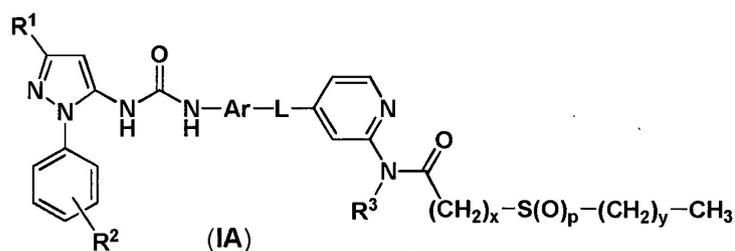
4. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R² es metilo.

5. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R² está en la posición para.

30 6. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Q se selecciona de: -NR³C(O)CH₂O-alquilo C₁₋₆, -NR³C(O)CH₂O(CH₂)₂OCH₃, -NR³C(O)CH(CH₃)OCH₃, -NR³C(O)CH₂NHCH₃, -NR³C(O)CH₂NHCH₂CH₂OCH₃, -NR³C(O)CH₂SCH₃, -NR³C(O)NH₂, -NR³C(O)CH₂S(O)₂CH₃, -NR³C(O)NH-alquilo C₁₋₇, -NR³C(O)N(alquilo C₁₋₄)alquilo C₁₋₅ y -NR³C(O)CHN[(CH₂)₂OCH₃]₂.

35 7. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 6, en el que Q se selecciona de: -NHC(O)CH₂OCH₃; -NHC(O)CH₂O(CH₂)₂OCH₃; -NHC(O)CH(CH₃)OCH₃; -NHC(O)CH₂NHCH₃; -NHC(O)CH₂NH(CH₂)₂OCH₃; -NHC(O)CH₂SCH₃; -NHC(O)NH₂; -NHC(O)CH₂S(O)₂CH₃; -NHC(O)NHCH₃; -NHC(O)N(CH₃)₂ y -NHC(O)CHN[(CH₂)₂OCH₃]₂.

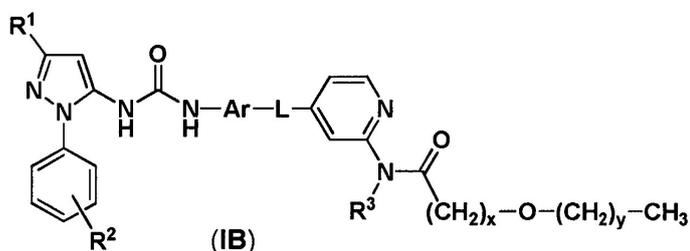
8. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que el compuesto es de fórmula (IA)



en el que x es un número entero de 1 a 6 e y es cero o un número entero de 1 a 5 con la condición de que x + y es un número entero de 1 a 6, por ejemplo x es 1 e y es 1

- 5 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los estereoisómeros y tautómeros del mismo o

en el que el compuesto es de fórmula (IB)



- 10 en la que x es un número entero de 1 a 6 e y es cero o un número entero de 1 a 5, con la condición de que x + y sea un número entero de 1 a 6, por ejemplo x es 1 e y es 0;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los estereoisómeros y tautómeros del mismo.

9. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de:

- N-(4-((4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
- 15 1-(3-(3-terc-butil-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-il)-3-(4-((2-(3-metilureido)piridin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)urea);
- N-(4-((4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
- (S)-N-(4-((4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxipropanamida;
- (R)-N-(4-((4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxipropanamida;
- 20 N-(4-((4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(metiltio)acetamida;
- N-(4-((4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-morfolinoacetamida;
- N-(4-((4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida;
- N-(4-((4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida;
- 25 N-(4-((4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamida;
- N-(4-((4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(2-metoxietilamino)acetamida;
- N-(4-((4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(dimetilamino)acetamida;
- 30 N-(4-((4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(metilamino)acetamida;

N-(4-((4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-((4-metoxibencil)(metil)amino)acetamida;

N-(4-(2-(4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)etil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;

N-(4-(2-(4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)etil)piridin-2-il)-2-(2-metoxietoxi)acetamida;

- 5 1 -(3-(terc-butil)-1-(p-tolil)-1 H-pirazol-5-il)-3-(4-(2-(2-(3-metilureido)piridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il)urea y
1-(3-(terc-butil)-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(2-(2-ureidopiridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il)urea

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyendo todos los estereoisómeros y tautómeros de los mismos.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en asociación con uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

11. Un compuesto de fórmula **(I)** según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso como medicamento.

12. Un compuesto de fórmula **(I)** según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en el tratamiento o la prevención de una afección seleccionada de:

- 15 un trastorno respiratorio tal como EPOC (incluyendo bronquitis crónica y enfisema), asma, asma pediátrica, fibrosis quística, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis alérgica, rinitis o sinusitis,

conjuntivitis alérgica, conjuntivitis, dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, soriasis, colitis ulcerosa, articulaciones inflamadas secundarias a artritis reumatoide o artrosis,

- 20 artritis reumatoide, pancreatitis, caquexia, inhibición del crecimiento y metástasis de tumores incluyendo carcinoma de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de mama, carcinoma gástrico, carcinomas colorectales y melanoma maligno.

13. Un compuesto de fórmula **(I)** para uso según la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en asociación con otro u otros ingredientes activos más.

14. Uso de un compuesto de fórmula **(I)** según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una afección seleccionada de:

- 25 un trastorno respiratorio tal como EPOC (incluyendo bronquitis crónica y enfisema), asma, asma pediátrica, fibrosis quística, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis alérgica, rinitis o sinusitis,

conjuntivitis alérgica, conjuntivitis, dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, soriasis, colitis ulcerosa, articulaciones inflamadas secundarias a artritis reumatoide o artrosis,

- 30 artritis reumatoide, pancreatitis, caquexia, inhibición del crecimiento y metástasis de tumores incluyendo carcinoma de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de mama, carcinoma gástrico, carcinomas colorectales y melanoma maligno.

15. Un compuesto de fórmula **(I)** para uso según la reivindicación 13, en el tratamiento o la prevención de un trastorno respiratorio en el que otro u otros ingredientes activos más se seleccionan de: esteroides, agonistas beta y xantinas.