



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda.

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

00-2439

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO Compuestos Heterociclicos Aromaticos como
Agentes Antiinflamatorios.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/17 // 31/33.

71. SOLICITANTE BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO Ridgefield, Connecticut, Estados Unidos de America.

74. APODERADO Emilio Ferrero.
Codigo No. 1092.

22. BOGOTÁ, D. C., 2000-01-18.

200007

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

00-2439

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO COMPUESTOS HETEROCICLICOS AROMATICOS COMO AGENTES ANTIINFLAMATORIOS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/17 // 31/33

71. SOLICITANTE BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO Ridgefield, Connecticut, Estados Unidos de América.

74. APODERADO EMILIO FERRERO
CODIGO No. 1092

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. 2000-01-18

202039



00 2439

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00002439 00000000

Folios: 98

Fecha (AMD): 2000-01-18 16:52:27

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TRAMITE: 02 EVENTO: 01 ACTUACION: 01

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Estados Unidos de América

Departamento o Estado

Connecticut 06877

Dirección

900 Ridgebury Road,

Ciudad

Ridgefield.

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

EMILIO FERRERO

Dirección y Domicilio

Carrera 4 No. 72-35 Piso 4o.

Ciudad

Bogotá, Colombia

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

1-Pier F. CIRILLO
2-Thomas A. GILMORE
3-Eugene R. HICKEY
4-John R. REGAN
5-Lin-Hua ZHANG

Identificación

Dirección

1- 180 Washington, 06798 Woodbury, CT/ Estados Unidos de América.
2- 160 Christian Road, 06762 Middlebury, CT/ Estados Unidos de América.
3- 5 Woddbury Drive, 06811 Danbury, CT/ Estados Unidos de América
4- 287 Rockingstone Avenue, 10538 Larchmont, NY/ Estados Unidos de América
5- 90 Gillotti, 06812 New Fairfield, CT/ Estados Unidos de América.

Ciudad

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

**COMPUESTOS HETEROCICLICOS AROMATICOS COMO AGENTES
ANTIINFLAMATORIOS**

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

(33) País

Fecha

No. Solicitud

US.

19 de Enero de 1999

60/116.400 ✓

Convención de París

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud
Colo. 7612-801-014-7
RCB.cip.-Id-124

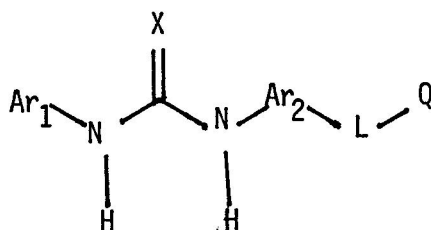
(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

: C07C 69/00

13

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a nuevos compuestos heterocíclicos aromáticos de la fórmula (I), donde Ar_1 , Ar_2 , X, L y Q se definen aquí. Estos compuestos son útiles en composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades o condiciones patológicas que incluyen inflamación, tales como las enfermedades inflamatorias crónicas. Se describen también procedimientos para preparar dichos compuestos.



ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	☒
Recibo de la tasa respectiva <i>por v/a de \$608 000.00</i>	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐

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

FIRMA



NOMBRE EMILIO FERRERO

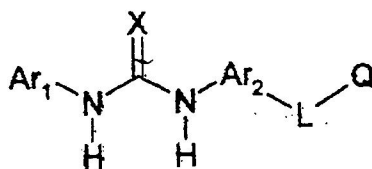
CC. 438.019 de Usaquén

T.P.No. 31.929

Compuestos heterocíclicos aromáticos como agentes antiinflamatorios

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a nuevos compuestos heterocíclicos aromáticos de la fórmula (I):



(I)

donde Ar₁, Ar₂, X, L y Q se definen más adelante, que inhiben la producción de las citoquinas implicadas en los procesos inflamatorios y son por tanto útiles para tratar enfermedades y condiciones patológicas que incluyen inflamación, tales como las enfermedades inflamatorias crónicas. Esta invención se refiere también a procedimientos para preparar estos compuestos y a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El factor de la necrosis tumoral (TNF) y la interleuquina-1 (IL-1) son importantes entidades biológicas que colectivamente se denominan citoquinas proinflamatorias. Estas, junto con otras diversas moléculas relacionadas, median la respuesta inflamatoria asociada con el reconocimiento inmunológico de los agentes infecciosos. La respuesta inflamatoria juega un importante papel en la limitación y control de las infecciones patógenas.

Los niveles elevados de citoquinas proinflamatorias se asocian también con varias enfermedades de autoinmunidad, tales como el síndrome del shock tóxico, artritis reumatoide, osteoartritis, diabetes y enfermedades inflamatorias del intestino (Dinarello, C.A., et al., 1984, *Rev. Infect. Disease* 6: 51). En estas enfermedades, la elevación crónica de la inflamación exagera o causa gran parte de la patofisiología observada. Por ejemplo, el tejido sinovial reumatoide llega a ser invadido por las células inflamatorias que dan como resultado la destrucción del cartilago y del hueso (Koch, A.E., et al., 1995, *J. Invest. Med.* 43: 28-38). Un enfoque terapéutico importante y aceptado sobre la intervención potencial de los fármacos en estas enfermedades, es la reducción de las citoquinas proinflamatorias tales como el TNF (referido también a su forma segregada libre de células, denominada TNF α) y la IL-1 β . Varias terapias anti-citoquinas están actualmente en ensayos clínicos. Se ha demostrado eficacia con un

anticuerpo monoclonal dirigido frente al TNF α en una serie de enfermedades autoinmunes (Heath, P., "CDP571: An Engineered Human IgG4 Anti-TNF α Antibody" IBC Meeting on Cytokine Antagonists, Philadelphia, PA, April 24-5, 1997). Estas incluyen el tratamiento de la artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (Rankin, E.C.C., et al., 1997, *British J. Rheum.* 35: 334-342 y Stack, W.A., et al., 1997, *Lancet* 349: 521-524). Se cree que el anticuerpo monoclonal funciona uniéndose tanto al TNF α soluble como al TNF ligado a la membrana.

Se ha preparado por ingeniería genética un receptor del TNF α soluble que interactúa con el TNF α . El enfoque es similar al descrito antes para los anticuerpos monoclonales dirigidos frente al TNF α ; ambos agentes se unen al TNF α soluble, reduciendo de este modo su concentración. Una versión de esta construcción, llamada Enbrel (Immunex, Seattle, WA) ha demostrado recientemente en un ensayo clínico de Fase III, su eficacia para el tratamiento de la artritis reumatoide (Brower et al., 1997, *Nature Biotechnology* 15: 1240). Otra versión del receptor del TNF α , Ro 45-2081 (Hoffman-LaRoche Inc., Nutley, NJ), ha demostrado eficacia en diferentes modelos animales de inflamación alérgica de pulmón y lesiones agudas de pulmón. El Ro 45-2081 es una molécula recombinante quimérica construida a partir del receptor del TNF humano soluble de 55 kDa, condensada con la región de la rótula de la cadena pesada del gen IgG1 y expresada en células eucarióticas (Renzetti, et al., 1997, *Inflamm. Res.* 46: S143).

Se ha implicado a la IL-1 como una molécula efectora inmunológica en un gran número de procesos patológicos. El antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1ra) ha sido examinado en ensayos clínicos en humanos. Se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la artritis reumatoide (Antril, Amgen). En un ensayo clínico de Fase III en humanos, el IL-1ra redujo la tasa de mortalidad en pacientes con el síndrome del shock séptico (Dinarello, 1995, *Nutrition* 11, 492). La osteoartritis es una enfermedad progresiva lenta caracterizada por la destrucción del cartílago articular. La IL-1 se detecta en el fluido sinovial y en la matriz del cartilago de las articulaciones osteoartíticas. Se ha demostrado que los antagonistas de la IL-1 disminuyen la degradación de los componentes de la matriz del cartilago en una variedad de modelos experimentales de artritis (Chevalier, 1997, *Biomed Pharmacother.* 51, 58). El óxido nítrico (NO) es un mediador de la homeostasis cardiovascular, de la neurotransmisión y de la función inmune; recientemente se ha demostrado que tiene efectos importantes en la modulación de la renovación ósea. Las citoquinas tales como la IL-1 y el TNF, son potentes

estimuladores de la producción de NO. El NO es una importante molécula reguladora de los huesos con efectos sobre las células de las líneas de osteoblastos y osteoclastos (Evans, *et al.*, 1996, *J. Bone Miner Res.* 11, 300). La promoción de la destrucción de las células-beta que lleva a la diabetes mellitus insulino-dependiente, muestra dependencia de la IL-1. Parte de este daño, puede ser mediado a través de otros efectos tales como las prostaglandinas y los trombosanos. La IL-1 puede modificar este proceso controlando el nivel de expresión tanto de la ciclooxigenasa II como de la óxido nítrico-sintetasa inducible (McDaniel *et al.*, 1996, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 211, 24).

Se espera que los inhibidores de la producción de citoquinas bloqueen la expresión de la ciclooxigenasa (COX-2) inducible. Se ha demostrado que la expresión de la COX-2 se incrementa por las citoquinas y se cree que la isoforma de la ciclooxigenasa es la responsable de la inflamación (M.K. O'Banion *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1992, 89, 4888.). Por tanto, se puede esperar que los inhibidores de citoquinas tales como la IL-1, presenten eficacia frente a aquellos trastornos que actualmente se tratan con inhibidores de la COX, tales como los familiares fármacos antiinflamatorios no esteroideos (los NSAID). Estos trastornos incluyen el dolor agudo y crónico así como los síntomas de inflamación y enfermedad cardiovascular.

Se ha demostrado la elevación de varias citoquinas durante las enfermedades antiinflamatorias activas del intestino (IBD). Se presenta un desequilibrio mucosal de la IL-1 y el IL-1ra intestinales en los pacientes con IBD. La producción insuficiente del IL-1ra endógeno puede contribuir a la patogénesis de las IBD (Cominelli, *et al.*, 1996, *Aliment. Pharmacol. Ther.* 10, 49). La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la presencia de depósitos proteínicos beta-amiloides, nudos neurofibrilares y disfunción colinérgica a lo largo de la región del hipocampo. El daño estructural y metabólico encontrado en la enfermedad de Alzheimer posiblemente es debido a una elevación sostenida de la IL-1 (Holden, *et al.*, 1995, *Med. Hypotheses* 45, 559). Se ha identificado un papel para la IL-1 en la patogénesis del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). El IL-1ra demostró una clara relación con los resultados de inflamación aguda así como con las diferentes etapas de la enfermedad, en la patofisiología de la infección por HIV (Kreuzer, *et al.*, 1997, *Clin. Exp. Immunol.* 109, 54). Tanto la IL-1 como el TNF están implicados en la enfermedad periodontal. El proceso destructivo asociado con la enfermedad periodontal puede ser debido a una disregulación tanto de la IL-1 como del TNF (Howells, 1995, *Oral Dis.* 1, 266).

Las citoquinas proinflamatorias tales como el $TNF\alpha$ y la $IL-1\beta$, son también im-

portantes mediadores del shock séptico y de la disfunción cardiopulmonar asociada, del síndrome de distrés respiratorio del adulto (ARDS) y de múltiples insuficiencias orgánicas. El TNF α ha sido implicado también en la caquexia y degradación pulmonar, asociadas con la infección por HIV (Lahdiverta *et al.*, 1988, *Amer. J. Med.*, 85, 289). La
5 obesidad se asocia con un aumento de la incidencia de las infecciones, diabetes y enfermedades cardiovasculares. Se han observado anormalidades en la expresión del TNF α en cada una de las condiciones anteriores (Loffreda, *et al.*, 1998, *FASEB J.* 12, 57). Se ha sugerido que los niveles elevados del TNF α están implicados en otros trastornos relacionados con la comida, tales como la anorexia y bulimia nerviosas. Se
10 han dibujado paralelismos patofisiológicos entre la anorexia nerviosa y la caquexia por cáncer (Holden, *et al.*, 1996, *Med. Hypotheses* 47, 423). Se ha demostrado que un inhibidor de la producción del TNF α , HU-211, mejora los resultados de las lesiones cerebrales cerradas en un modelo experimental (Shohami, *et al.*, 1997, *J. Neuroimmunol.* 72, 169). Es conocido que la aterosclerosis tiene un componente inflamatorio y se
15 ha sugerido que las citoquinas tales como la IL-1 y el TNF promocionan la enfermedad. En un modelo animal, se ha demostrado que un antagonista del receptor de la IL-1 inhibe la formación de estrias grasas (Elhage *et al.*, 1998, *Circulation*, 97, 242).

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

Se ha demostrado también que la IL-1 induce la uveitis en ratas, y ésta puede ser inhibida con los bloqueantes de la IL-1. (Xuan *et al.*, 1998, *J. Ocular Pharmacol. and Ther.*, 14, 31). Se ha demostrado que las citoquinas, incluyendo la IL-1, el TNF y
25 el GM-CSF (factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos), estimulan la proliferación de los blastos en la leucemia mielógena aguda (Bruserud, 1996, *Leukemia Res.* 20, 65). Se ha demostrado que la IL-1 es esencial para el desarrollo de la dermatitis de contacto tanto la irritante como la alérgica. La sensibilización epicutánea se puede prevenir por la administración de un anticuerpo monoclonal anti-IL-1,
30 antes de la aplicación epicutánea de un alérgeno (Muller, *et al.*, 1996, *Am. J. Contact. Dermat.* 7, 177). Los datos obtenidos de ratones trastomados con IL-1, indican la implicación crítica de esta citoquina en la fiebre (Kluger *et al.*, 1998, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 25, 141). Una variedad de citoquinas, incluyendo TNF, IL-1, IL-6 e IL-8,

inician la reacción de fase aguda, que se traduce en fiebre, malestar, mialgia, dolores de cabeza, hipermetabolismo celular y múltiples respuestas endocrinas y enzimáticas (Beisel, 1995, *Am. J. Clin. Nutr.* 62, 813). La producción de estas citoquinas inflamatorias sigue rápidamente a la invasión traumática o patógena del organismo.

5 Otras citoquinas proinflamatorias han sido correlacionadas con una variedad de estados patológicos. La IL-8 se correlaciona con la afluencia de neutrófilos en los sitios de inflamación o lesión. Los anticuerpos bloqueantes frente a la IL-8 han demostrado un papel para la IL-8 en la lesión tisular asociada con los neutrófilos en la inflamación aguda (Harada *et al.*, 1996, *Molecular Medicine Today* 2, 482). Por tanto, un inhibidor
10 de la producción de IL-8 puede ser útil en el tratamiento de enfermedades mediadas predominantemente por los neutrófilos, tales como el ictus y el infarto de miocardio, solo o siguiendo a una terapia trombolítica, lesiones térmicas, síndrome de distrés respiratorio del adulto (ARDS), múltiples lesiones orgánicas secundarias a traumas, glomerulonefritis aguda, dermatosis con componentes de inflamación aguda, meningitis
15 purulenta aguda u otros trastornos del sistema nervioso central, hemodiálisis, leucóferesis, síndromes asociados con la transfusión de granulocitos, y enterocolitis necrosante.

Los rinovirus desencadenan la producción de diferentes citoquinas proinflamatorias, predominantemente la IL-8, lo que da como resultado enfermedades sintomáticas tales como la rinitis aguda. (Winther *et al.*, 1998, *Am. J. Rhinol.* 12, 17).
20

Otras enfermedades sobre las que tiene efectos la IL-8, incluyen la isquemia y perfusión de miocardio, las enfermedades inflamatorias del intestino y muchas otras.

La citoquina proinflamatoria IL-6 ha sido implicada con la respuesta de fase aguda. La IL-6 es un factor de crecimiento en varias enfermedades oncológicas incluyendo el mieloma múltiple y las relacionadas discrasias de células plasmáticas (Treon,
25 *et al.*, 1998, *Current Opinion in Hematology* 5: 42). También se ha demostrado que es un importante mediador de la inflamación dentro del sistema nervioso central. Se han encontrado niveles elevados de IL-6 en varios trastornos neurológicos, incluyendo el complejo de demencia del SIDA, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, lupus
30 eritematoso sistémico, traumas del sistema nervioso central y meningitis virales y bacterianas (Gruol, *et al.*, 1997, *Molecular Neurobiology* 15: 307). La IL-6 juega también un papel significativo en la osteoporosis. En los modelos murinos se ha demostrado que realiza la resorción ósea y que induce la actividad osteoclástica (Ershler *et al.*, 1997, *Development and Comparative Immunol.* 21: 487). Existen *in vivo*, marcadas
35 diferencias en las citoquinas, tales como los niveles de IL-6, entre los osteoclastos de

los huesos normales y de los huesos de pacientes con la enfermedad de Paget (Mills, *et al.*, 1997, *Calcif. Tissue Int.* 61, 16). Se ha demostrado que varias citoquinas están implicadas en la caquexia por cáncer. La severidad de los parámetros clave de la caquexia se puede reducir por tratamiento con anticuerpos anti IL-6 o con antagonistas del receptor de la IL-6 (Strassmann, *et al.*, 1995, *Cytokines Mol. Ther.* 1, 107). Varias enfermedades infecciosas, tales como la gripe, indican que la IL-6 y el IFN alfa son factores claves tanto en la formación de los síntomas como en la defensa del hospedante (Hayden, *et al.*, 1998, *J. Clin. Invest.* 101, 643). La sobreexpresión de la IL-6, ha sido implicada en la patología de varias enfermedades incluyendo el mieloma múltiple, artritis reumatoide, enfermedad de Castleman, psoriasis y osteoporosis posmenopáusica (Simpson, *et al.*, 1997, *Protein. Sci.* 6, 929). Los compuestos que interfieren en la producción de citoquinas incluyendo la IL-6 y el TNF, fueron efectivos para bloquear una anafilaxia cutánea pasiva en los ratones (Scholz *et al.*, 1998, *J. Med. Chem.*, 41, 1050).

El GM-CSF es otra citoquina proinflamatoria con relevancia para varias enfermedades terapéuticas. Influye no sólo en la proliferación y diferenciación de las células madres sino que también regula otras diversas células implicadas en la inflamación aguda y crónica. Se ha intentado el tratamiento con el GM-CSF en varios estados patológicos, incluyendo la restauración de heridas por quemaduras, resolución de injertos de piel, así como mucositis inducida por citostáticos y radioterapia (Masucci, 1996, *Medical Oncology* 13: 149). El GM-CSF también parece jugar un papel en la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) en células de la línea de los macrófagos con relevancia para la terapia del SIDA (Crowe *et al.*, 1997, *Journal of Leukocyte Biology* 62, 41). El asma bronquial se caracteriza por un proceso inflamatorio de los pulmones. Las citoquinas implicadas incluyen el GM-CSF, entre otros (Lee, 1998, *J. R. Coll. Physicians Lond.* 32, 56).

El interferón γ (IFN γ) ha sido implicado en varias enfermedades. Se ha asociado con el aumento de la deposición del colágeno, que es una característica histopatológica central de la enfermedad del injerto contra el huésped (Parkman, 1998, *Curr. Opin. Hematol.* 5, 22). Después de un trasplante de riñón, se diagnosticó un paciente con leucemia mielógena aguda. El análisis retrospectivo de las citoquinas de la sangre periférica reveló niveles elevados del GM-CSF y del IFN γ . Estos niveles elevados coincidieron con un aumento del recuento de glóbulos blancos en la sangre periférica (Burke, *et al.*, 1995, *Leuk. Lymphoma.* 19, 173). El desarrollo de diabetes insulino-dependiente (Tipo 1), se puede correlacionar con la acumulación de células T que

producen IFN γ , en las células de los islotes pancreáticos (Ablumunits, *et al.*, 1998, *J. Autoimmun.* 11, 73). El IFN γ junto con el TNF, la IL-2 y la IL-6, lleva a la activación de la mayor parte de las células T periféricas antes del desarrollo de lesiones en el sistema nervioso central en enfermedades tales como la esclerosis múltiple (MS) y el complejo de demencia del SIDA (Martino *et al.*, 1998, *Ann. Neurol.* 43, 340). Las lesiones ateroscleróticas dan como resultado la enfermedad arterial que puede llevar a infarto cardiaco y cerebral. Muchas células inmunes activadas están presentes en estas lesiones, principalmente las células T y los macrófagos. Estas células producen grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias tales como TNF, IL-1 e IFN γ . Se cree que estas citoquinas están implicadas en promocionar la apoptosis o muerte celular programada de las células musculares lisas que rodean a los vasos, dando como resultado lesiones ateroscleróticas (Geng, 1997, *Heart Vessels Suppl.* 12, 76). Los sujetos alérgicos producen mRNA específico del IFN γ después del enfrentamiento con veneno de *Vespula* (Bonay, *et al.*, 1997, *Clin. Exp. Immunol.* 109, 342). Se ha demostrado que la expresión de varias citoquinas, incluyendo IFN γ , aumenta después de una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado, lo que indica un papel del IFN γ en la dermatitis atópica (Szepietowski, *et al.*, 1997, *Br. J. Dermatol.* 137, 195). Se realizaron estudios histopatológicos e inmunohistológicos en casos de malaria cerebral fatal. Se observó la evidencia de IFN γ elevado, entre otras citoquinas, lo que indica un papel en esta enfermedad (Udomsangpetch *et al.*, 1997, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 57, 501). Se ha establecido la importancia de especies de radicales libres en la patogénesis de diferentes enfermedades infecciosas. La ruta de síntesis del óxido nítrico se activa en respuesta a la infección con ciertos virus, por medio de la inducción de citoquinas proinflamatorias tales como el IFN γ (Akaike, *et al.*, 1998, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 217, 64). Los pacientes infectados crónicamente con el virus de la hepatitis B (HBV) pueden desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular. La expresión del gen viral y su replicación en ratones transgénicos con HBV, se puede suprimir con un mecanismo post-transcripcional mediado por IFN γ , TNF y IL-2 (Chisari, *et al.*, 1995, *Springer Semin. Immunopathol.* 17, 261). El IFN γ puede inhibir selectivamente la resorción ósea inducida por citoquinas. Parece que hace esto, por la intermediación del óxido nítrico (NO) que es una importante molécula reguladora de la renovación ósea. El NO puede estar implicado como un mediador de la enfermedad ósea para enfermedades tales como: artritis reumatoide, osteolisis asociada a tumores, y osteoporosis posmenopáusica (Evans, *et al.*, 1996, *J. Bone Miner. Res.* 11, 300). Los estudios con ratones con

deficiencia genética han demostrado que la producción del IFN γ dependiente de la IL-12, es crítica para el control del crecimiento precoz de los parásitos. Aunque este proceso es independiente del óxido nítrico, el control de la infección crónica parece que es dependiente del NO (Alexander *et al.*, 1997, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 352, 1355). El NO es un importante vasodilatador y existe evidencia convincente de su papel en el shock cardiovascular (Kilbourn, *et al.*, 1997, *Dis. Mon.* 43, 277). Se requiere el IFN γ para la progresión de la inflamación crónica intestinal en enfermedades tales como la enfermedad de Crohn y las enfermedades inflamatorias del intestino (IBD), presumiblemente por la intermediación de los linfocitos CD4+ probablemente del fenotipo TH1 (Sartor 1996, *Aliment. Pharmacol. Ther.* 10 Suppl. 2, 43). Un nivel elevado de IgE sérica se asocia con diferentes enfermedades atópicas tales como el asma bronquial y la dermatitis atópica. El nivel del IFN γ se correlacionó negativamente con la IgE sérica lo que sugiere un papel del IFN γ en los pacientes atópicos (Tera-moto *et al.*, 1998, *Clin. Exp. Allergy* 28, 74).

Los compuestos que modulan la liberación de una o más de las citoquinas inflamatorias mencionadas, pueden ser útiles para tratar enfermedades asociadas con la liberación de estas citoquinas. Por ejemplo, el documento WO 98/52558 describe compuestos de heteroaril-urea que están indicados como útiles para tratar enfermedades mediadas por citoquinas.

La patente de Estados Unidos No. 5.162.360 describe compuestos de urea sustituida con N-(aril sustituido)-N'-heterociclo, que están indicados como útiles para tratar la hipercolesterolemia y la aterosclerosis.

El trabajo citado antes, apoya el principio de que la inhibición de la producción de citoquinas será beneficiosa en el tratamiento de diferentes estados patológicos. Algunos medicamentos proteínicos están en la última fase de desarrollo o han sido aprobados para uso en enfermedades particulares. Los medicamentos proteínicos son costosos de producir y tienen problemas de biodisponibilidad y estabilidad. Existe por tanto una necesidad de nuevos inhibidores de la producción de citoquinas de moléculas pequeñas, con mejores perfiles de eficacia, farmacocinética y seguridad.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

El trabajo citado antes, apoya el principio de que la inhibición de la producción de citoquinas será beneficiosa en el tratamiento de diferentes estados patológicos.

Es por tanto un objetivo de la invención, proporcionar nuevos compuestos que inhiben la liberación de citoquinas inflamatorias, tales como la interleuquina-1 y el fac-

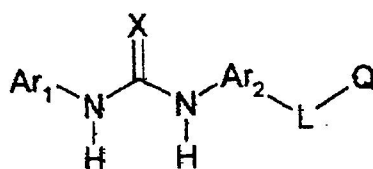
tor de la necrosis tumoral.

Es un objetivo adicional de la invención, proporcionar métodos para tratar enfermedades y condiciones patológicas que incluyen inflamación, tales como las enfermedades inflamatorias crónicas.

- 5 Es un objetivo adicional más de la invención, proporcionar procedimientos de preparación de los nuevos compuestos mencionados antes.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



(I)

10 donde

Ar₁ es un grupo heterocíclico seleccionado del grupo constituido por pirrol, piperidina, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, furano y tiofeno; y donde Ar₁ puede estar sustituido con uno o más R₁, R₂ o R₃;

- 15 Ar₂ es: fenilo, naftilo, quinolina, isoquinolina, tetrahidronaftilo, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, bencimidazol, benzofurano, indanilo, indenilo o indol, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R₂;

L, un grupo de enlace, es: una cadena carbonada C₁₋₁₀, saturada o insaturada, ramificada o sin ramificar;

- 20 donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados de forma independiente, con O, N o S; y
donde dicho grupo de enlace está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos oxo y uno o más alquilos C₁₋₄, ramificados o sin ramificar que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

- 25 Q se selecciona del grupo constituido por:

a) fenilo, naftilo, piridina, pirimidina, piridazina, imidazol, bencimidazol, furano, tiofeno, pirano, naftiridina, oxazo[4,5-*b*]piridina e imidazo[4,5-*b*]piridina, que están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados del grupo constituido por halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, mono- o di-(alquil C₁₋₃)amino, alquil C₁₋₆-S(O)_m y fenilamino en el que el anillo fenílico está opcionalmente sustituido con uno a

- 30 dos grupos seleccionados del grupo constituido por halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

b) tetrahidropirano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxolanona, 1,3-dioxanona, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolin-sulfóxido, tiomorfolin-sulfona, piperidina, piperidinona, tetrahidropirimidona, ciclohexanona, ciclohexanol, sulfuro de pentametileno, pentameten-sulfóxido, pentameten-sulfona, sulfuro de tetrametileno, tetrameten-sulfóxido y tetrameten-sulfona que están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxí, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino-alquilo C_{1-3} , fenilamino-alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-3} ;

c) alcoxi C_{1-6} , amina secundaria o terciaria en la que el nitrógeno del grupo amino está unido covalentemente a grupos seleccionados del grupo constituido por alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-5} -alquilo y fenilo donde el anillo fenílico está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados del grupo constituido por halógeno, alcoxi C_{1-6} , hidroxí, o mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, alquil C_{1-6} -S(O)_r, fenil-S(O)_i donde el anillo fenílico está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados del grupo constituido por halógeno, alcoxi C_{1-6} , hidroxí, o mono- o di-(alquil C_{1-3})amino;

15 R_1 se selecciona del grupo constituido por:

a) alquilo C_{3-10} ramificado o sin ramificar, que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres fenilo, naftilo o grupos heterocíclicos seleccionados del grupo constituido por piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo; estando sustituido cada uno de tales fenilo, naftilo o heterociclo seleccionados del grupo descrito antes, con 0 a 5 grupos seleccionados del grupo constituido por halógeno, alquilo C_{1-6} ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{5-8} , hidroxí, ciano, alcoxi C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$ y di-(alquil C_{1-3})-amino-carbonilo;

b) cicloalquilo C_{3-7} seleccionado del grupo constituido por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado y que puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} , o un análogo de tal grupo cicloalquilo donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados por grupos independientemente seleccionados entre O, S, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ y NH;

c) alquenilo C_{3-10} ramificado, que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado y que está opcionalmente sustituido con uno a tres alquilo C_{1-5} ramificado o sin ramificar, fenilo, naftilo o grupos heterocíclicos, siendo seleccionado ca-

da uno de tales grupos heterocíclicos de forma independiente del grupo constituido por piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, y estando sustituido cada uno de tales fenilo, naftilo o grupo heterocíclico, con 0 a 5 grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₆ ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, 5 clobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, hidroxilo, ciano, alcoxi C₁₋₃ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, NH₂C(O), mono- o di-(alquil C₁₋₃)-aminocarbonilo;

d) cicloalquenilo C₅₋₇ seleccionado del grupo constituido por ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo, donde tal grupo cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C₁₋₃;

e) ciano; y,

f) metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y propoxicarbonilo;

15 R₂ se selecciona del grupo constituido por: un alquilo C₁₋₆ ramificado o sin ramificar que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, acetilo, aroilo, alcoxi C₁₋₄ ramificado o sin ramificar que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, metoxicarbonilo y fenilsulfonilo;

R₃ se selecciona del grupo constituido por:

20 a) un fenilo, naftilo o grupo heterocíclico seleccionado del grupo constituido por piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, tetrahydrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiofuranilo, cinolinilo, pteridinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, purinilo e indazolilo; donde tales fenilo, naftilo o grupo heterocíclico, están opcionalmente sustituidos con uno a cinco grupos seleccionados del grupo constituido por alquilo C₁₋₆ ramificado o sin ramificar, fenilo, naftilo, heterociclo seleccionado del grupo descrito antes, alquilo C₁₋₆ ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, clobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, 25 biciclohexanilo, bicicloheptanilo, fenil-alquilo C₁₋₅, naftil-alquilo C₁₋₅, halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C₁₋₃ que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heterariloxi donde el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito antes, nitro, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₃)-amino, fenilamino, naftilamino, heterocicilamino donde el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito antes, 30 NH₂C(O), un mono- o di-(alquil C₁₋₃)-aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-C(O)-alquilo C₁₋₄, ami-

no-alquilo C₁₋₅, mono- o di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₅, amino-S(O)₂, di-(alquil C₁₋₃)-amino-S(O)₂, R₄-alquilo C₁₋₅, R₅-alcoxi C₁₋₅, R₆-C(O)-alquilo C₁₋₅ y R₇-alquil C₁₋₅ (R₈)N;

b) un arilo condensado seleccionado del grupo constituido por benzociclobutanilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo, o un heterociclo condensado seleccionado del grupo constituido por ciclopentenopiridina, ciclohexanopiridina, ciclopentanopirimidina, ciclohexanopirimidina, ciclopentanopirazina, ciclohexanopirazina, ciclopentanopiridazina, ciclohexanopiridazina, ciclopentanoquinolina, ciclohexanoquinolina, ciclopentanoisoquinolina, ciclohexanoisoquinolina, ciclopentanoindol, ciclohexanoindol, ciclopentanobencimidazol, ciclohexanobencimidazol, ciclopentanobenzoxazol, ciclohexanobenzoxazol, ciclopentanoimidazol, ciclohexanoimidazol, ciclopentanotiofeno y ciclohexanotiofeno; donde el arilo condensado o el anillo heterocíclico condensado está sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre fenilo, naftilo y radical heterocíclico seleccionado del grupo constituido por piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo, e isotiazolilo, alquilo C₁₋₆ ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, ciano, alcoxi C₁₋₃ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heterocicliloxi donde el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito antes, nitro, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₃)-amino, fenilamino, naftilamino, heterociclilamino donde el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito antes, NH₂C(O), un mono- o di-(alquil C₁₋₃)-aminocarbonilo, alquil C₁₋₄-OC(O), alquil C₁₋₅-C(O)-alquilo C₁₋₄ ramificado o sin ramificar, un amino-alquilo C₁₋₅, mono- o di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₅, R₉-alquilo C₁₋₅, R₁₀-alcoxi C₁₋₅, R₁₁-C(O)-alquilo C₁₋₅ y R₁₂-alquil C₁₋₅ (R₁₃)N;

c) cicloalquilo seleccionado del grupo constituido por ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, donde el cicloalquilo puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, y puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C₁₋₃;

d) cicloalquenilo C₅₋₇, seleccionado del grupo constituido por ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo, donde tal grupo cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C₁₋₃; y

e) acetilo, aroilo, alcoxycarbonilalquilo o fenilsulfonilo;

f) alquilo C₁₋₆, ramificado o sin ramificar, que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

35 donde

o R_1 o R_2 considerados juntos, pueden formar opcionalmente un anillo condensado de fenilo o piridinilo,

5 cada R_8 , R_{13} se selecciona de forma independiente del grupo constituido por: hidrógeno y alquilo C_{1-4} ramificado o sin ramificar que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

cada R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} , se seleccionan de forma independiente del grupo constituido por: morfolina, piperidina, piperazina, imidazol y tetrazol;

$m = 0, 1, 2$;

$r = 0, 1, 2$;

10 $t = 0, 1, 2$;

$X = O$ o S , y

sus ácidos y sales fisiológicamente aceptables.

Un aspecto subgenérico preferido de la invención, comprende compuestos de la fórmula (I), donde Ar_2 es naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo o indenilo.

15 Un aspecto subgenérico de la invención más preferido, comprende compuestos de la fórmula (I), donde Ar_2 es naftilo.

Un aspecto subgenérico de la invención todavía más preferido, comprende compuestos de la fórmula (I), como se han descrito en el párrafo inmediatamente anterior, donde

20 Ar_1 es tiofeno o pirazol;

Ar_2 es 1-naftilo;

L es una cadena carbonada C_{1-6} , saturada o insaturada, ramificada o sin ramificar; donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados de forma independiente con O , N o S ; y

25 donde dicho grupo de enlace está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos oxo y uno o más alquilos C_{1-4} ramificados o sin ramificar que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

R_1 se selecciona del grupo constituido por alquilo C_{1-4} ramificado o sin ramificar, ciclopropilo y ciclohexilo que pueden estar opcionalmente parcial o totalmente halogenados y que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} .

30 R_3 se selecciona del grupo constituido por alquilo C_{1-4} ramificado o sin ramificar, ciclopropilo, fenilo, piridinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido como se ha descrito antes, alcóxicarbonilalquilo; alquilo C_{1-6} ramificado o sin ramificar; ciclopropilo o ciclopentilo, opcionalmente sustituidos como se ha descrito antes,

35

Otro aspecto adicional subgenérico preferido de la invención, comprende compuestos de la fórmula (I), como se han descrito en el párrafo inmediatamente anterior donde Ar₁ es pirazol.

Otro aspecto adicional subgenérico de la invención todavía más preferido, comprende compuestos de la fórmula (I), como se han descrito en el párrafo inmediatamente anterior, donde L es una cadena carbonada C₁₋₅ saturada, donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados de forma independiente con O, N o S; y donde dicho grupo de enlace está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos oxo y uno o más alquilos C₁₋₄ ramificados o sin ramificar que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

Se describen aquí realizaciones particularmente preferidas de L que son propoxi, etoxi, metoxi, metilo, propilo, acetileno C₃₋₅ o metilamino estando cada uno opcionalmente sustituido,.

Una realización más particularmente preferida de L es etoxi, opcionalmente sustituido.

Los siguientes compuestos son representativos de los compuestos de la fórmula (I):

- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(*cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(*trans*-2,6-dimetilmorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-(metoximetil)morfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il)-2-oxoetoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il)-2-metiletoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il)-1-metiletoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-tiomorfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(1-oxotiomorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-3-metilnaftalen-1-il]-

- urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piperidin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(1-acetilpiperidin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-
 urea;
 5 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-tiazolidin-3-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il-carboniloxo)etoxi)naftalen-1-
 il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(tetrahidropiran-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-
 urea;
 10 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(N-metil-2-metoxietilamino)etoxi)naftalen-
 1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(1-oxo-tetrahidrotiofen-3-il)etoxi)naftalen-
 1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-morfolin-4-il-propil)naftalen-1-il]-urea;
 15 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(morfolin-4-il-metil)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-tiazolidin-3-il-propil)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)propil)naftalen-1-
 il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etil)naftalen-1-il]-urea;
 20 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etenil)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfolin-4-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-
 urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)propin-1-il)nafta-
 len-1-il]-urea;
 25 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(metoximetiloxi)propin-1-il)naftalen-1-il]-
 urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfolin-4-il)-3-metilpropin-1-il)naftalen-
 1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfolin-4-il)-3,3-dimetilpropin-1-il)nafta-
 30 len-1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)butin-1-il)naftalen-
 1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(furan-2-il-carboniloxi)propin-1-il)naftalen-
 1-il]-urea;
 35 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(piperidin-1-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-

- urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(2-metoximetilmorfolin-4-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piridin-4-il-metoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 5 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-piridin-4-il-propoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-imidazol-1-il-etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-bencimidazol-1-il-etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(3,4-dimetoxifenil)etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 10 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piridin-4-il-metilamino)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piridin-4-il-carbonilamino)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(morfolin-4-il-acetamido)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piridin-3-il-metilamino)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piridin-3-il-carbonilamino)naftalen-1-il]-urea;
- 15 1-[5-iso-propil-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-(tetrahidropiran-3-il)-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-ciclohexil-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 20 urea;
- 1-[5-(1-metilcicloprop-1-il)-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-etoxicarbonil-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-(1-metilciclohex-1-il)-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 25 urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-bencil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-(4-clorofenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 30 1-[5-*terc*-butil-2-butil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-(etoxicarbonilmetil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-(4-metil-3-carbamilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 35 1-[5-*terc*-butil-2-(4-metil-3-(2-etoxicarbonilvinil)fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-

- il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
1-[5-*terc*-butil-2-(4-metil-3-(morfolin-4-il)metilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
1-[5-*terc*-butil-2-(4-metil-3-dimetilaminometilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
5 1-[5-*terc*-butil-2-(3-(2-morfolin-4-il-etil)fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
1-(5-*terc*-butil-2-(3-(tetrahidropiran-4-il-amino)fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
10 1-[5-*terc*-butil-2-(3-dimetilaminometilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
1-[5-*terc*-butil-2-(4-(tetrahidropiran-4-il-amino)fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
1-[5-*terc*-butil-2-(4-(3-bencilureido)fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
15 1-[5-*terc*-butil-2-(2-cloropiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
1-[5-*terc*-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
20 1-[5-*terc*-butil-2-(2-metoxipiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
1-[5-*terc*-butil-2-(piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
1-[5-*terc*-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
25 1-[5-*terc*-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(*trans*-2,6-dimetilmorfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il)-urea;
1-[5-*terc*-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-morfolin-4-il-propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
30 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-dimetilaminometilmorfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il)-urea;
1-[5-*terc*-butil-2-*iso*-propil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
1-[5-*terc*-butil-2-ciclopropil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
1-[5-*terc*-butil-2-(tiofen-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
35 1-[5-*terc*-butil-2-ciclopentil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;

- 1-[5-*terc*-butil-2-*iso*-propil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(tetrahidropiran-4-il-etoksi)naftalen-1-il]-
urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-ciclopropil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(1-oxo-tetrahidrotiofen-3-il-etoksi)nafta-
len-1-il]-urea;
- 5 1-[5-*terc*-butil-2-(tiofen-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridinil-4-il-etoksi)naftalen-1-il]-urea;
1-[5-*terc*-butil-2-ciclopentil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piridin-4-il-metoksi)naftalen-1-il]-urea;
1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(piridin-4-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(2-metilaminopiridin-4-il)propin-1-il)nafta-
len-1-il]-urea;
- 10 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(1-oxo-tetrahidrotiofen-3-il)propin-1-il)naf-
talen-1-il] -urea;
1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(tiazolidin-3-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-
urea;
1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(tetrahidropiran-4-il)propin-1-il)naftalen-1-
15 il]-urea;
1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-metilaminopirimidin-4-il-metoksi)naftalen-1-
il]-urea;
1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-metilaminopirimidin-4-il)etoksi)naftalen-
1-il]-urea;
- 20 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(4-metoxibencimidazol-1-il)etoksi)naftalen-
1-il]-urea;
1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(4-metilaminobencimidazol-1-il)etoksi)naf-
talen-1-il]-urea;
1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-imidazo[4,5-*b*]piridin-1-il)etoksi)naftalen-
25 1-il]-urea;
1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-[1,8]naftiridin-4-il)etoksi)naftalen-1-il]-urea;
1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*b*]piridin-5-il)-
etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 30 1-[5-*terc*-butil-2-piridin-3-il-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-metilaminopirimidin-4-il-metoksi)nafta-
len-1-il]-urea;
1-[5-*terc*-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-metilaminopirimidin-4-il)-
etoksi)naftalen-1-il]-urea;
1-[5-*terc*-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(4-metoxibencimidazol-1-il)-
etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 35 1-[5-*terc*-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(4-metilaminobencimidazol-

- 1-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-
 etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-[1,8]naftiridin-4-il)etoxi)nafta-
 5 len-1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]-
 piridin-5-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-ciclopropil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-metilaminopirimidin-4-il-metoxi)nafta-
 len-1-il]-urea;
 10 1-[5-*terc*-butil-2-ciclopropil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-metilaminopirimidin-4-il)etoxi)naf-
 talen-1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-ciclopropil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(4-metoxibencimidazol-1-il)etoxi)naf-
 talen-1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-ciclopropil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(4-metilaminobencimidazol-1-il)eto-
 15 xi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)etoxi)naftalen-
 1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-[1,8]naftiridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-5-il)-
 20 etoxi)naftalen-1-il]-urea
 y sus ácidos y sales fisiológicamente aceptables.

Compuestos preferidos de la fórmula (I) son:

- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(*cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-il)etoxi)naftalen-
 25 1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(*trans*-2,6-dimetilmorfolin-4-il)etoxi)nafta-
 len-1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-(metoximetil)morfolin-4-il)etoxi)nafta-
 len-1-il]-urea;
 30 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il)-2-oxoetoxi)naftalen-1-il]-
 urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il)-2-metiletoxi)naftalen-1-il]-
 urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il)-1-metiletoxi)naftalen-1-il]-
 35 urea;

- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-tiomorfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il] -urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(1-oxotiomorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-
 urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-3-metilnaftalen-1-il]-
 5 urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il-carboniloxo)etoxi)naftalen-1-
 il] -urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(tetrahidropiran-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-
 urea;
 10 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(1-oxo-tetrahidrotiofen-3-il)etoxi)naftalen-
 1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-morfolin-4-il-propil)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(morfolin-4-il-metil)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etil)naftalen-1-il]-urea;
 15 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfolin-4-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-
 urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)propin-1-il)nafta-
 len-1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)butin-1-il)naftalen-
 20 1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(piperidin-1-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-
 urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(2-metoximetilmorfolin-4-il)propin-1-il)naf-
 talen-1-il]-urea;
 25 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piridin-4-il-metoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-piridin-4-il-propoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-imidazol-1-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(3,4-dimetoxifenil)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 30 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piridin-4-il-metilamino)naftalen-1-il] -urea;
 1-[5-*iso*-propil-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-ciclohexil-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-
 urea;
 35 1-[5-(1-metilcicloprop-1-il)-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-

- il]-urea;
 1-[5-(1-metilciclohex-1-il)-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-
 urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 5 1-[5-*terc*-butil-2-(4-clorofenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-
 urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-butil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-(4-metil-3-carbamilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)nafta-
 len-1-il]-urea;
 10 1-[5-*terc*-butil-2-(4-metil-3-(morfolin-4-il)metilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-
 etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-(4-metil-3-dimetilaminometilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-
 etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-(3-dimetilaminometilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-
 15 etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-(2-cloropiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-
 il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-
 il]-urea;
 20 1-[5-*terc*-butil-2-(2-metoxipiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-
 1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-(piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-
 urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-
 25 urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(*trans*-2,6-dimetilmorfolin-4-
 il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-morfolin-4-il-propin-1-il)nafta-
 len-1-il]-urea.
 30 Compuestos particularmente preferidos de la fórmula (I) son:
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(1-oxotiomorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-
 urea;
 1-[5-*terc*-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-
 35 urea;

1-[5-*terc*-butil-2-(2-metoxipiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea o

1-[5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea.

5 Todos los compuestos de esta invención que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos se pueden presentar como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereómeras y diastereómeros individuales. Todas estas formas isómeras de estos compuestos están expresamente incluidas en la presente invención. Cada carbono estereogénico puede estar en la configuración R o S, o en una combinación de configuraciones.

10 Algunos de los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en más de una forma tautomérica. Esta invención incluye todos estos tautómeros.

El término "aroilo" como se usa en la presente memoria descriptiva debe entenderse que significa "benzoilo" o "naftoilo".

15 La invención incluye derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I). Un "derivado farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal o éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención, o a cualquier otro compuesto, que tras administración a un paciente, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de esta invención, uno de sus metabolitos farmacológicamente activos o uno de sus restos farmacológicamente activos.

20 El término "metabolito" debe entenderse que significa cualquiera de los compuestos de la fórmula (I) que son capaces de ser hidrolizados u oxidados, enzimática o químicamente, como puede ser apreciado por los expertos en la técnica. Ejemplos no limitantes de metabolitos de la fórmula (I) se muestran en la tabla siguiente:

Estructura	Nombre
	1-[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2- <i>p</i> -tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-naftalen-1-il]-urea
	1-[5- <i>terc</i> -butil-2-(3-hidroxi-4-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-naftalen-1-il]-urea

	1-[5- <i>tert</i> -butil-2-(4-hidroxi metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoksi)-naftalen-1-il]urea
	1-[5- <i>tert</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-[2-(3-oxo-morfolin-4-il)-etoksi]naftalen-1-il]-urea
	1-[5- <i>tert</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-[2-(4-hidroxi-morfolin-4-il)etoksi]-naftalen-1-il]-urea
	1-[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoksi)-naftalen-1-il]-urea
	1-[5- <i>tert</i> -butil-2-(1-hidroxi-6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoksi)-naftalen-1-il]-urea
	1-[5- <i>tert</i> -butil)-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-[2-(4-hidroxi-morfolin-4-il)-etoksi]-naftalen-1-il]-urea
	1-[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etoksi)-naftalen-1-il]-urea

	1-[5- <i>terc</i> -butil]-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-etoxi)-naftalen-1-il]-urea
	1-[5- <i>terc</i> -butil]-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-[2-(1-hidroxipiridin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il]-urea
	1-[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2- <i>p</i> -tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-[2-(1-oxotiomorfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il]-urea
	1-[5- <i>terc</i> -butil-2-(4-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-[2-(1-oxotiomorfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il]-urea
	1-[5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-[2-(1,3-dioxo-tiomorfolin-4-il)etoxi]-naftalen-1-il]-urea
	1-[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-naftalen-1-il]-urea
	1-[5- <i>terc</i> -butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-[2-(4-hidroxi-morfolin-4-il)etoxi]-naftalen-1-il]-urea

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídri-

co, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, p-toluen-sulfúrico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, 2-naftalen-sulfúrico, y bencenosulfónico. Otros ácidos, tales como el ácido oxálico, aunque no son por sí mismos farmacéuticamente aceptables, se pueden

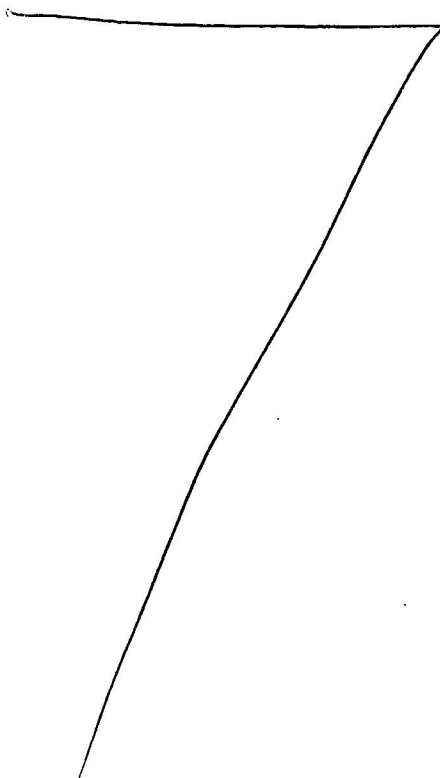
5 emplear en la preparación de sales útiles como intermedios para obtener los compuestos de esta invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio), de metales alcalino-térreos (por ejemplo, magnesio), de amonio y de N-(alquil C₁-C₄)₄⁺.

10 En adición, los compuestos de esta invención incluyen pro-fármacos de los compuestos de la fórmula (I). Los pro-fármacos incluyen aquellos compuestos, que por una simple transformación química, se modifican para producir un compuesto de la fórmula (I). Las transformaciones químicas simples incluyen hidrólisis, oxidación y reducción. Específicamente, cuando se administra a un paciente un pro-fármaco de esta

15 invención, el pro-fármaco se puede transformar en un compuesto de la fórmula (I), impartiendo con ello el efecto farmacológico deseado.

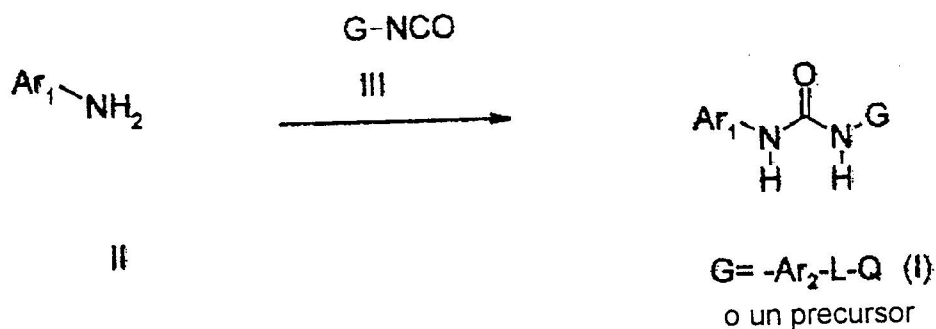
MÉTODOS GENERALES DE SÍNTESIS

Los compuestos de la invención se pueden preparar por los métodos A, B o C, como se ilustra en el Esquema I, preferiblemente por el Método C.



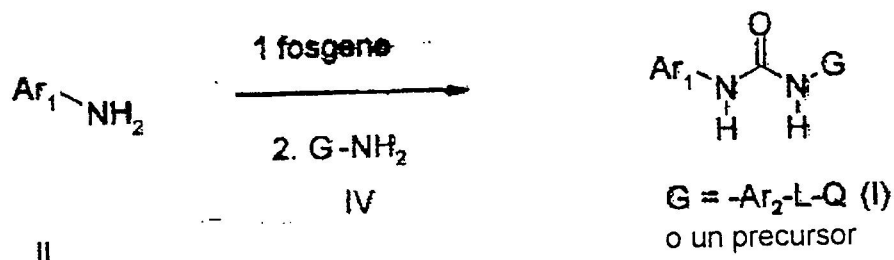
Esquema I

Método A

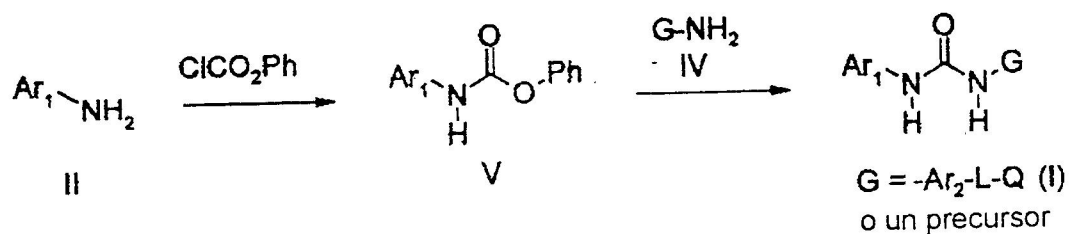


5

Método B



Método C



10

En el Método A, una mezcla de un aminoheterociclo de la fórmula II y un aril-
 isocianato de la fórmula III, se disuelve en un disolvente anhidro aprótico, tal como
 15 THF, éter, tolueno, dioxano o acetato de etilo. El disolvente preferido es THF. La mez-
 cla se agita a una temperatura entre 0-45°C, preferiblemente a 25°C, durante 2-24 ho-
 ras, y se separan los compuestos volátiles. Por purificación del residuo por recristaliza-
 ción en un disolvente apropiado tal como acetato de etilo/hexano, acetato de eti-
 lo/metanol, THF/éter de petróleo, etanol/agua, o por cromatografía sobre gel de sílice,
 20 usando por ejemplo, hexano y acetato de etilo como eluyentes, se obtiene el producto
 de la fórmula I.

En el Método B, un aminoheterociclo de la fórmula II se disuelve en un disol-

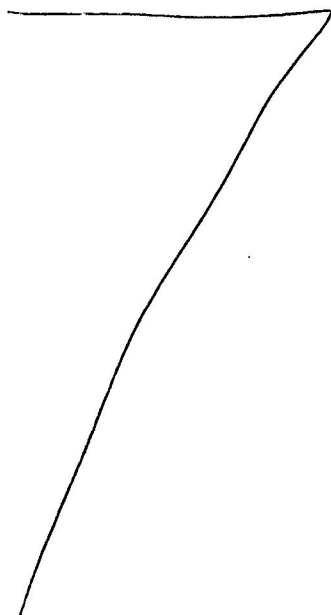
vente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o dicloroetano.. El disolvente preferido es cloruro de metileno. La mezcla se diluye con un álcali acuoso, tal como bicarbonato de sodio o carbonato de potasio, se enfría en un baño de hielo y se añade fosgeno. La mezcla se agita vigorosamente durante 5-30 minutos, siendo preferible durante 10 minutos. Se seca la capa orgánica con agentes tales como $MgSO_4$ o Na_2SO_4 , y se separan los compuestos volátiles para obtener el correspondiente isocianato de la fórmula II. El isocianato y la arilamina IV se mezclan en un disolvente anhidro aprótico, tal como THF, éter, tolueno, dioxano, cloruro de metileno o acetato de etilo. El disolvente preferido es THF. La mezcla se agita a una temperatura entre 0-45°C, preferiblemente a 25°C, durante 2-24 horas, y se separan los compuestos volátiles. Por purificación del residuo por recristalización o por cromatografía sobre gel de sílice, como antes, se obtiene el producto de la fórmula I.

En el Método C, un aminoheterociclo de la fórmula II se disuelve en un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o dicloroetano.. El disolvente preferido es cloruro de metileno. Se puede añadir una base adecuada tal como trietilamina, seguida de cloroformiato de fenilo. La mezcla se agita entre 0-85°C, preferiblemente a temperatura de reflujo, durante 2-24 horas, y se separan los compuestos volátiles, dando el carbamato V. El carbamato y la arilamina IV se mezclan en un disolvente anhidro aprótico, tal como THF, éter, tolueno, dioxano, cloruro de metileno o acetato de etilo. El disolvente preferido es THF. La mezcla se agita entre 0-110°C, preferiblemente a temperatura de reflujo, durante 2-24 horas, y se separan los compuestos volátiles. Por purificación del residuo como antes, se obtiene el producto de la fórmula I.

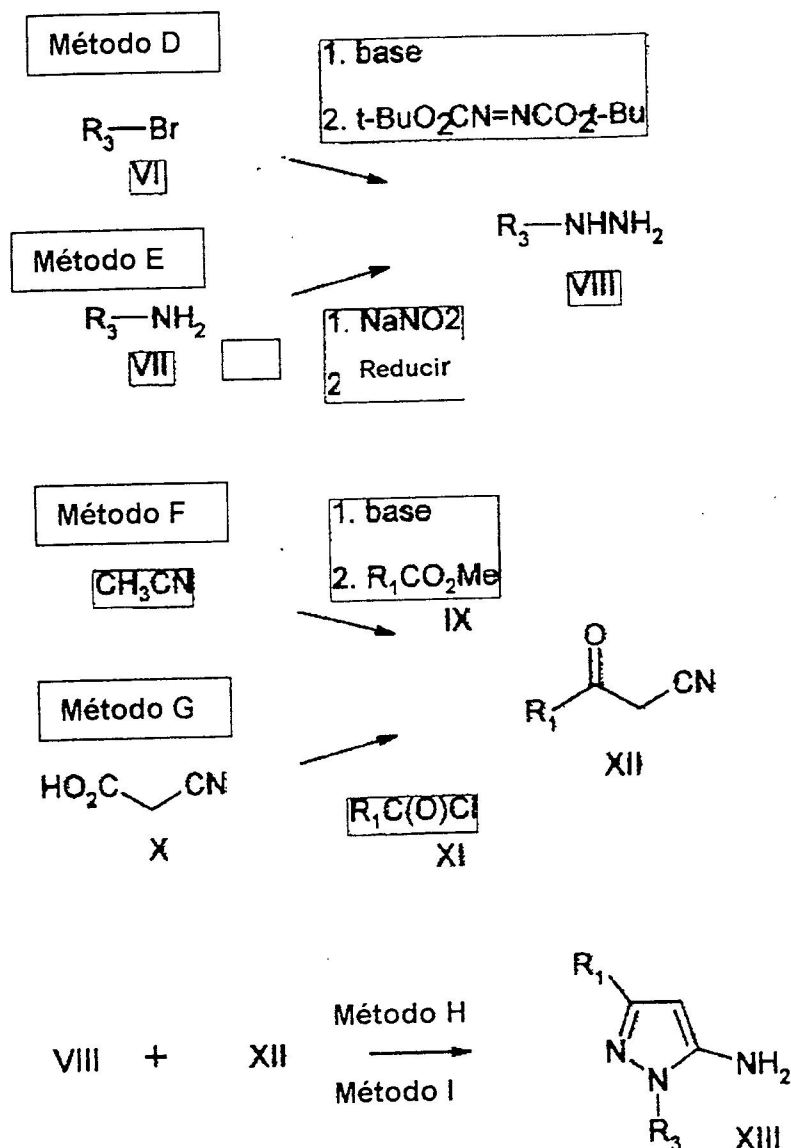
El método usado para producir un aminoheterociclo de la fórmula II dependerá de la naturaleza del heterociclo deseado. En general, los intermedios de la fórmula II, se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Algunos métodos generales están ilustrados en los esquemas que siguen. Los compuestos $G-NCO$ o $G-NH_2$ del Esquema I pueden estar disponibles comercialmente, o se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Si G es un precursor de Ar_2-L-Q , el producto final de la fórmula (I) deseado se puede construir por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Ejemplos ilustrativos están contenidos en la sección de los ejemplos de síntesis, más adelante.

Los aminopirazoles de la fórmula XIII deseados, se pueden preparar como se describe en el Esquema II. Una hidrazina de la fórmula VIII, que lleva el sustituyente R_3 , se puede preparar por los métodos D o E. En el Método D, un bromuro de arilo de

la fórmula VI se disuelve en un disolvente aprótico, inerte, tal como THF, 1,4-dioxano o éter dietílico, y se enfría a baja temperatura en una atmósfera inerte. La temperatura preferida para la solución es -77°C . Se añade gota a gota una base fuerte disuelta en un disolvente aprótico, inerte, tal como hexano, THF o éter, mientras se mantiene una temperatura de reacción por debajo de 0°C y preferiblemente por debajo de -60°C . Las bases preferidas son reactivos de alquil-litio y la más preferida es *sec*-butil-litio. Después de la adición de la base, la mezcla de reacción se agita durante un periodo de tiempo entre treinta y noventa minutos o hasta que todo el bromuro de arilo de partida se haya consumido. Se añade un exceso de azodicarboxilato de dialquilo mientras se mantiene una temperatura de reacción por debajo de 0°C y preferiblemente por debajo de -60°C . El azodicarboxilato de dialquilo preferido es azodicarboxilato de di-*tert*-butilo. La reacción se agita a temperatura fría y se calienta a temperatura ambiente después de 0,5 a 2 horas. La reacción se sofoca con la adición de agua y el producto se extrae en un disolvente aprótico, tal como acetato de etilo, éter dietílico o cloroformo. Se secan las capas orgánicas, con agentes tales como MgSO_4 o Na_2SO_4 , y se separan los compuestos volátiles. Se disuelve el residuo en disolventes próticos, tales como metanol o *iso*-propanol, se enfría, preferiblemente a $0-5^{\circ}\text{C}$ y se trata con ácido. Los ácidos preferidos son clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y trifluoroacético. El más preferido es clorhídrico en forma gaseosa. Después de la adición del exceso de ácido se calienta la mezcla a la temperatura de reflujo del disolvente hasta que se consuma todo el material de partida. Después de enfriar el producto la sal de aril-hidrazina de la fórmula VIII, se filtra y se seca.



Esquema II



En el Método E, una aril-amina portadora de R_3 , de la fórmula VII, se disuelve
 5 en un ácido acuoso concentrado tal como clorhídrico, bromhídrico o sulfúrico y se en-
 frió a la temperatura de un baño de hielo. El ácido más preferido es clorhídrico con
 concentraciones entre 3-8 N, siendo la más preferida la concentración 6 N. Se añade
 gota a gota un reactivo nitrosante en agua mientras se mantiene a temperatura fría. La
 temperatura preferida es 0-5°C. El reactivo preferido es nitrito de sodio. La reacción se
 10 agita durante 10-90 minutos y se añade un agente reductor mientras se mantienen las
 temperaturas frías. La temperatura preferida es 0-5°C. Los agentes reductores inclu-

yen, cinc, hierro, yoduro de samario y cloruro de estaño(II). El agente más preferido es cloruro de estaño(II) disuelto en clorhídrico acuoso con una concentración de 3-8 N, siendo la concentración más preferida la 6 N. La reacción se agita entre 0,5 a 3 horas y se sofoca con álcali hasta un pH entre 12-14. Los reactivos alcalinos incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio e hidróxido de calcio. El reactivo alcalino más preferido es hidróxido de potasio. La solución acuosa se extrae con un disolvente orgánico aprótico, tal como éter dietílico, cloroformo, acetato de etilo y cloruro de metileno. Se secan las capas orgánicas con agentes tales como $MgSO_4$ y Na_2SO_4 , y se separan los compuestos volátiles, para obtener la aril-hidrazina (VIII) que se puede usar seguidamente sin purificación adicional.

Un β -cetonitrilo portador de R_3 (XII) se puede preparar por los métodos F o G. En el Método F, un hidruro metálico tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio o hidruro de litio, se suspende en un disolvente anhidro, inerte, aprótico, tal como éter dietílico, THF y dioxano, a temperaturas entre 35-85°C. El hidruro metálico más preferido es hidruro de sodio y el disolvente más preferido es THF a una temperatura de 75°C. Un éster de alquilo, preferiblemente un éster de metilo (IX) y acetonitrilo se disuelven en un disolvente anhidro, inerte, aprótico, tal como éter dietílico, THF o dioxano, y se añaden gota a gota a la suspensión del hidruro metálico. El disolvente preferido es THF. La mezcla se mantiene a temperaturas elevadas durante 3-24 horas, se enfría a temperatura ambiente y se diluye con un disolvente aprótico y un ácido acuoso. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca con agentes tales como $MgSO_4$ y Na_2SO_4 , y se separan los compuestos volátiles, para obtener el β -cetonitrilo (XII) que se puede usar sin purificación adicional.

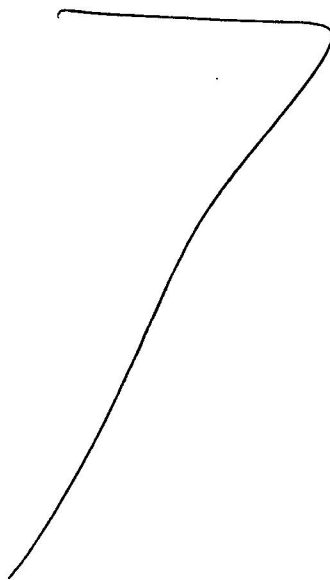
Alternativamente, siguiendo el Método G, una solución de una base fuerte tal como los reactivos de alquil-litio y los reactivos de amiduro metálico, tales como *n*-butil-litio, *sec*-butil-litio, metil-litio y diisopropilamiduro de litio, en un disolvente anhidro, inerte, aprótico, tal como éter dietílico, THF y dioxano, se enfría por debajo de 0°C. La base preferida es *n*-butil-litio, el disolvente preferido es THF y la temperatura preferida es -77°C. Una solución de ácido cianoacético (X) en un disolvente anhidro, inerte, aprótico, tal como éter dietílico, THF y dioxano, y más preferiblemente THF, se añade gota a gota mientras se mantiene una temperatura de reacción por debajo de 0°C y preferiblemente a -77°C. La reacción se agita durante 10-45 minutos mientras se calienta hasta 0°C. La solución del dianión de ácido cianoacético se enfría a temperaturas por debajo de -25°C y preferiblemente a -77°C. Se añade un cloruro ácido de alquilo (XI) disuelto en un disolvente anhidro, inerte, aprótico, tal como éter dietílico, THF y

dioxano y más preferiblemente THF. Se calienta la mezcla de reacción a 0°C durante 10-30 minutos, y se sofoca con ácido acuoso. Se extrae el producto con un disolvente orgánico tal como cloroformo, acetato de etilo, éter y cloruro de metileno. Los extractos orgánicos reunidos se secan con agentes tales como MgSO_4 y Na_2SO_4 , y se separan los compuestos volátiles, para obtener el β -cetonitrilo (XII) que se puede usar sin purificación adicional.

El deseado aminopirazol (XIII) se puede preparar entonces por los métodos H o I. En el Método H, la aril-hidrazina VIII y el β -cetonitrilo XII se mezclan en un disolvente orgánico, tal como tolueno, etanol, *iso*-propanol o *t*-butanol. El disolvente preferido es etanol. Se añade un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido *p*-toluenosulfónico o ácido sulfúrico. El ácido preferido es ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se calienta a temperaturas entre 50-100°C, preferiblemente a 80°C, durante 10-24 horas y se enfría a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con un disolvente orgánico, aprótico, tal como acetato de etilo, éter, cloroformo y cloruro de metileno, y se lava con álcali acuoso, tal como bicarbonato de sodio y carbonato de potasio. La capa orgánica se seca con agentes tales como MgSO_4 y Na_2SO_4 , y se separan los compuestos volátiles, para obtener un residuo que se purifica por recristalización o por cromatografía sobre gel de sílice usando hexano y acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones ricas en producto se recogen y los compuestos volátiles se separan para obtener el deseado aminopirazol (XIII).

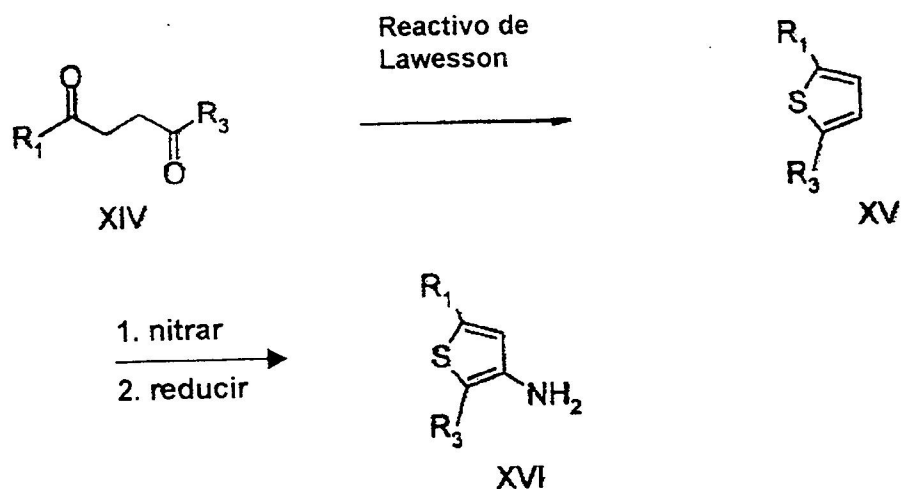
Alternativamente, usando el Método I, la aril-hidrazina VIII y el β -cetonitrilo XII se mezclan en un disolvente orgánico, tal como tolueno, etanol, *iso*-propanol o *t*-butanol. El disolvente preferido es tolueno. La mezcla se calienta a temperatura de reflujo durante 3-24 horas con separación azeotrópica de agua y se trata como se ha descrito antes, para obtener el aminopirazol (XIII).

Una síntesis general para los deseados aminotiofenos se ilustra en el Esquema III, Método J.



Esquema III

Método J



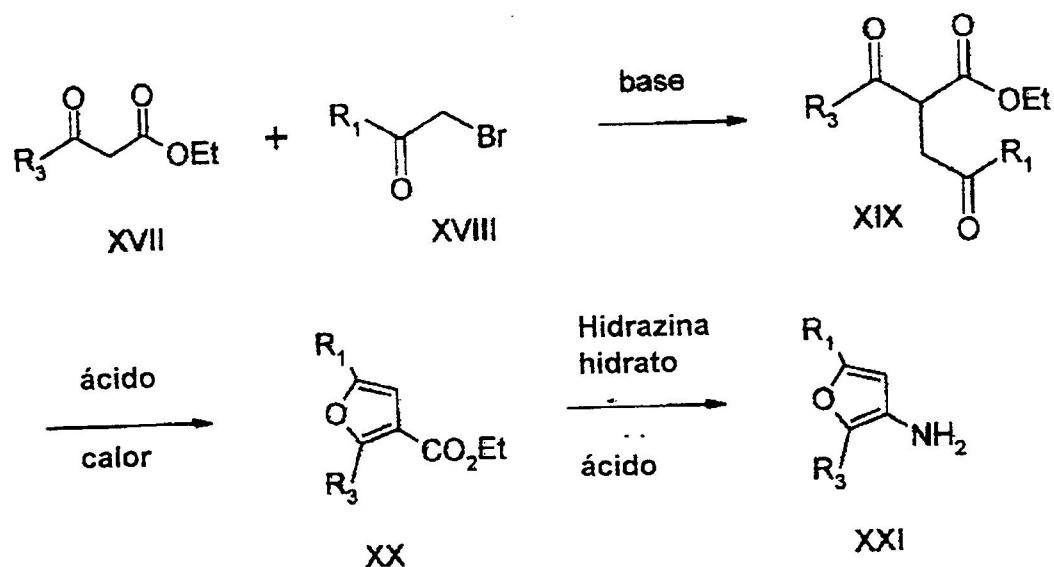
Una mezcla de 1-aril-5-alquil-butano-1,4-diona (XIV) y un reactivo sulfatante, tal
 5 como el reactivo de Lawesson o sulfuro de fósforo(V), y preferiblemente el reactivo de
 Lawesson, se disuelve en un disolvente anhidro aprótico, tal como tolueno, THF y dio-
 xano. El disolvente preferido es tolueno. La mezcla se calienta a temperaturas eleva-
 das y preferiblemente a la temperatura de reflujo del disolvente durante 1-10 horas.
 Se separan los compuestos volátiles, y el residuo se purifica por cromatografía sobre
 10 gel de sílice, usando hexano y acetato de etilo como eluyente. Se recogen las fraccio-
 nes ricas en producto y se separan los compuestos volátiles, para obtener el tiofeno
 XV sustituido.

Una mezcla del tiofeno XV sustituido se disuelve en un disolvente tal como
 anhídrido acético o ácido acético. El disolvente preferido es anhídrido acético. La mez-
 15 cla se enfría de 0 a -30°C y preferiblemente a -10°C. Mientras se enfría de 0 a -30°C y
 preferiblemente a -10°C, se añade una solución de ácido nítrico concentrado en un di-
 solvente tal como anhídrido acético o ácido acético, siendo el disolvente preferido
 anhídrido acético. La mezcla se agita durante 10-120 minutos, se vierte sobre hielo y
 se extrae con un disolvente aprótico, tal como éter dietílico, cloroformo, acetato de eti-
 20 lo, o cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se lavan con un álcali acuoso, se se-
 can con agentes tales como MgSO_4 y Na_2SO_4 , y se separan los compuestos volátiles.
 El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, usando hexano y acetato
 de etilo como eluyentes. Se recogen las fracciones ricas en producto y se separan los

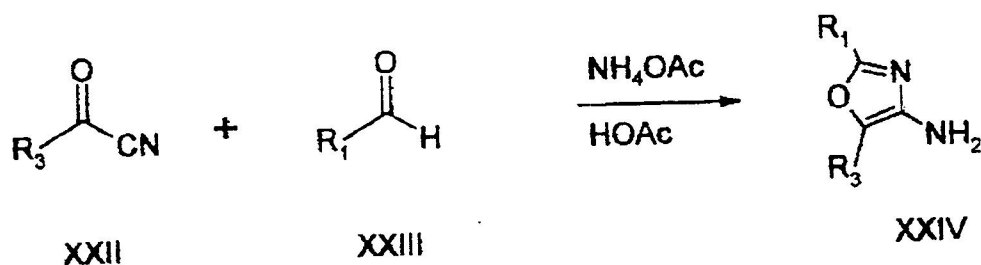
compuestos volátiles, para obtener el 2-aril-5-alkil-3-nitrotiofeno. El 2-aril-5-alkil-3-nitrotiofeno se reduce por metales, tales como hierro, estaño y cinc o por hidrogenación catalítica. La reducción preferida se realiza con hierro en ácido acético a temperaturas entre 50-110°C y preferiblemente a 100°C durante 5-30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluye la reacción con agua, se neutraliza con un álcali, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio o bicarbonato de sodio y se extrae con un disolvente aprótico tal como éter dietílico, acetato de etilo o cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se secan con agentes tales como MgSO_4 y Na_2SO_4 , y se separan los compuestos volátiles para obtener el deseado aminotiofeno XVI.

Otros aminoheterociclos deseados se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica y descritos en la bibliografía. Los ejemplos que siguen son ilustrativos y, como puede ser reconocido por un experto en la técnica, los reactivos o condiciones particulares, se pueden modificar según sea necesario para los compuestos individuales. Los intermedios usados en los esquemas que siguen, o están comercialmente disponibles o se preparan fácilmente a partir de materiales comercialmente disponibles, por los expertos en la técnica.

El Esquema IV detalla un esquema general para los aminofuranos deseados como está descrito por Stevenson *et al.* (*J. Am. Chem. Soc.*, 1937, 59, 2525). Un aroil-acetato de etilo (XVII) se disuelve en un disolvente aprótico, tal como éter o THF, y se trata con una base fuerte tal como sodio, etóxido de sodio o hidruro de sodio, y se hace reaccionar el anión con una bromometil-alkilcetona (XVIII) a bajas temperaturas, tal como 0°C. Después de agitar la reacción hasta que no quede material de partida, se vierte sobre agua fría y se extrae con un disolvente aprótico. Los extractos reunidos se secan con agentes tales como MgSO_4 o Na_2SO_4 . El diceto-éster (XIX) se puede usar seguidamente sin purificación adicional o se purifica por destilación o por cromatografía sobre gel de sílice. El diceto-éster en un disolvente prótico, tal como etanol, se calienta en presencia de un ácido mineral, tal como ácido sulfúrico o clorhídrico, durante 5-10 horas y se extrae con un disolvente aprótico. Los extractos reunidos se secan con agentes tales como MgSO_4 o Na_2SO_4 . El furano-éster (XX) se puede usar seguidamente sin purificación adicional o se purifica por destilación o por cromatografía sobre gel de sílice. El furano-éster en un disolvente prótico, tal como etanol, se trata con hidrazina hidratada y la mezcla se calienta durante 2-5 días. Se aísla la hidrazida como anteriormente y se trata con ácido fórmico caliente, y la furano-amina (XXI) resultante se purifica por destilación o por cromatografía sobre gel de sílice.

Esquema IV

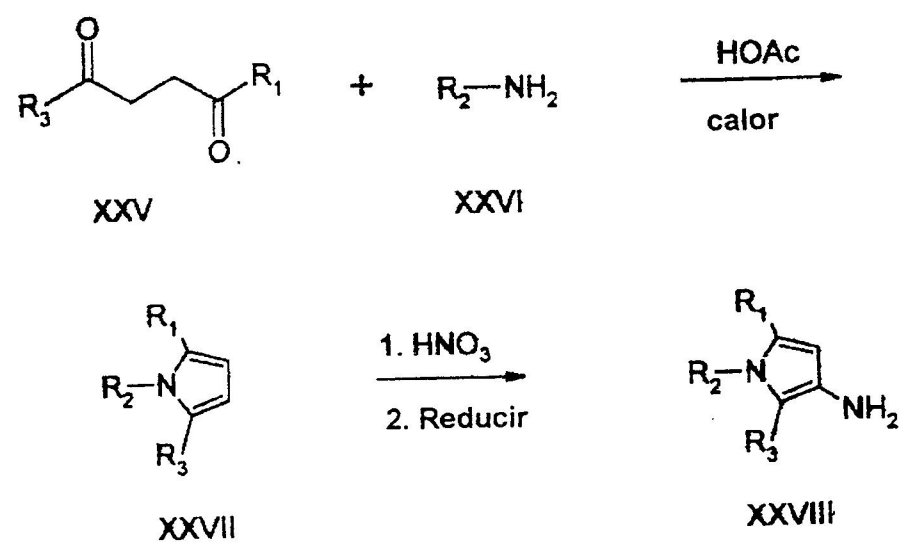
La síntesis de los 4-aminooxazoles sustituidos se puede conseguir de forma
 5 análoga a un procedimiento descrito por Lakhan *et al.* (*J. Het. Chem.*, 1988, 25, 1413)
 y que se ilustra en el Esquema V. Una mezcla de aroil-cianuro (XXII), aldehído (XXIII)
 y acetato de amonio anhidro en ácido acético se calienta a 100-110°C durante 3-6 ho-
 ras, se enfría a temperatura ambiente y se sofoca con agua. La extracción por un di-
 solvente aprótico proporciona el producto XXIV que se puede usar seguidamente sin
 10 purificación adicional o que se purifica por recristalización o por cromatografía sobre
 gel de sílice.

Esquema V

La síntesis de los 3-aminopirroles (XXVIII) sustituidos se puede conseguir de
 15 manera análoga a la de Aiello *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkins Trans. I*, 1981, 1. Esto se
 describe en el Esquema VI. Una mezcla de arildioxoalcano (XXV) y amina (XXVI) en
 ácido acético se calienta a 100-110°C durante 3-6 horas, y se trata de la manera
 usual. El producto (XXVII) en ácido acético se trata con un agente nitrante, tal como

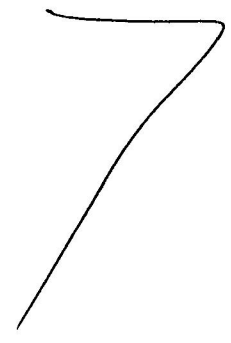
ácido nítrico y nitrato de potasio en ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se vierte sobre agua fría y se extrae con un disolvente aprótico. Los extractos reunidos se secan con agentes tales como $MgSO_4$ y Na_2SO_4 . La separación de los compuestos volátiles proporciona el nitro-pirrol, que se puede usar seguidamente sin purificación adicional o que se purifica por recristalización o por cromatografía sobre gel de sílice. El nitro-pirrol se reduce a la amina con hierro en ácido acético o por hidrogenación catalítica usando paladio sobre carbono activado. El aminopirrol (XXVIII) se puede usar seguidamente sin purificación adicional o se purifica por recristalización o por cromatografía sobre gel de sílice.

10 Esquema VI

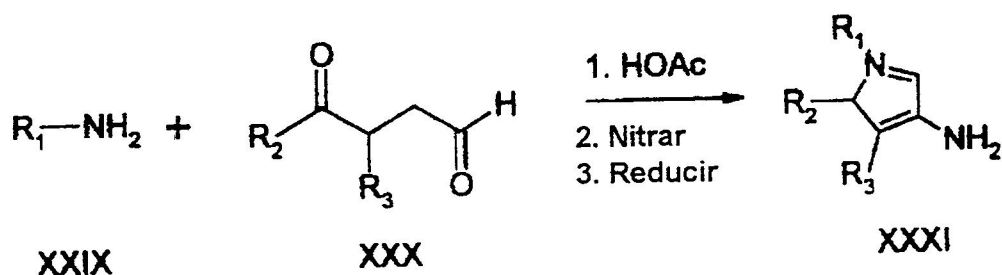


De forma análoga, una mezcla de la amina XXIX y el 3-aryl-2,5-dioxoalcano (XXX) en ácido acético, se calienta entre 80-110°C durante 2-24 horas. La reacción se diluye con agua y se extrae con un disolvente orgánico. Los extractos reunidos se secan con agentes tales como $MgSO_4$ o Na_2SO_4 , y se separan los compuestos volátiles. El pirrol resultante se trata con un agente nitrante y seguidamente se reduce al compuesto XXXI como se ha descrito antes. El producto se puede usar seguidamente sin purificación adicional o se purifica por recristalización o por cromatografía sobre gel de sílice. Este procedimiento se ilustra en el Esquema VII.

20

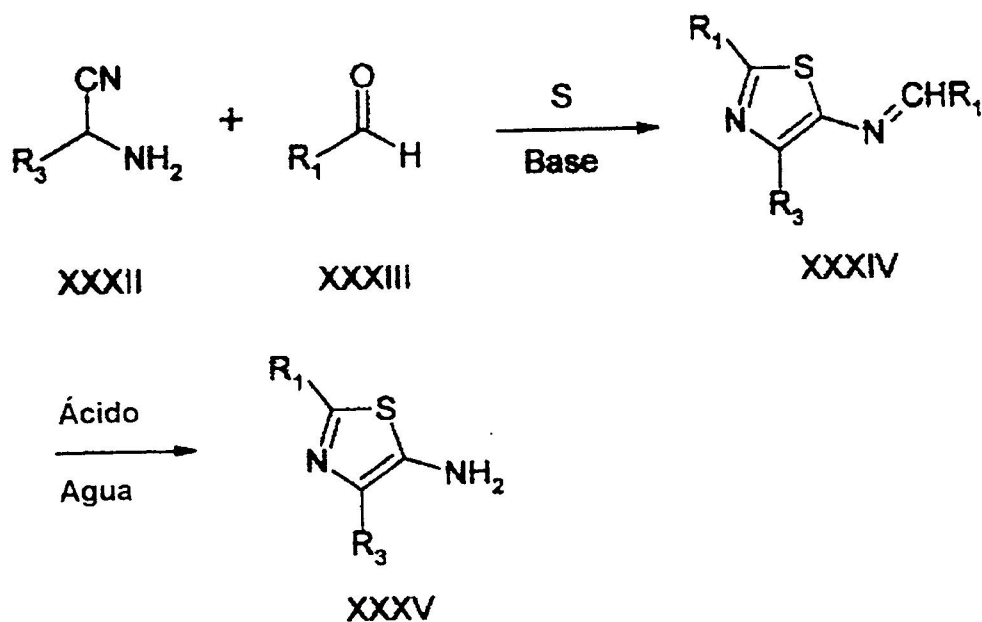


Esquema VII



Los 5-aminotiazoles (XXXV) sustituidos se pueden preparar de manera análoga a la de Gerwald *et al.*, *J. Prakt. Chem.*, 1973, 315, 539. Como se ilustra en el Esquema VII, a una mezcla de aminocianuro XXXII, aldehído XXXIII y azufre en un disolvente anhidro, tal como etanol y metanol, se añade gota a gota una base, tal como trietilamina. La mezcla se calienta a 50°C durante 1-3 horas. La mezcla se enfría y se separa el exceso de azufre. Se añade ácido acético para neutralizar la mezcla y se recoge el sólido. La imina XXXIV se trata con ácido, tal como ácido clorhídrico y ácido tolueno-sulfónico, en agua y un disolvente orgánico. Una vez que se ha consumido el material de partida, se termina la reacción y el producto XXXV se puede usar seguidamente sin purificación adicional o se purifica por recristalización o por cromatografía sobre gel de sílice.

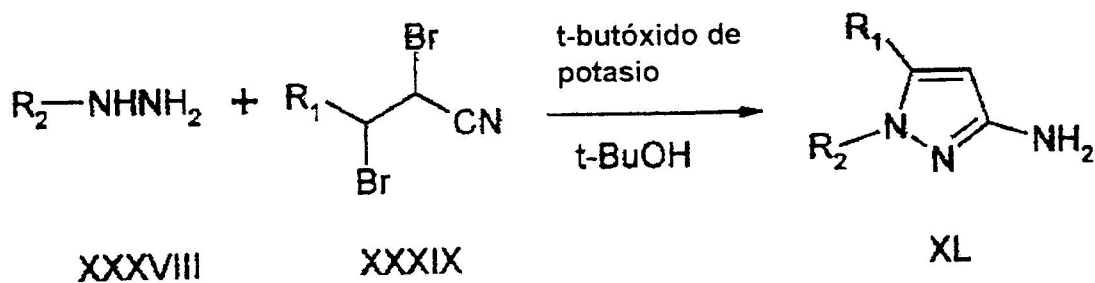
Esquema VIII



15

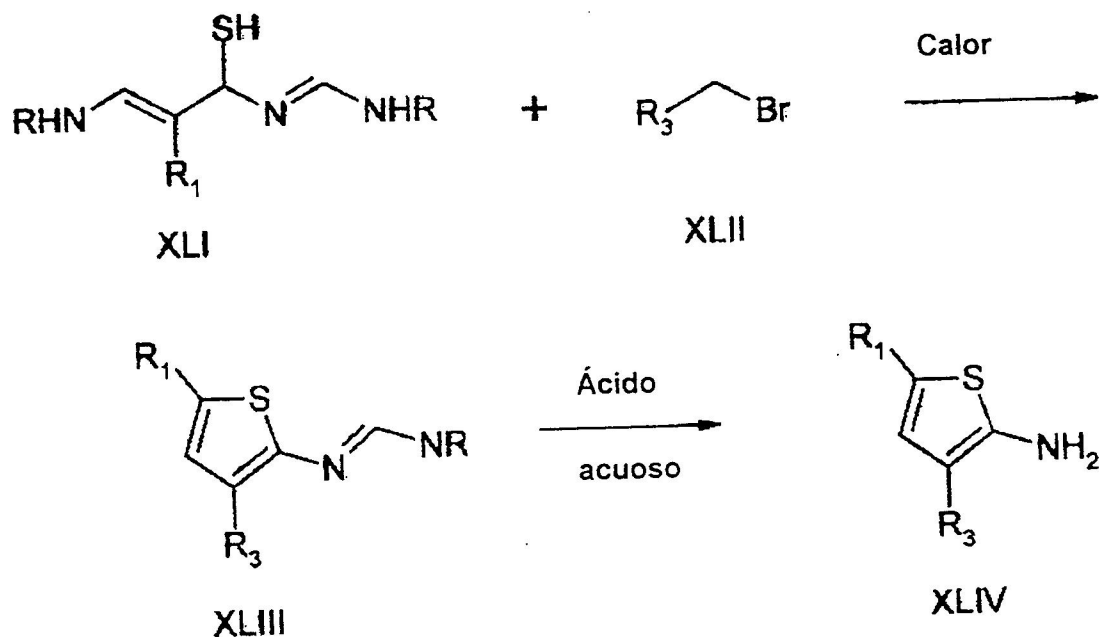
Una síntesis de los 2-aminotiofenos (XXXVII) sustituidos análoga a un proce-

Esquema X



La síntesis de los 2-aminotiofenos disustituídos en 3,5 que se muestra en el Esquema XI, se realiza de forma análoga al procedimiento de Knoll *et al.*, *J. Prakt. Chem.*, 1985, 327, 463. Una mezcla de N-(3-aminotioacrilil)-formamidina sustituida en N (XLI), y bromuro sustituido (XLII) en un disolvente prótico, tal como metanol o etanol, se calienta, preferiblemente a una temperatura de reflujo, durante 5-30 minutos y se enfría por debajo de la temperatura ambiente. El producto tiofeno-imina XLIII se convierte en el tiofeno-amina (XLIV) por tratamiento con ácido acuoso.

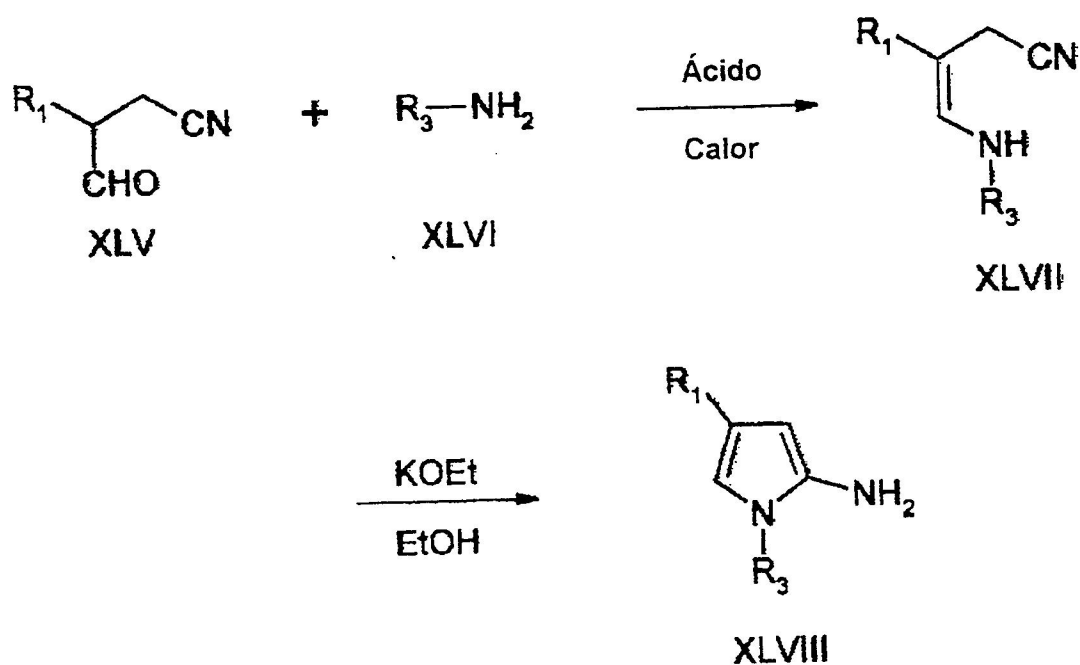
10 Esquema XI



La síntesis de los 2-aminopirroles disustituídos en 1,4 (XLVIII), se puede llevar a cabo de manera análoga a la de Brodrick *et al.*, (*J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1975, 1910), y como se ilustra en el Esquema XII. La sal de potasio del formilnitrilo XLV en

agua se trata con la amina XLVI y ácido acético y la mezcla se calienta a 50-90°C durante 5-30 minutos. El aminonitrilo XLVII se recoge por filtración después de enfriamiento y seguidamente se agita a temperatura ambiente con una base tal como etóxido de potasio etanólico durante 2-5 horas y se separan los compuestos volátiles. Se diluye el residuo con agua y se extrae con un disolvente orgánico. Los extractos reunidos se secan con agentes tales como MgSO₄ y Na₂SO₄, y se separan los compuestos volátiles. El producto (XLVIII) se puede usar seguidamente sin purificación adicional o se purifica por recristalización o por cromatografía sobre gel de sílice.

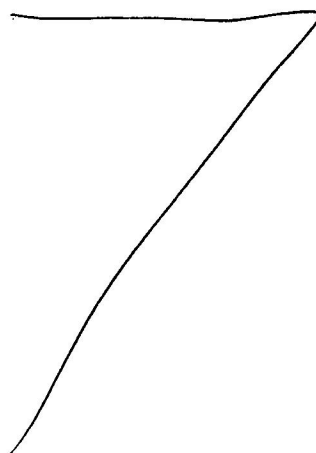
Esquema XII



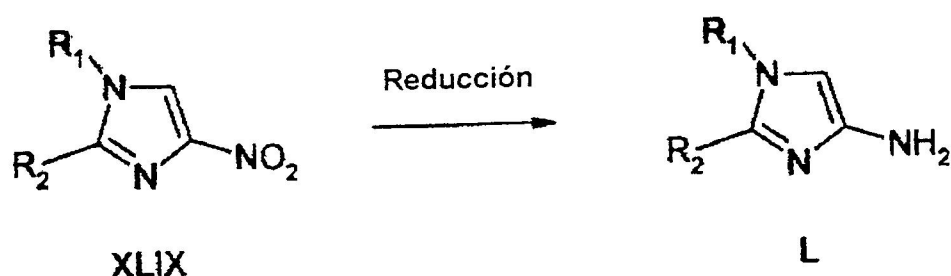
10

La preparación de los 4-aminoimidazoles disustituídos en 1,2 (L), por reducción del correspondiente compuesto nitro (XLIX), por ejemplo con hierro en ácido acético o por hidrogenación catalítica, se puede llevar a cabo como ha sido descrito por Al-Shaar et al., (*J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1992, 2779), y como se ilustra en el Esquema XIII.

15



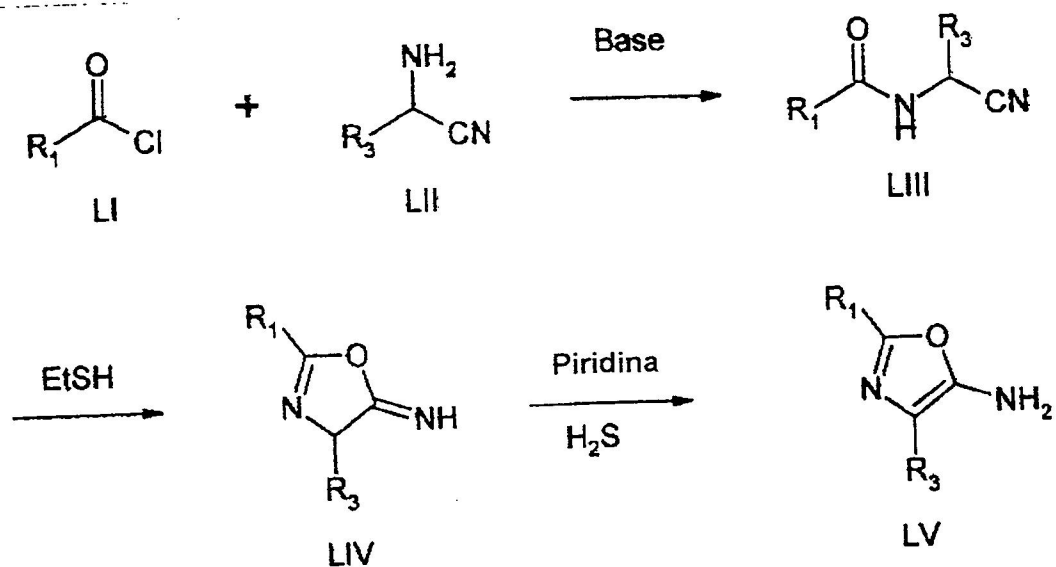
Esquema XIII



- Los 5-aminooxazoles disustituídos en 2,4 (LV), se pueden preparar de forma análoga al procedimiento descrito por Poupaert *et al.*, (*Synthesis*, 1972, 622), y como se ilustra en el Esquema XIV. Se añade el cloruro ácido LI a una mezcla fría de 2-aminonitrilo LII y una base tal como trietilamina en un disolvente aprótico, tal como THf, benceno, tolueno o éter. La temperatura preferida es 0°C. La mezcla se agita durante 12-24 horas y se lava con agua. Se separan los compuestos volátiles y el producto LIII se trata con etilmercaptano y cloruro de hidrógeno seco en cloruro de metileno seco durante 5-30 minutos. El hidrocloreuro de 5-imino-1,3-oxazol (LIV) sólido, se recoge por filtración, se disuelve en piridina seca y la solución se satura con sulfuro de hidrógeno durante 4 horas a 0°C. Se diluye la mezcla con un disolvente orgánico y se lava con agua y se seca. Por separación de los compuestos volátiles se obtiene el producto 5-amino-1,3-oxazol (LV) que se puede usar seguidamente sin purificación adicional o que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice.

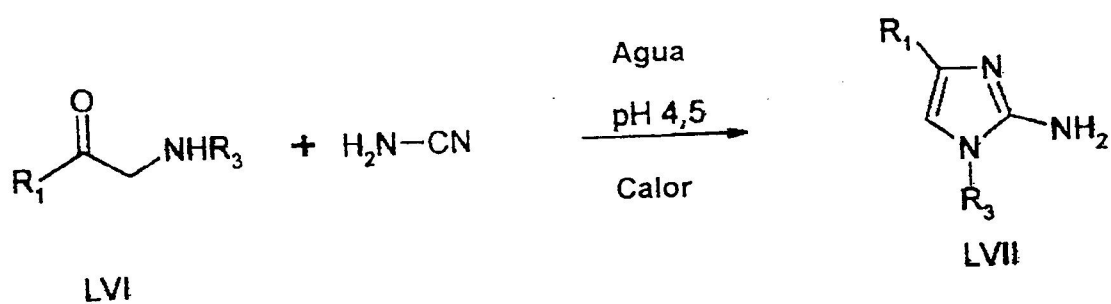
7

Esquema XIV



La síntesis de los 2-aminopirazoles disustituídos en 1,4, se puede realizar como se ilustra en el Esquema XV y se describe por Lancini *et al.* *J. Het. Chem.*, 1966, 3, 152. A una mezcla de aminocetona sustituida (LVI) y cianamida en agua y ácido acético, se añade hidróxido de sodio acuoso hasta alcanzar pH 4,5. Se calienta la mezcla a 50-90°C durante 1-5 horas, se enfría, y se alcaliniza con hidróxido de amonio. El producto LVII se recoge por filtración y se seca.

Esquema XV



10

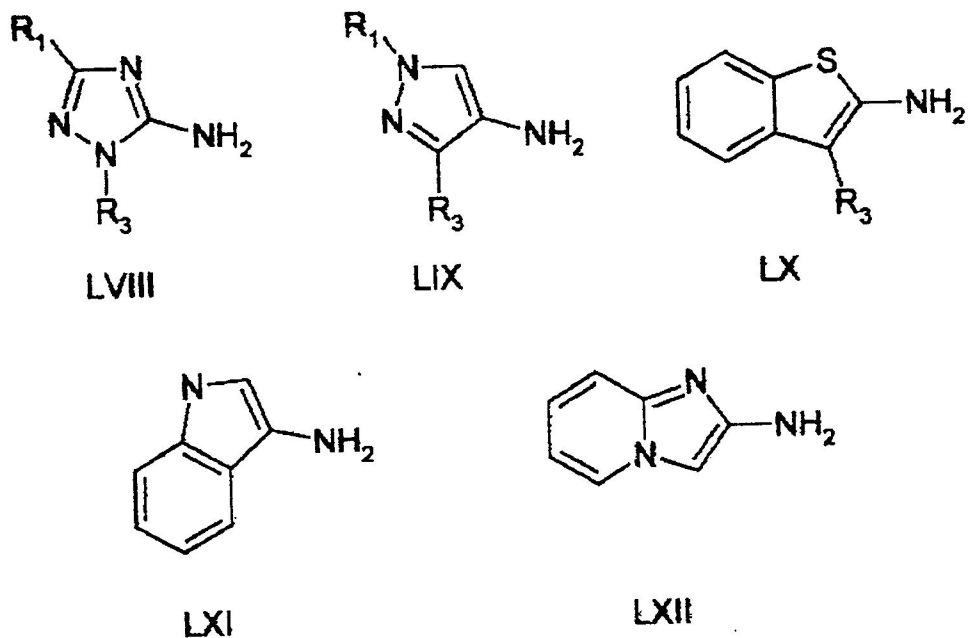
Como en los casos descritos antes, la síntesis de otros muchos aminoheterociclos útiles como intermedios, se puede llevar a cabo por métodos similares a los descritos en la bibliografía o conocidos por los expertos en la técnica. Varios ejemplos adicionales se ilustran en el Esquema XVI. Los 3-aminotriazoles disustituídos en 2,5 (LVIII) han sido descritos por Pleniewicz *et al.* (*Bull. Chem. Soc. Belg.* 1987, 96, 675). Los 4-aminopirazoles disustituídos en 1,3 (LIX) han sido descritos por Guameri *et al.*

15

(Gazz. Chim. Ital. 1968, 98, 569). Damany *et al.* (Tetrahedron, 1976, 32, 2421) describen un 2-amino-benzotiofeno sustituido en 3 (LX). Un 3-aminoindol (LXI) está descrito por Foresti *et al.*, (Gazz. Chim. Ital., 1975, 125, 151). Bristow *et al.* (J. Chem. Soc., 1954, 616) describen una imidazo[1,2-a]piridin-2-il-amina (LXII).

5

Esquema XVI



MÉTODOS DE USO TERAPÉUTICO

Los compuestos de la invención bloquean de forma efectiva la producción de las citoquinas inflamatorias por las células. La inhibición de la producción de citoquinas es un medio interesante para prevenir y tratar una variedad de trastornos asociados con el exceso de producción de citoquinas, por ejemplo, las enfermedades y condiciones patológicas que implican inflamación. Por tanto, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de tales condiciones. Estas comprenden las enfermedades inflamatorias crónicas, que incluyen pero no están limitadas a ellas, osteoartritis, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, enfermedad del injerto contra el huésped, lupus eritematoso sistémico y diabetes mellitus insulino-dependiente. Los compuestos de la invención se pueden usar también para tratar otros trastornos asociados con la actividad de elevados niveles de citoquinas proinflamatorias tales como las respuestas a diferentes agentes infecciosos y varias enfermedades de autoinmunidad tales como artritis reumatoide, síndrome del

shock tóxico, diabetes y enfermedades inflamatorias del intestino no relacionadas con las listadas anteriormente, como se ha discutido en los antecedentes de la invención.

En adición, los compuestos de la invención por ser inhibidores de la producción de citoquinas, se espera que bloqueen la expresión de la ciclooxigenasa (COX-2) inducible. Se ha demostrado que la expresión de la COX-2, se incrementa por las citoquinas y se cree que la isoforma de la ciclooxigenasa es la responsable de la inflamación (M.K. O'Banion *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1992, 89, 4888). Por tanto, se puede esperar que los presentes nuevos compuestos tengan eficacia frente a aquellos trastornos que actualmente se tratan con inhibidores de COX, tales como los familiares NSAID. Estos trastornos incluyen el dolor agudo y crónico así como los síntomas de inflamación y enfermedad cardiovascular.

Como se ha discutido en los antecedentes de la invención, la IL-8 juega un papel en la afluencia de los neutrófilos en los sitios de inflamación o lesión. Por tanto, en otro aspecto adicional de la invención, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas predominantemente por los neutrófilos tales como el ictus y el infarto de miocardio, solos o siguiendo a una terapia trombolítica, lesiones térmicas, síndrome de distrés respiratorio del adulto (ARDS), múltiples lesiones orgánicas secundarias a traumas, glomerulonefritis aguda, dermatosis con componentes de inflamación aguda, meningitis purulenta aguda u otros trastornos del sistema nervioso central, hemodiálisis, leucoféresis, síndromes asociados con la transfusión de granulocitos, y enterocolitis necrosante.

Para uso terapéutico, los compuestos de la invención se pueden administrar en cualquier forma de dosificación convencional de cualquier manera convencional. Las vías de administración incluyen las vías intravenosa, intramuscular, subcutánea, intra-sinovial, de infusión, sublingual, oral, tópica o de inhalación, pero no están limitadas a ellas. Los modos preferidos de administración son oral o intravenoso.

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o en combinación con adyuvantes que mejoran la estabilidad de los inhibidores, facilitan la administración de las composiciones farmacéuticas que los contienen en ciertas realizaciones, proporcionan mejor disolución o dispersión, aumentan la actividad de inhibición, proporcionan terapia adjunta, y similares, incluyendo otros ingredientes activos. De forma ventajosa, tales terapias de combinación utilizan dosis más bajas que los agentes terapéuticos convencionales, evitando de este modo una posible toxicidad y efectos colaterales adversos que aparecen cuando estos agentes se usan como monoterapia. Los compuestos de la invención se pueden combinar físicamente, con los agentes

terapéuticos convencionales u otros adyuvantes en una única composición farmacéutica. De forma ventajosa, los compuestos se pueden administrar entonces juntos en una única forma de dosificación. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden tales combinaciones de compuestos contienen al menos aproximadamente 5%, pero más preferiblemente al menos aproximadamente 20%, de un compuesto de la fórmula (I) (p/p) o de una combinación de ellos. El porcentaje óptimo (p/p) de un compuesto de la fórmula (I) puede variar y está dentro del alcance de los expertos en la técnica. Alternativamente, se pueden administrar los compuestos separadamente (ya sea seriadamente o en paralelo). La dosificación separada permite mayor flexibilidad del régimen de dosificación.

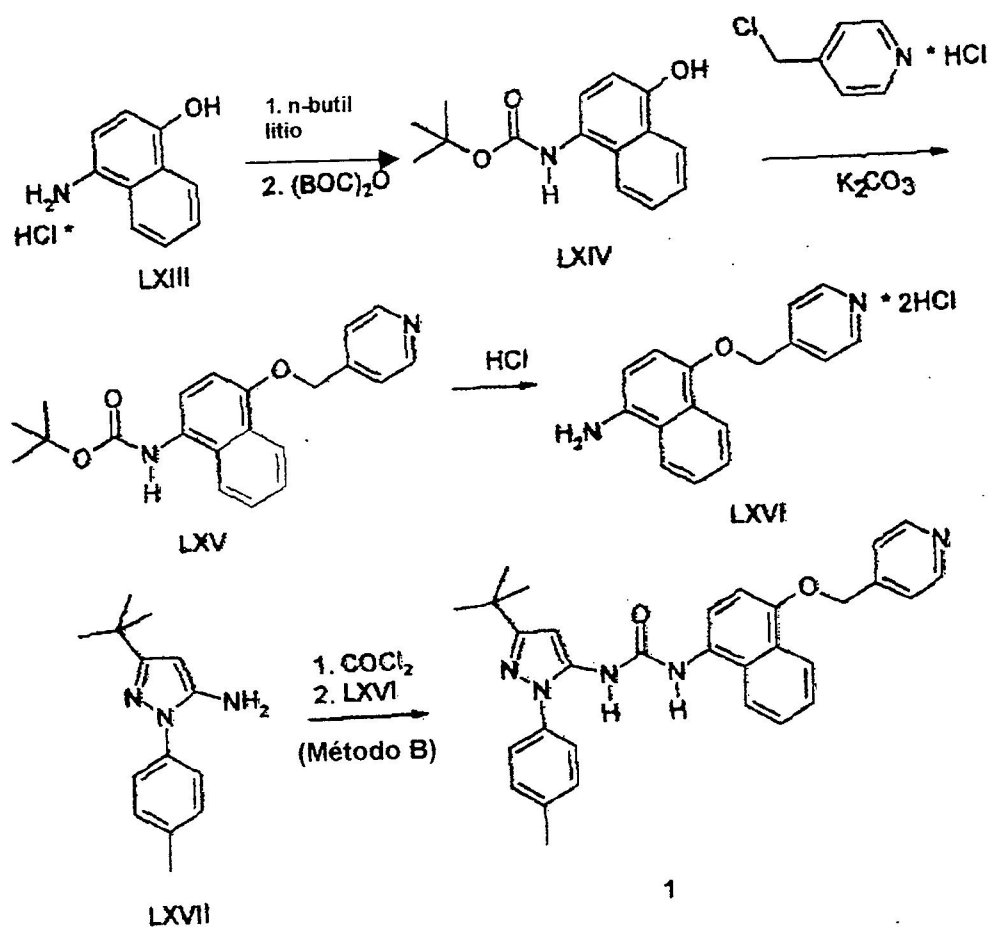
Como se ha mencionado antes. Las formas de dosificación de los compuestos de esta invención incluyen excipientes y adyuvantes farmacéuticamente aceptables, conocidos por las personas con experiencia normal en la técnica. Estos excipientes y adyuvantes incluyen, por ejemplo, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, sustancias tampones, agua, sales o electrolitos y sustancias con base de celulosa. Las formas de dosificación preferidas incluyen, comprimidos, cápsulas, comprimidos en forma de cápsulas, líquidos, soluciones, suspensiones, emulsiones, pastillas para chupar, jarabes, polvo para reconstitución, gránulos, supositorios y parches transdérmicos. Los métodos para preparar tales formas de dosificación son conocidos (véase por ejemplo, H.C. Ansel y N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th ed., Lea and Febiger (1990)). Los niveles y requerimientos de dosificación son bien conocidos en la técnica y pueden ser seleccionados por las personas con experiencia normal en la técnica, a partir de los métodos y técnicas disponibles, adecuados para un particular paciente. En algunas realizaciones, el intervalo de los niveles de dosificación es de aproximadamente 10-1000 mg/dosis para un paciente de 70 kg. Aunque puede ser suficiente una dosis por día, se pueden dar hasta 5 dosis por día. Para dosis orales, se pueden requerir hasta 2000 mg/día. Como puede ser apreciado por los expertos, se pueden requerir dosis más altas o más bajas dependiendo de factores particulares. Por ejemplo, la dosificación específica y los regímenes de tratamiento dependerán de factores tales como el perfil general de salud del paciente, la gravedad y la evolución del trastorno del paciente o su disposición y el juicio del médico responsable del tratamiento.

EJEMPLOS DE SÍNTESIS

EJEMPLO 1

1-[5-*terc*-Butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-
urea:

5



Una mezcla de hidrocloreuro de 4-metilfenil-hidrazina (10,0 g) y 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (8,67 g) en 150 ml de etanol y 7 ml de HCl concentrado, se calentó a
10 reflujo durante toda la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se alcalinizó hasta pH
12 con un álcali y se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos reunidos se
lavarón con salmuera y se secaron (MgSO₄). Por separación de los compuestos volátiles
en vacío, se obtuvo un residuo que se trituro con éter de petróleo caliente (100 ml)
y proporcionó 12,5 g del compuesto LXVII.

15 A una mezcla de hidrocloreuro de 4-amino-1-naftol (LXIII) (172,1 g) en 750 ml de
THF anhidro a -78°C, se añadió gota a gota durante 60 minutos *n*-butil-litio (490 ml de

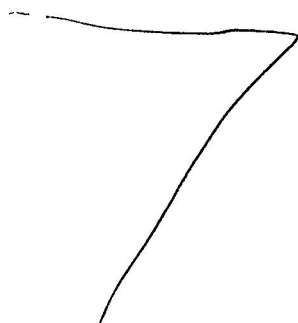
una solución 1,60 M en hexano). Una vez que la adición fue completa, se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente, y después se enfrió a -78°C , y se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo $((\text{BOC})_2\text{O}$, 192 g) en 200 ml de THF durante 20 minutos. Se dejó que la mezcla se calentara lentamente a temperatura ambiente, y se agitó durante 3 horas y se separaron la mayor parte de los compuestos volátiles en vacío. Se diluyó el residuo con acetato de etilo (1 litro) y se lavó con agua (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml) y se filtró a través de celita y se secó (MgSO_4). Por separación de los compuestos volátiles en vacío, se obtuvo el compuesto LXIV (226,1 g).

Una mezcla del compuesto LXIV (0,397 g), hidrocloreto de 4-clorometilpiridina (0,237 g) y carbonato de potasio (0,996 g en polvo) en 10 ml de acetonitrilo, se calentó a 80°C durante 6 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con agua y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera y se secó (MgSO_4). Por separación de los compuestos volátiles en vacío, y purificación del residuo por cromatografía rápida usando acetato de etilo como eluyente, se obtuvieron 0,277 g del compuesto LXV. Una mezcla del compuesto LXV (0,26 g) y HCl (0,6 ml de HCl 4 M en dioxano) en 5 ml de dioxano, se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Por separación de los compuestos volátiles en vacío, se obtuvo el compuesto LXVI.

Como se ha indicado en el Método B (Esquema I), una mezcla del compuesto LXVII (0,076 g) y fosgeno (0,68 ml de una solución 1,93 M en tolueno), en 10 ml de cloruro de metileno y 10 ml de bicarbonato de sodio saturado, se agitó rápidamente durante 15 minutos a $0-5^{\circ}\text{C}$ y se secó la capa orgánica (MgSO_4). Por separación de los compuestos volátiles en vacío, se obtuvo un residuo que se añadió a una mezcla de la sal dihidrocloruro anterior (0,104 g) y N,N-di-*iso*-propiletilamina (0,32 ml) en 5 ml de THF anhidro. La mezcla se agitó durante toda la noche y se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó (MgSO_4). Por separación de los compuestos volátiles en vacío, y purificación del residuo por cromatografía rápida usando acetato de etilo como eluyente, y recristalización del sólido con agua y etanol, se obtuvo el compuesto 1, punto de fusión $132-133^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 2

1-[5-*terc*-Butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)propin-1-il)-naftalen-1-il]-urea:

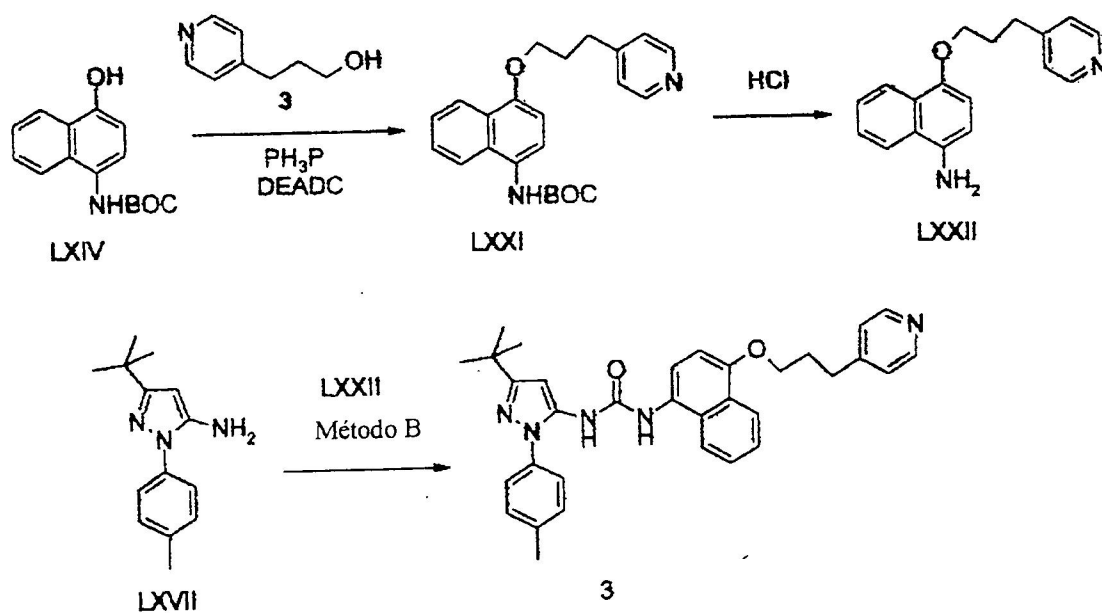


acuerdo con el Método B (Esquema I y Ejemplo 1). El producto se purificó por trituración con heptano caliente para obtener el compuesto LXX, punto de fusión 193-194°C (1,75 g, 3,67 mmol, 97% de rendimiento).

Una mezcla del compuesto LXX (970 mg, 2,03 mmol), y del compuesto LXIX (1,31 g, 3,05 mmol) y BHT (50 mg) en 50 ml de tolueno, a reflujo bajo atmósfera inerte, se trató con tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (350 mg, 0,305 mmol). La mezcla de reacción cambió lentamente su color a negro. Después de 40 minutos, se paró el calentamiento y cuando la mezcla de reacción se hubo enfriado a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa 5 M de KF (~ 75 ml). Se agitó vigorosamente la mezcla durante 6 horas, después se extrajo el producto con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄), se filtraron y se separaron todos los compuestos volátiles en vacío. Por cromatografía en columna, usando como eluyente 25% de acetato de etilo en hexano, seguida por recristalización en acetato de etilo/ hexano, caliente, se obtuvieron 780 mg del compuesto 2, punto de fusión 159-160°C (1,45 mmol, 72% de rendimiento).

EJEMPLO 3

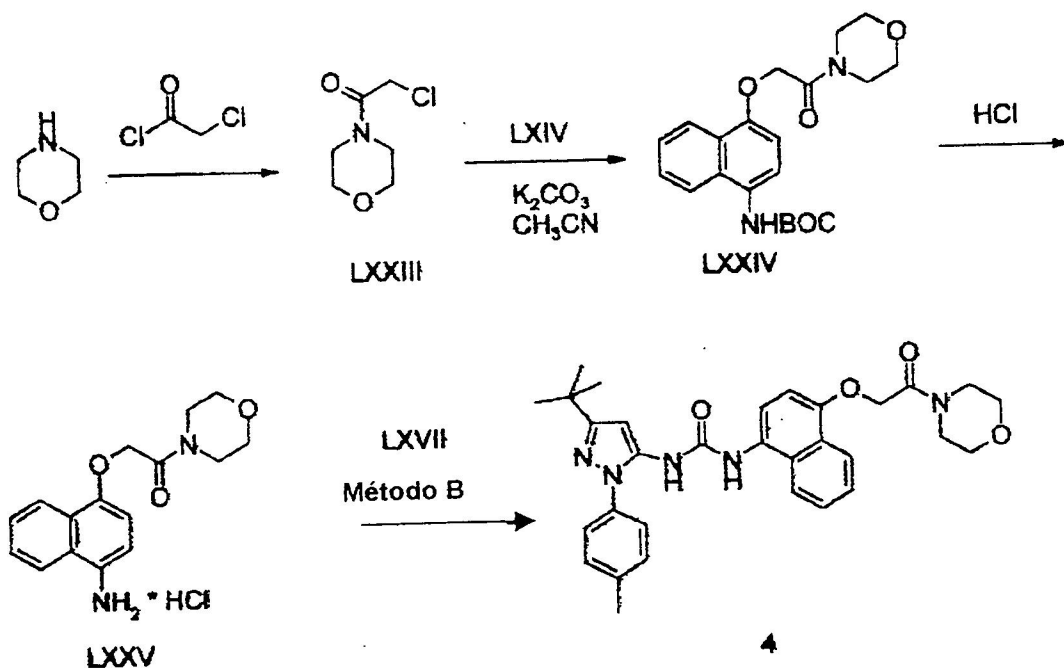
1-[5-*terc*-Butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-piridin-4-il-propoxi)naftalen-1-il]-urea (3):



A una mezcla de compuesto LXIV (Ejemplo 1) (0,51 g), 4-piridinil-1-propanol (0,76 ml), y trifenilfosfina (1,5 g) en 10 ml de THF anhidro, se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (DEADC; 0,90 ml). Después de agitar durante toda la noche, se separaron los compuestos volátiles en vacío. La purificación del residuo por cromatografía rápida usando como eluyente 25% de hexano en acetato de etilo, y la concentración en vacío de las fracciones ricas en producto, proporcionaron el éter LXXI. Una mezcla del producto LXXI (0,74 g) y HCl (5 ml, 4,0 M en dioxano) en 10 ml de dioxano anhidro, se agitó durante toda la noche. La recogida del precipitado por filtración en vacío proporcionó el compuesto LXXII. El compuesto LXXVII (Ejemplo 1) (0,23 g), NaHCO_3 saturado (15 ml), diclorometano (15 ml), fosgeno (2,1 ml, 1,93 M en tolueno) y el compuesto LXXII (0,32 g), se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método B (Esquema I y Ejemplo 1). La purificación del residuo por cromatografía rápida usando como eluyente 25% de hexano en acetato de etilo, y la concentración en vacío de las fracciones ricas en producto, seguidas de la recrystalización en acetato de etilo/metanol proporcionaron la urea 3, punto de fusión 205-207°C.

EJEMPLO 4

1-[5-*terc*-Butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il)-2-oxoetoxi)naftalen-1-il]-urea (4):



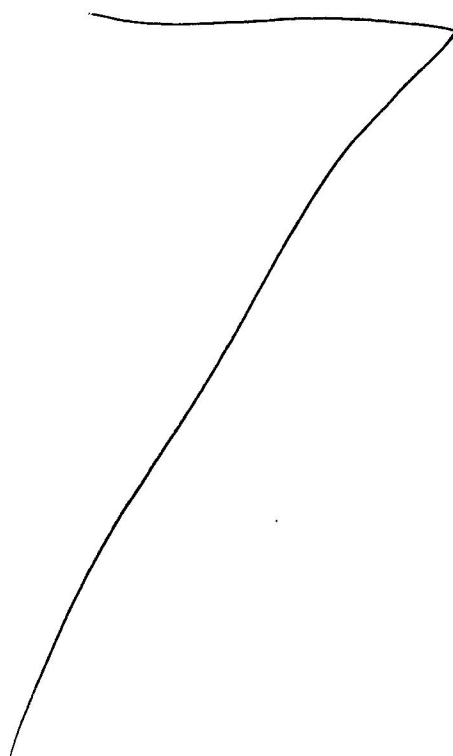
20

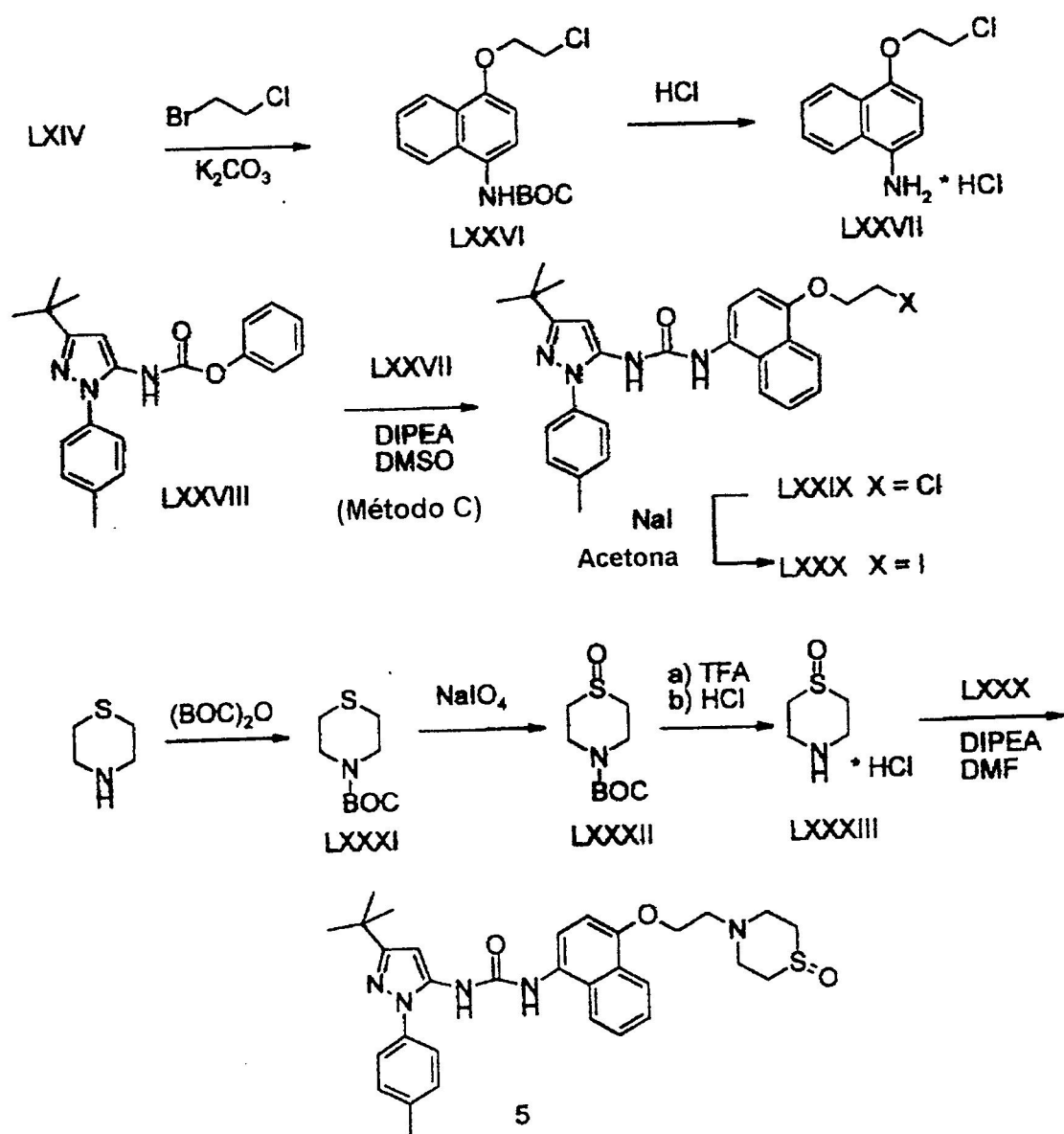
A una solución de morfolina (0,55 ml) en 5 ml de éter anhidro a 0°C, se añadió cloruro de cloroacetilo. La recogida del precipitado por filtración en vacío proporcionó

la amida LXXIII. Una mezcla del compuesto LXIV (Ejemplo 1) (0,44 g), compuesto LXXIII (0,30 g) y carbonato de potasio en polvo (0,70 g) en 10 ml de acetonitrilo, se calentó a 80°C durante 3,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó (MgSO₄) y se separaron los compuestos volátiles en vacío. La purificación del residuo por cromatografía rápida usando como eluyente 20% de acetato de etilo en hexano, y la concentración en vacío de las fracciones ricas en producto, proporcionaron el éter LXXIV. Una mezcla del producto LXXIV (0,26 g) y HCl (0,7 ml, 4,0 M en dioxano) en 4 ml de dioxano anhidro, se agitó durante toda la noche. La recogida del precipitado por filtración en vacío proporcionó el compuesto LXXV. El compuesto LXVII (Ejemplo 1) (0,13 g), y el compuesto LXXV se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método B (Esquema I y Ejemplo 1). La trituración del residuo en metanol /agua, caliente, seguida de la recogida del sólido por filtración en vacío proporcionó la urea 4, punto de fusión 240-241°C.

EJEMPLO 5

1-[5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(1-oxotiomorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea (5):





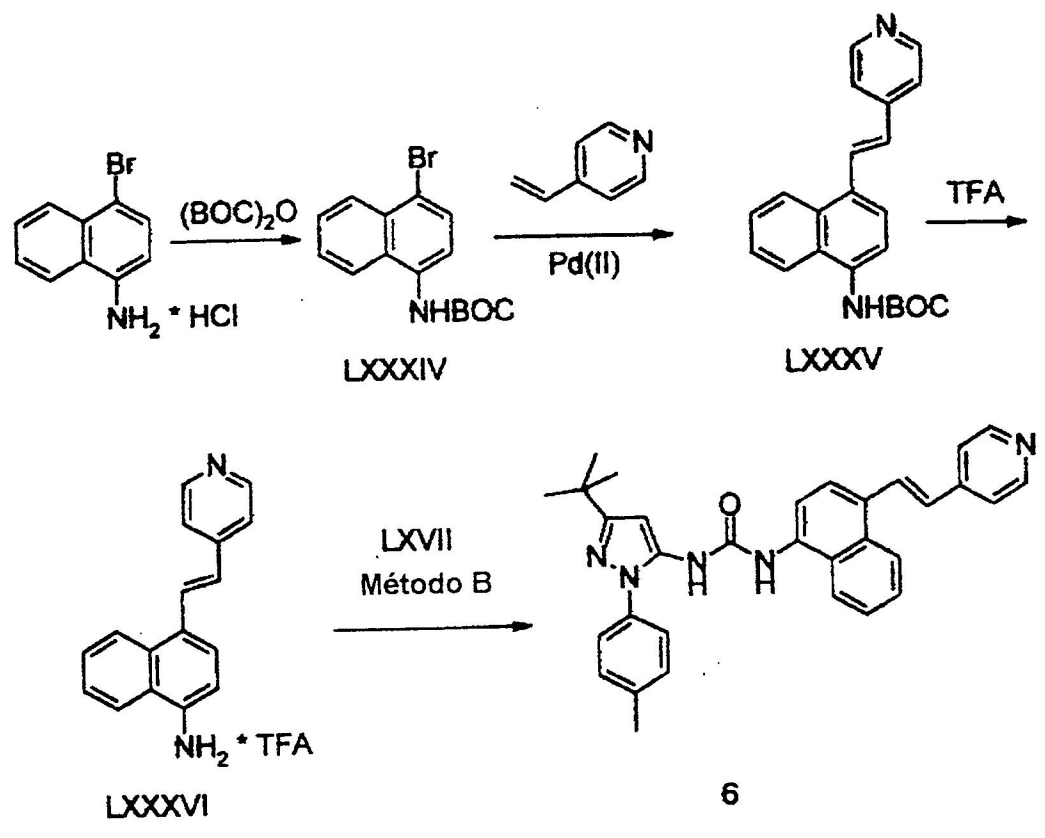
Una suspensión del compuesto LXIV (Ejemplo 1) (5,0 g), carbonato de potasio en polvo (13,3 g) y 1-bromo-2-cloroetano (5,5 g) en 100 ml de acetonitrilo, se calentó a 80°C durante toda la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se sometió a reparto entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se separaron los compuestos volátiles en vacío. La purificación del residuo por cromatografía rápida usando como eluyente 25% de acetato de etilo en hexano, y la concentración en vacío de las fracciones ricas en producto, proporcionaron el éter LXXVI. Una mezcla del producto LXVI (2,0 g) y HCl (15 ml, 4,0 M en dioxano) en 10 ml de dioxano anhidro, se agitó durante toda la noche. Se añadió éter y se recogió el precipitado por filtración en vacío para obtener el compuesto LXXVII. Como se indica en

el Método C (Esquema 1) una solución de LXXVII (1,6 g), carbamato de fenilo LXXVIII, preparado a partir del LXVII, cloroformiato de fenilo (1,05 equivalentes), piridina (3 equivalentes), en THF (2,3 g) y diisopropiletilamina (3,1 g) en 10 ml de DMSO anhidro, se agitó durante una hora y se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, NaHCO_3 al 50%, salmuera, se secó (MgSO_4) y los compuestos volátiles se separaron en vacío. La purificación del residuo por cromatografía rápida usando como eluyente 33% de acetato de etilo en hexano, la concentración en vacío de las fracciones ricas en producto, seguida por trituración con 33% de acetato de etilo en hexano, proporcionaron el compuesto LXXIX. Una mezcla del compuesto LXXIX (1,6 g) y yoduro de sodio (5,0 g) en 10 ml de acetona, se calentó a reflujo durante 4 días, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y los compuestos volátiles se separaron en vacío, para dar el compuesto LXXX.

A una solución de tiomorfolina (0,50 g) en 25 ml de diclorometano, se añadió di-*terc*-butildicarbonato. Se agitó la mezcla durante 18 horas y se separaron los compuestos volátiles en vacío. La recristalización del residuo en hexano proporcionó el compuesto LXXXI. A una solución del compuesto LXXXI (0,40 g) en 8 ml de etanol a 0°C , se añadió peryodato de sodio. Se agitó la mezcla a 0°C durante una hora, se enfrió a temperatura ambiente, y se agitó durante cinco días. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y los compuestos volátiles se separaron en vacío. La trituración del residuo con hexano proporcionó el sulfóxido LXXXIII. A una solución del compuesto LXXXIII (0,15 g) en 5 ml de diclorometano, se añadió ácido trifluoroacético (TFA, 0,52 ml). Se agitó la mezcla durante 5 horas, y se separaron los compuestos volátiles en vacío. Se disolvió el residuo en metanol y se añadió HCl (4,0 M en dioxano). Se separaron los compuestos volátiles en vacío para obtener el sulfóxido LXXXIII. Una mezcla de LXXXIII (0,05 g), LXXX (0,19 g), DIPEA (0,06 ml) en 2,5 ml de DMF se agitó durante toda la noche. La mezcla se sometió a reparto entre acetato de etilo y agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y los compuestos volátiles se separaron en vacío. La purificación del residuo por cromatografía rápida usando como eluyente 9% de metanol en acetato de etilo, y la concentración en vacío de las fracciones ricas en producto, proporcionaron la urea 5, punto de fusión $205-207^\circ\text{C}$.

EJEMPLO 6

1-[5-*terc*-Butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etenil)naftalen-1-il]-urea
(6):

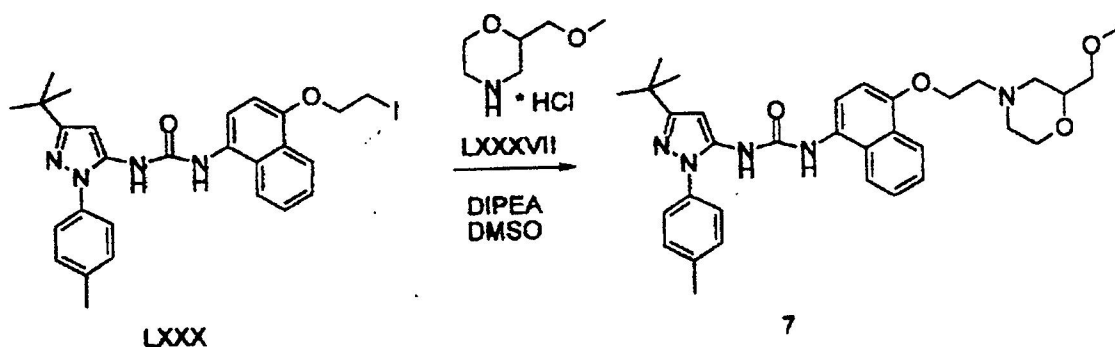


5 Una mezcla de 4-bromoaminonaftaleno (5,0 g) y di-*terc*-butildicarbonato (5,9 g)
en 100 ml de tolueno, se calentó a 70°C durante 15 horas, se enfrió a temperatura
ambiente, y se separaron los compuestos volátiles en vacío. El residuo se disolvió en
acetato de etilo, se lavó con HCl 0,1M y salmuera, se secó (MgSO_4) y se separaron los
compuestos volátiles en vacío. La recristalización del residuo en éter de petróleo ca-
10 liente dio el compuesto LXXXIV. Se añadió 4-vinilpiridina (0,86 ml) a una suspensión
del compuesto LXXXIV (2,0 g) en 5 ml de trietilamina, seguida de acetato de paladio(II)
(0,014 g) y tri-*orto*-tolilfosfina (0,038 g). La mezcla se calentó a 110°C durante cuatro
horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con agua y acetato de etilo. La
capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se separaron los compuestos
15 volátiles en vacío. La purificación del residuo por cromatografía rápida usando como
eluyente 50% de acetato de etilo en hexano, y la concentración en vacío de las frac-
ciones ricas en producto, proporcionaron el naftaleno LXXXV. Una solución de LXXXV

(0,34 g) en 10 ml de TFA se agitó durante una hora, y se separaron los compuestos volátiles en vacío para dar el compuesto LXXXVI. Los compuestos LXXXVI y LXVII (Ejemplo 1) se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método B para proporcionar la urea 6, punto de fusión 203°C (con descomposición).

EJEMPLO 7

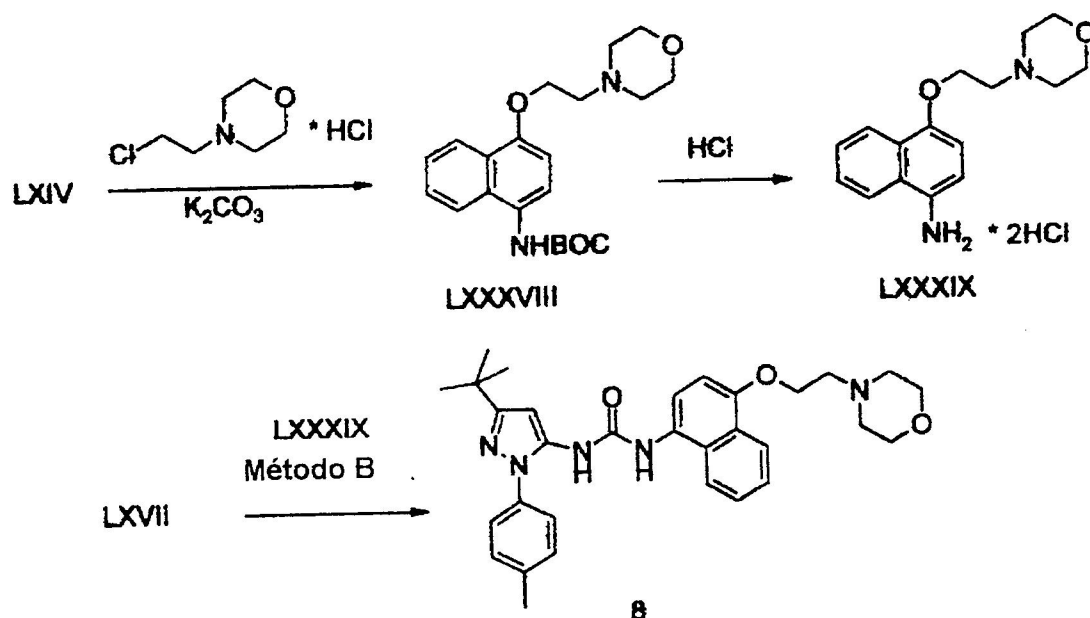
1-[5-*terc*-Butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-(metoximetil)morfolin-4-il)etoxi)-naftalen-1-il]-urea (7):



Una mezcla de LXXXVII (preparado por el método de Y. Jinbo *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1994, 37, 2791) (0,044 g), LXXX (véase el Ejemplo 5) (0,15 g) y DIPEA (0,068 ml), se agitó durante toda la noche, se diluyó con éter y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se separaron los compuestos volátiles en vacío. La purificación del residuo por cromatografía rápida usando como eluyente un gradiente de 1-4% de metanol en acetato de etilo, y la concentración en vacío de las fracciones ricas en producto, proporcionaron la urea 7, punto de fusión 85-90°C.

EJEMPLO 8

1-[5-*terc*-Butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea
(8):



5

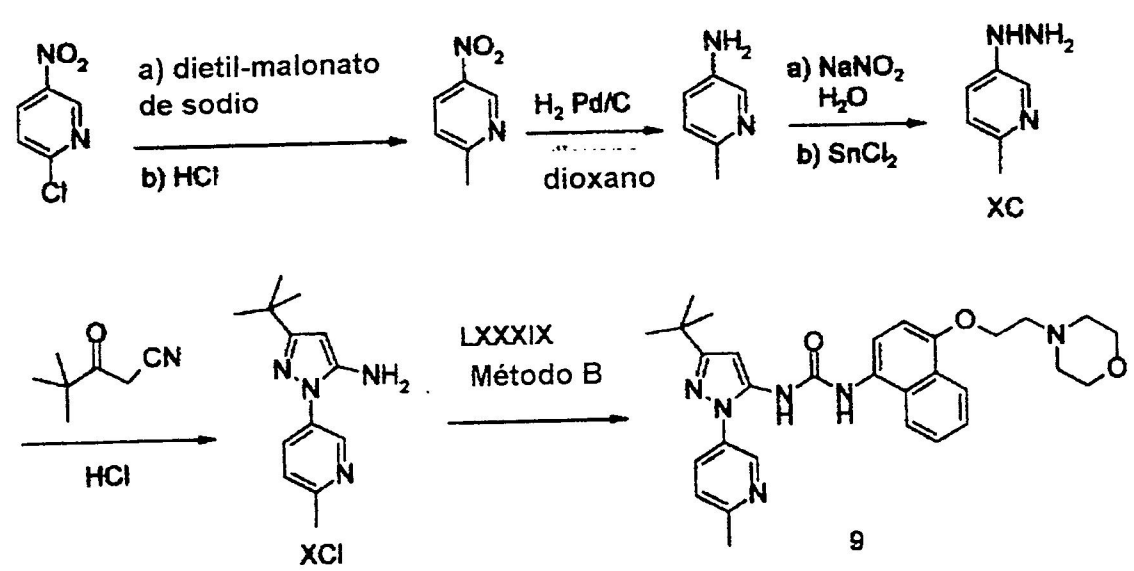
Una mezcla del compuesto LXIV (Ejemplo 1) (0,464 g), hidrocloreuro de 4-(2-cloroetil)morfolina (0,3435 g) y carbonato de potasio en polvo (0,93 g), se calentó en acetonitrilo (15 ml) a 80°C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo y agua. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se separaron los compuestos volátiles en vacío. Por purificación del residuo por cromatografía rápida usando 12% de hexano en acetato de etilo como eluyente, y por concentración en vacío de las fracciones ricas en producto, se obtuvo el compuesto LXXXVIII. Una solución de LXXXVIII (0,511 g) y HCl (1 ml de HCl 4 M en dioxano) en 5 ml de dioxano, se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Por separación de los compuestos volátiles en vacío, se obtuvo el producto LXXXIX, que se hizo reaccionar con LXVII (Ejemplo 1) de acuerdo con el Método B para proporcionar la urea 8, punto de fusión 142-143°C.

10

15

EJEMPLO 9

1-[5-*terc*-Butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il--etoxi)naftalen-1-il]-urea (9):



5 Una suspensión de malonato de dietilo (42 ml) y sodio (4,71 g) se calentó lentamente a 90°C y se agitó a 90°C durante 2 horas, y a 120°C durante 30 minutos antes de ser enfriada a temperatura ambiente. Se añadieron tolueno (200 ml) y 2-cloro-5-nitropiridina (25,0 g) y se calentó la mezcla a 110°C durante 1,5 horas, y a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de separación de los compuestos volátiles en vacío, se añadió HCl 6 N (200 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 4 horas, y se enfrió a temperatura ambiente. Se neutralizó la solución con carbonato de sodio sólido, se extrajo con acetato de etilo (6 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio sólido, y se concentró hasta un sólido oscuro. Este material se purificó por cromatografía rápida usando 20% de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente. La concentración en vacío de las fracciones ricas en producto, dió 2-metil-5-nitropiridina. Una mezcla de 2-metil-5-nitropiridina (13,0 g) y Pd al 10% sobre carbono activado (0,1 g) en 1,4-dioxano (150 ml) se hidrogenó a 35150 kg/m² durante 24 horas y se filtró sobre celita. Por separación de los compuestos volátiles en vacío, se obtuvo 2-metil-5-aminopiridina. Una solución de este compuesto (9,90 g) se disolvió en HCl 6 N (100 ml), se enfrió a 0°C, y se agitó vigorosamente a lo largo de todo el procedimiento. Se

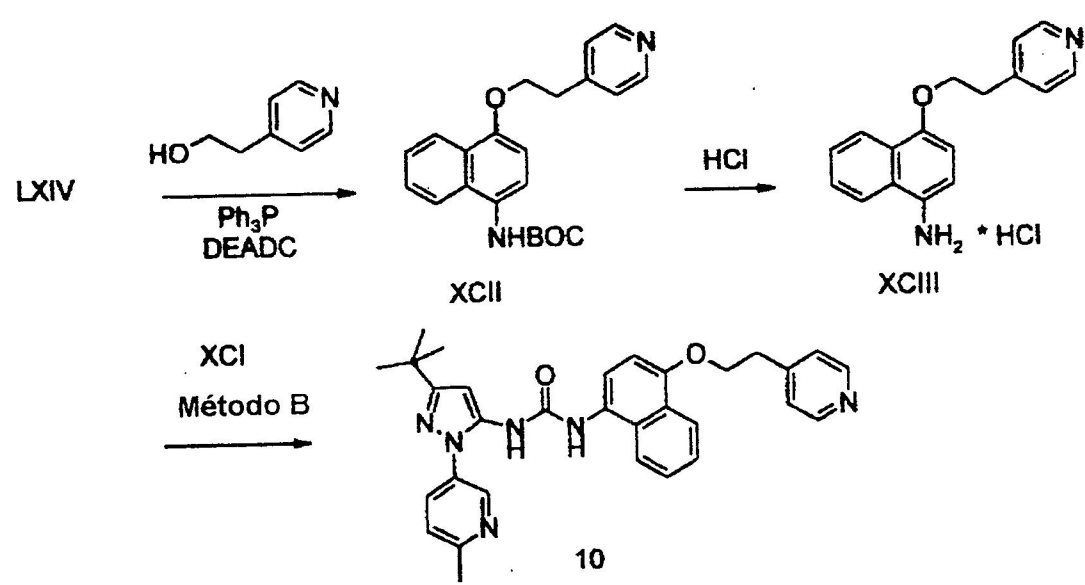
10

15

20

añadió nitrito de sodio (6,32 g) en agua (50 ml). Después de 30 minutos, se añadió cloruro de estaño(II) dihidratado (52,0 g) en HCl 6 N (100 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 horas. Se ajustó el pH a pH 14 con solución acuosa de hidróxido de potasio al 40% y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secaron (MgSO₄) y por separación de los compuestos volátiles en vacío, se obtuvo la hidrazina XC. Una solución de XC (8,0 g) y 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (10,0 g) en etanol (200 ml) y HCl 6 N (6 ml), se mantuvo a reflujo durante 17 horas, y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió hidrógenocarbonato de sodio sólido para neutralizar la solución. Se filtró la suspensión y por separación de los compuestos volátiles en vacío, se obtuvo un residuo que se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo como eluyente. La concentración en vacío de las fracciones ricas en producto, dió el compuesto XCI, que se hizo reaccionar con LXXXIX (Ejemplo 8) de acuerdo con el Método B para proporcionar la urea 9, punto de fusión 121-123°C.

EJEMPLO 10
1-[5-*terc*-Butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea (10):



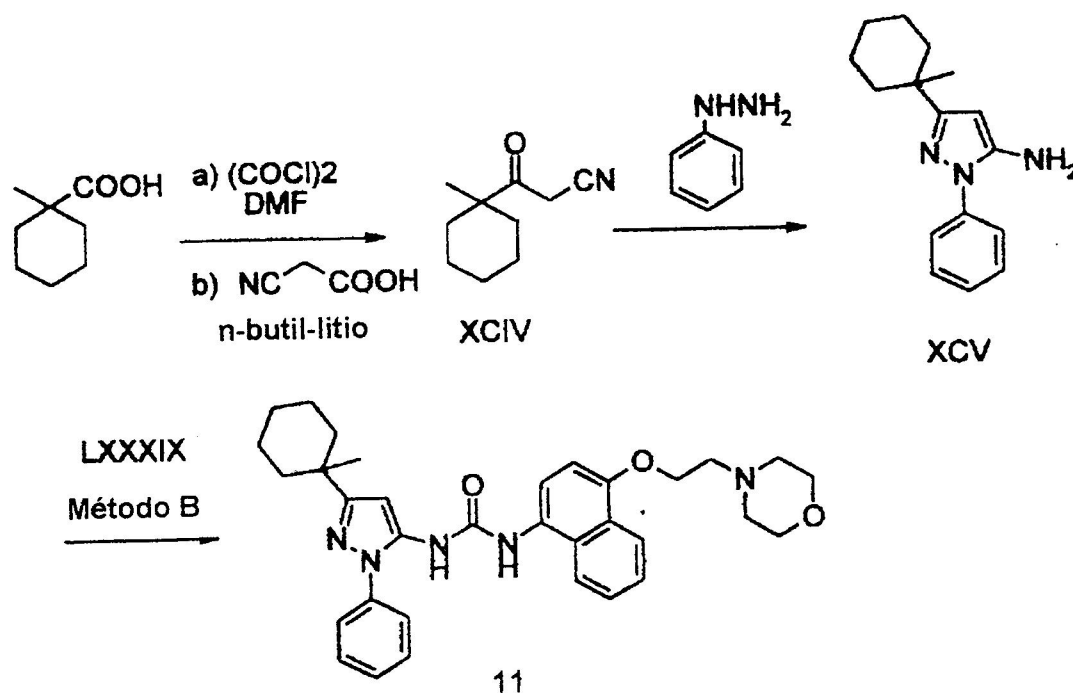
A una solución de LXIV (Ejemplo 1) (0,962 g), 2-(piridin-4-il)etanol (1,4 g) y tri-fenilfosfina (2,90 g) en THF (25 ml), se añadió gota a gota DEADC (1,8 ml). Se agitó la mezcla durante toda la noche y se separaron los compuestos volátiles en vacío. Por purificación del residuo por cromatografía rápida usando acetato de etilo como eluyente y por concentración en vacío de las fracciones ricas en producto, se obtuvo el

compuesto XCII. A una solución de XCII (1,4 g) en dioxano (15 ml) se añadió HCl (10 ml de una solución 4 M en dioxano). Se agitó la solución durante toda la noche y el producto XCIII se filtró y se secó. Este se hizo reaccionar con XCI (Ejemplo 9) de acuerdo con el Método B para proporcionar la urea 10, punto de fusión 189-190°C.

5

EJEMPLO 11

1-[5-(1-Metilciclohex-1-il)-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea (11):

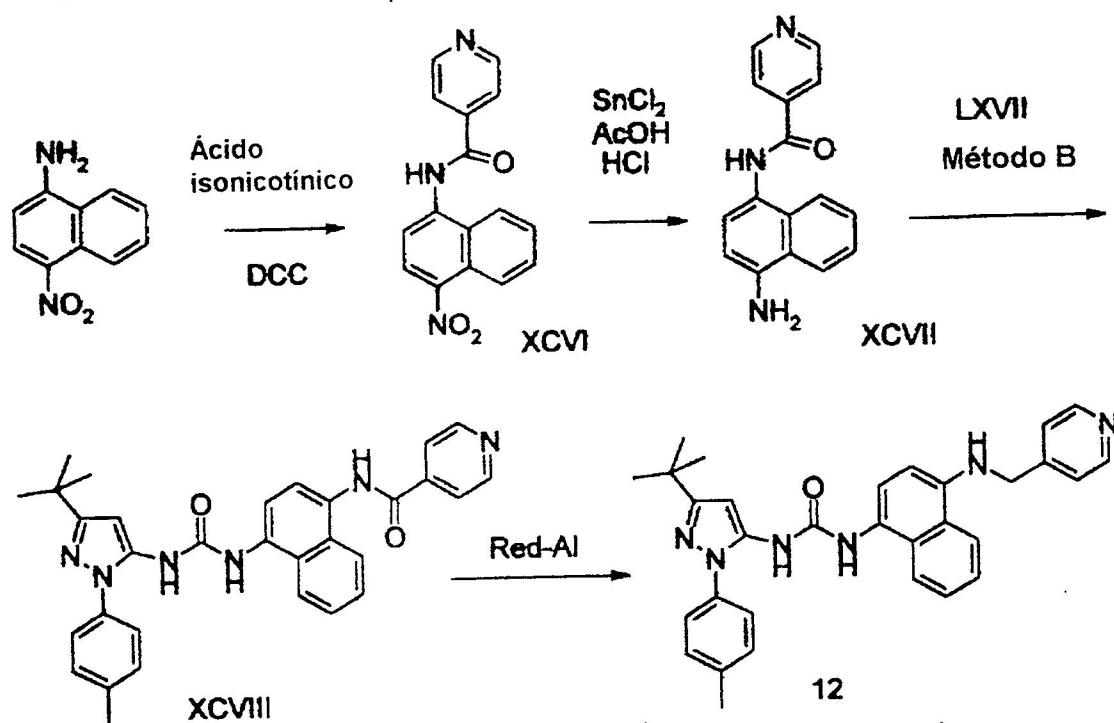


A una solución de ácido ciclohexano-1-metil-1-carboxílico (1,31 g), en 5 ml de
 10 cloruro de metileno, se añadió solución de cloruro de oxalilo (5,5 ml de una solución
 2,0 M en cloruro de metileno), y una gota de DMF anhidra. Se mantuvo la mezcla a
 reflujo durante 3 horas bajo atmósfera inerte y se enfrió a temperatura ambiente. El
 ácido cianoacético (1,57 g) en acetato de etilo, se secó (MgSO_4) y se separaron los
 compuestos volátiles en vacío. El residuo y la 2,2-bipiridina (~10 mg) en THF anhidro
 15 (70 ml) se enfriaron a -70°C y se trataron con *n*-BuLi (2,5 M en hexano) lentamente,
 mientras se dejó que la mezcla de reacción alcanzara 0°C . Cuando persiste el color
 rojo a 0°C (esto es después de 15,0 ml de solución de *n*-BuLi), la solución se enfrió de
 nuevo a -70°C y la solución de cloruro ácido anterior (9,21 mmol) se añadió por medio
 de una jeringa en una porción. Se calentó la mezcla a temperatura ambiente, se agitó
 20 durante 0,5 horas, se vertió sobre HCl acuoso 1 N (200 ml) y se extrajo con cloroformo

(3 x 100 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera y se secaron (MgSO_4). Por separación de los compuestos volátiles en vacío se obtuvo un residuo que se purificó por cromatografía en columna usando hexano y acetato de etilo como eluyente. Por concentración en vacío de las fracciones ricas en producto, se obtuvo el compuesto XCIV. Una solución de XCIV (0,80 g) y fenilhidrazina (0,48 ml) en tolueno (5 ml) se calentó con separación azeotrópica del agua durante toda la noche y se separaron los compuestos volátiles en vacío. Por purificación del residuo por cromatografía rápida usando acetato de etilo y hexano como eluyente, y por concentración en vacío de las fracciones ricas en producto, se obtuvo el producto XCV, que se hizo reaccionar con LXXXIX (Ejemplo 8) de acuerdo con el Método B para proporcionar la urea 11, punto de fusión 147-149°C.

EJEMPLO 12

1-[5-*terc*-Butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piridin-4-il-metilamino)naftalen-1-il]-urea (12):

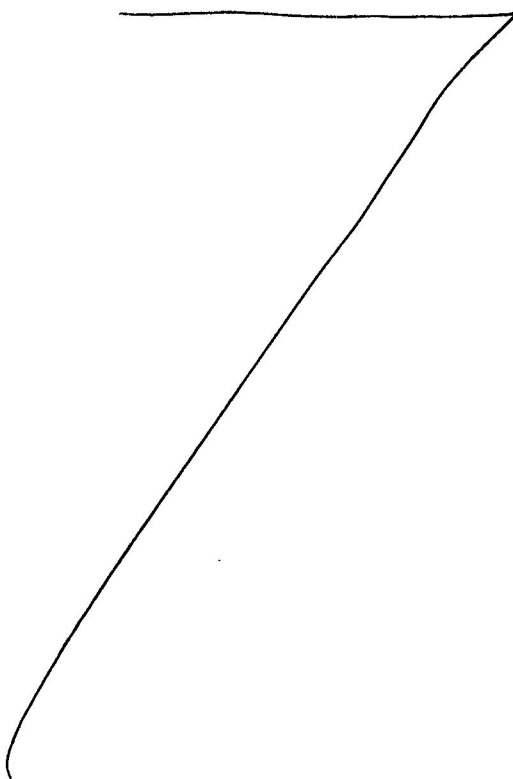


15

Se mezclaron juntos ácido isonicotínico (1,13 g) y DCC (2,5 g) en cloruro de metileno (80 ml), bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente. Después de 30 minutos se añadió a esta suspensión 4-nitro-1-naftilamina (1,70 g) así como una cantidad catalítica de DMAP (~50 mg). Después de 2 días se filtró la suspensión a través de Celita, se separaron los compuestos volátiles en vacío y se purificó el residuo por cro-

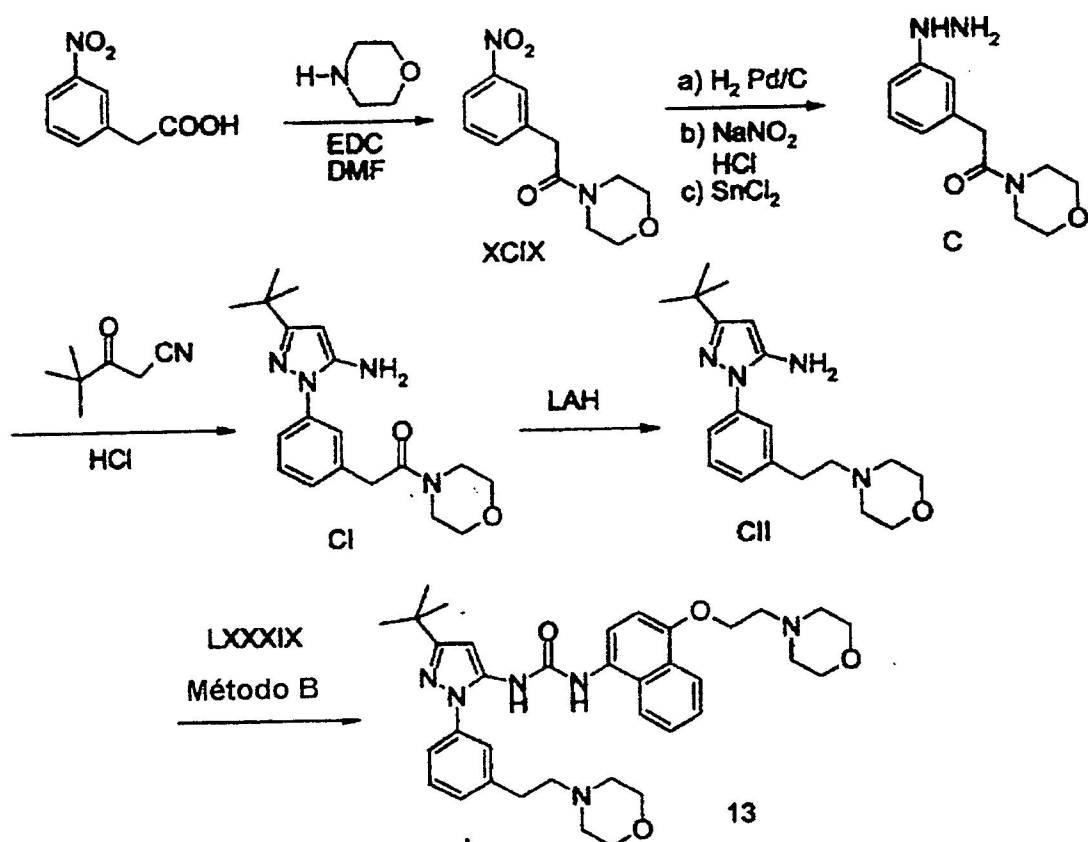
20

matografía en columna para obtener el compuesto XCVI. Una mezcla de XCVI (0,299 g) en ácido acético (6 ml) se trató a temperatura ambiente con una solución de cloruro de estaño (1,55 g) en 6 ml de HCl concentrado. Después de agitar durante 1,5 horas, se vertió la mezcla lentamente sobre solución acuosa de NaOH al 15% y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Por secado (MgSO_4), separación de los compuestos volátiles en vacío y purificación del residuo por cromatografía en columna usando 5% de metanol en acetato de etilo como eluyente, se obtuvo el compuesto XCVII, que se hizo reaccionar con LXVII (Ejemplo 1) de acuerdo con el Método B para proporcionar el compuesto XCVIII. A una suspensión de XCVIII (0,101 g) en THF anhidro (7 ml) a temperatura ambiente, se añadió gota a gota *Red-Al* (solución al 65% p/p en tolueno; 0,27 ml) bajo atmósfera inerte. Se mantuvo entonces la mezcla a reflujo durante 1 hora (color rojo oscuro), se enfrió, y se añadió metanol gota a gota hasta que dejó de observarse evolución de H_2 . Por separación de la mayor parte del disolvente en vacío se obtuvo un residuo que se purificó por cromatografía en columna usando hexano, 50% de acetato de etilo en hexano y finalmente acetato de etilo como eluyentes. Por concentración en vacío de las fracciones ricas en producto, se obtuvo el sólido 12, punto de fusión 174-177°C.



EJEMPLO 13

1-[5-*terc*-Butil-2-(3-(2-morfolin-4-il-etil)fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea (13):



5

Una mezcla de ácido 3-nitrofenilacético (5,02 g), morfolina (4,83 ml) y EDC (10,62 g) en 80 ml de DMF a temperatura ambiente, se agitó durante 6 horas, y se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y salmuera y se secaron (MgSO₄). Por separación de los compuestos volátiles en vacío se obtuvo el compuesto XCIX. Una mezcla de XCIX (6,7 g) y Pd al 10% sobre carbono (0,1 g) en acetato de etilo (100 ml) se hidrógeno a 35150 kg/m² durante 15 horas y se filtró sobre celita. Por separación de los compuestos volátiles en vacío se obtuvo una amina (5,7 g) que se disolvió en HCl 6 N (40 ml), se enfrió a 0°C, y se agitó vigorosamente. Se añadió nitrito de sodio (2,11 g) en agua (5 ml) gota a gota. Después de 30 minutos se añadió cloruro de estaño(II) dihidratado (52,0 g) en HCl 6 N (100 ml), por medio de un embudo de adición y la suspensión de reacción se agitó a 0°C durante 3 horas. Se ajustó el pH a pH 14 con solución acuosa de hidróxido de sodio al 40% y se extrajo la solución con acetato de etilo. Las capas orgánicas se

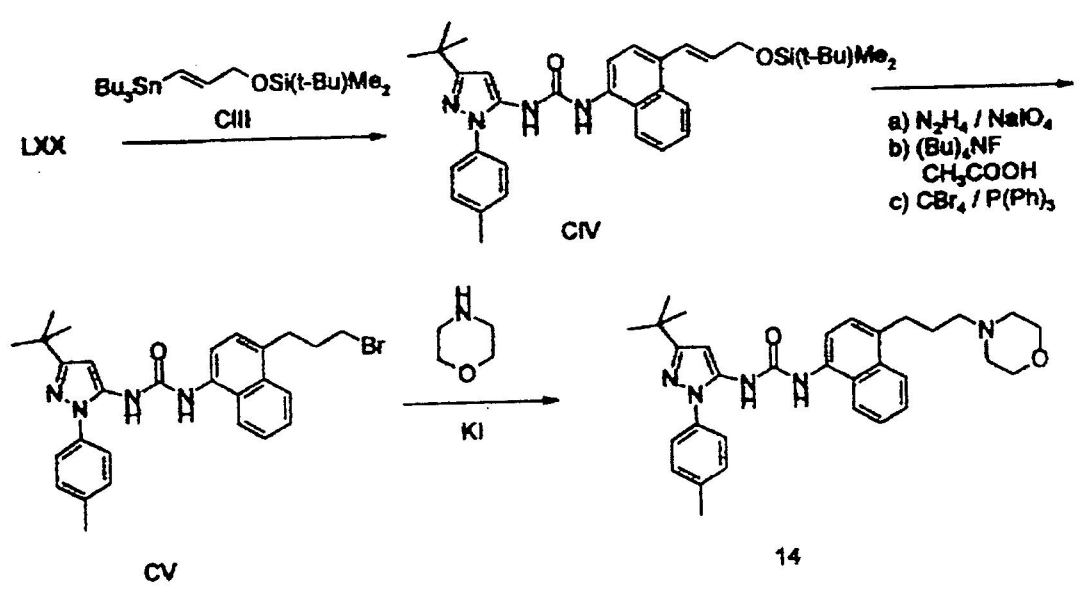
10

15

secaron (MgSO₄). Por separación de los compuestos volátiles en vacío, se obtuvo el compuesto C. Una solución de C (2 g) y 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (1,1 g) en etanol (80 ml) conteniendo HCl 6 N (2 ml), se mantuvo a reflujo durante 17 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se ajustó el pH a pH 14 con solución acuosa de hidróxido de sodio al 40%. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y los extractos orgánicos reunidos se secaron (MgSO₄). Por separación de los compuestos volátiles en vacío, se obtuvo el compuesto Cl. A una solución de Cl (150 mg) en THF seco (10 ml) a 0°C, se añadió gota a gota una solución de LAH en éter (2,13 ml de una solución 1 M). Se calentó lentamente la mezcla a 60°C, se agitó durante 5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se agitó durante 16 horas. Se sofocó la reacción con la adición de una solución acuosa de NaOH al 10% hasta que se consiguió un pH neutro. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y los extractos orgánicos reunidos se secaron (MgSO₄). Por separación de los compuestos volátiles en vacío, se obtuvo un residuo que se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo como eluyente. La concentración en vacío de las fracciones ricas en producto, dió el compuesto CII, que se hizo reaccionar con el compuesto LXXXIX (Ejemplo 8) de acuerdo con el Método B para proporcionar la urea 13, como un aceite.

EJEMPLO 14

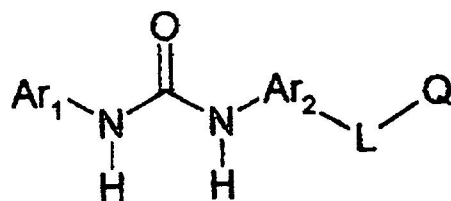
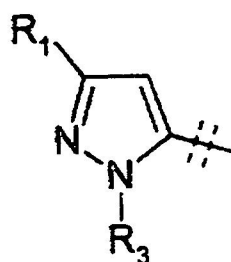
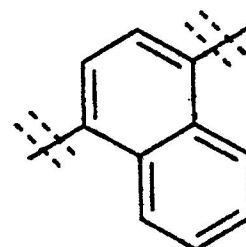
1-[5-*terc*-Butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-morfolin-4-il-propil)naftalen-1-il]-urea (14):



Una mezcla del compuesto LXX (Ejemplo 2) (3,0 g), compuesto CIII (preparado por el procedimiento de J. W. Labadie *et al.*, 1983, *J. Org. Chem.* 48, 4364) (3,0 g) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0,15 g) en 18 ml de tolueno, se calentó a 100°C durante 30 minutos. Se añadieron otros 0,050 g de catalizador. Se calentó la mezcla durante tres horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter y se lavó con NH₄OH al 5%, agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se separaron los compuestos volátiles en vacío. Por purificación del residuo por cromatografía rápida usando metanol al 1% en diclorometano como eluyente y concentración en vacío de las fracciones ricas en producto, se obtuvo el compuesto CIV. A CIV (2,2 g) e hidrazina (4,9 g) en 50 ml de etanol y 10 ml de THF a 0°C, se añadió gota a gota una solución de peryodato de sodio (8,1 g) en 15 ml de agua. Se calentó la mezcla a temperatura ambiente, se agitó durante seis horas, se calentó a 40°C durante dos horas y se diluyó con diclorometano, se lavó con hidróxido de sodio 1 N, agua y salmuera, y se secó (MgSO₄). Por separación de los compuestos volátiles en vacío, se obtuvo la olefina saturada. Una mezcla de este alcano (2,1 g) y fluoruro de tetrabutilamonio (14,4 ml, 1M en THF), y ácido acético (1,1 g) se agitó durante toda la noche, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, y se secó (MgSO₄). Por separación de los compuestos volátiles en vacío, purificación del residuo por cromatografía rápida usando hexano al 33% en acetato de etilo como eluyente y concentración en vacío de las fracciones ricas en producto, se obtuvo el alcohol. A una solución de este alcohol (0,60 g) en acetonitrilo a 0°C, se añadió trifenilfosfina (0,52 g), y después tetrabromuro de carbono (0,65 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente, durante dos días y se separaron los compuestos volátiles en vacío. Por purificación del residuo por cromatografía rápida usando 33% de acetato de etilo en hexano como eluyente y por concentración en vacío de las fracciones ricas en producto, se obtuvo el compuesto CV. Una mezcla de CV (0,23 g), morfina (0,039 g), KI (0,073 g) y DIPEA (0,1 ml) en DMF (3 ml), se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente y se diluyó con éter y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄). Por separación de los compuestos volátiles en vacío, se obtuvo un residuo que se purificó por cromatografía rápida usando acetato de etilo como eluyente. Por concentración en vacío de las fracciones ricas en producto, se obtuvo el compuesto 14, que se recristalizó en hexano y acetato de etilo, punto de fusión 147-149°C.

La Tabla I ilustra compuestos adicionales de la invención, que se prepararon por métodos análogos a los descritos anteriormente.

TABLA 1


 $\text{Ar}_1 =$

 $\text{Ar}_2 =$


Ejemplo No.	R ₁	R ₃	Q-L-	Punto de fusión °C
15	<i>tert</i> -butilo	2-Cl-piridin-5-ilo	2-(morfolin-4-il)etoxi	123-125
16	<i>tert</i> -butilo	4-metil-fenilo	2-(imidazol-1-il)etoxi	201-202
17	<i>tert</i> -butilo	2-metoxi-piridin-5-ilo	2-(morfolin-4-il)etoxi	108-110
18	<i>tert</i> -butilo	piridin-3-ilo	2-(morfolin-4-il)etoxi	191-192
19	<i>tert</i> -butilo	4-Cl-fenilo	2-(morfolin-4-il)etoxi	116-118
20	<i>tert</i> -butilo	4-metil-fenilo	piridin-3-ilmetilamino	137-140
21	<i>tert</i> -butilo	4-metil-fenilo	morfolin-4-il-metilo	174
22	<i>tert</i> -butilo	4-metil-fenilo	2-(piridin-4-il)etoxi	187-190
23	<i>tert</i> -butilo	4-metil-fenilo	3-(piridin-3-il)- <i>n</i> -propoxi	162-163
24	<i>tert</i> -butilo	4-metil-fenilo	morfolin-4-carboniloxi-etoxi	176-177
25	<i>tert</i> -butilo	4-metil-fenilo	2-(morfolin-4-il)etoxi (Ar ₂ = 3-metilnaft-1-ilo)	176-177
26	<i>tert</i> -butilo	4-metil-fenilo	2-(piridin-4-il)etilo	117-120
27	<i>tert</i> -butilo	metilo	2-(morfolin-4-il)etoxi	201-202
28	<i>tert</i> -butilo	4-metil-fenilo	2-(tiomorfolin-4-il)etoxi	122-124

29	<i>terc</i> -butilo	4-metil-fenilo	2-(piperazin-1-il)etoxi	190
30	<i>terc</i> -butilo	4-metil-fenilo	2-(morfolin-4-il)-n-propoxi	110-111
31	<i>terc</i> -butilo	4-metil-fenilo	2-(4-tetrahidropiran-4-il)-etoxi	174-175
32	<i>terc</i> -butilo	4-metil-fenilo	3-(morfolin-4-il)propin-1-ilo	120-121
33	<i>terc</i> -butilo	4-metil-fenilo	3-(piperidin-1-il)propin-1-ilo	109-112
34	<i>terc</i> -butilo	4-metil-fenilo	4-[4-(tetrahidropiran-2-il-oxi)butin-1-ilo]	180-181
35	<i>terc</i> -butilo	4-metil-fenilo	2-(3,4-dimetoxifenil)etoxi	183-184
36	<i>terc</i> -butilo	4-metil-fenilo	(piridin-4-carbonil)amino	> 250
37	<i>i</i> -Pr	fenilo	2-(morfolin-4-il)etilo	177-178
38	CF ₃ CH ₂	4-metil-fenilo	2-(morfolin-4-il)etilo	176-178
39	3-tetrahidropiranilo	fenilo	2-(morfolin-4-il)etilo	155-156
40	ciclohexilo	fenilo	2-(morfolin-4-il)etilo	191-192
41	<i>terc</i> -butilo	<i>n</i> -butilo	2-(morfolin-4-il)etilo	81-83
42	<i>terc</i> -butilo	bencilo	2-(morfolin-4-il)etilo	180-181
43	<i>terc</i> -butilo	4-metil-3-morfolin-4-il-metilfenilo	2-(morfolin-4-il)etilo	aceite
44	<i>terc</i> -butilo	4-metil-3-C(O)NH ₂ -fenilo	2-(morfolin-4-il)etilo	aceite
45	<i>terc</i> -butilo	4-metil-3-(dimetil)NCH ₂ -fenilo	2-(morfolin-4-il)etilo	aceite
46	<i>terc</i> -butilo	4-metil-fenilo	piridin-4-il-oxi	
47	1-metil-cicloprop-1-ilo	4-metil-fenilo	2-(morfolin-4-il)etoxi	146-8
48	<i>terc</i> -butilo	4-metil-fenilo	2-(morfolin-4-il)etoxi Ar ₂ = 5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno	99-100

49	<i>terc</i> -butilo	4-metil-fenilo	2-(<i>trans</i> -2,6-dimetil-morfolin-4-il)etoxi	137-139
50	<i>terc</i> -butilo	4-metil-fenilo	2-(<i>cis</i> -2,6-dimetil-morfolin-4-il)etoxi	153-154
51	<i>terc</i> -butilo	4-metil-fenilo	2-(2-metoximetil-morfolin-4-il)etoxi	85-90
52	<i>terc</i> -butilo	4-metil-fenilo	2-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)etoxi	205-207
53	<i>terc</i> -butilo	4-metil-fenilo	2-(1-oxo-tiazolidin-3-il)-etoxi	193-195
54	<i>terc</i> -butilo	4-metil-fenilo	5-metilamino-5-oxo-butiloxi	117-119
55	<i>terc</i> -butilo	4-metil-fenilo	5-amino-5-oxo-butiloxi	espuma
56	<i>terc</i> -butilo	4-metil-fenilo	5-(morfolin-4-il)-5-oxo-butiloxi	espuma
57	<i>terc</i> -butilo	2-metil-piridin-5-ilo	piridin-4-il-tio	

EVALUACION DE LAS PROPIEDADES BIOLÓGICAS

Inhibición de la producción del TNF en células THP

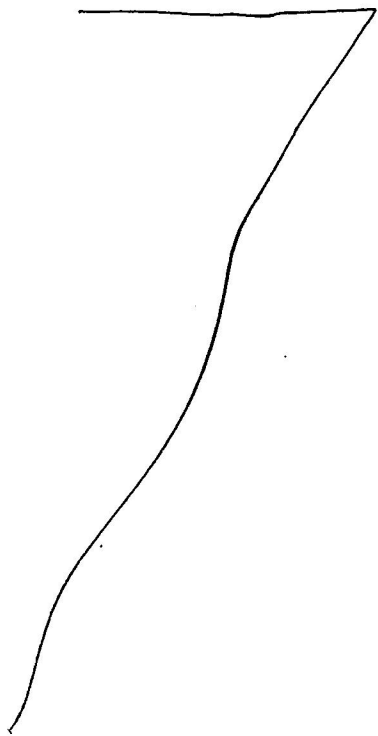
- 5 La inhibición de la producción de citoquinas se puede observar midiendo la inhibición del TNF α en células THP estimuladas con lipopolisacáridos. Todas las células y reactivos se diluyeron en RPMI 1640 con rojo de fenol y L-glutamina, suplementado con L-glutamina adicional (total: 4mM), penicilina y estreptomicina (50 unidades/ml de cada una) y suero fetal bovino (FBS, 3%) (GIBCO, todos a la concentración
- 10 final). El ensayo se realizó en condiciones estériles; solamente la preparación del compuesto de ensayo no era estéril. Las soluciones iniciales concentradas se prepararon en DMSO seguidas por dilución en RPMI 1640, dos veces más alta que la concentración final deseada del ensayo. Se añadieron células confluentes THP.1 (concentración final de 2×10^6 células/ml; American Type Collection Company, Rockville,
- 15 MD) a placas de cultivo de polipropileno de fondo redondo con 96 pocillos (Costar 3790; estériles) que contenían 125 μ l del compuesto de ensayo (con doble concentración) o vehículo DMSO (testigos, blancos). La concentración de DMSO no excedió del 0,2% al final. Se dejó preincubar la mezcla de células durante 30 minutos, a 37°C, 5%

de CO₂ antes de la estimulación con el lipopolisacárido (LPS: 1µg/ml final; Siga L-2630, de *E. coli* serotipo 0111.B4; almacenado a concentración de 1mg/ml de endotoxina cribada de H₂O destilada a -80°C). Los blancos (no estimulados) recibieron el vehículo H₂O; el volumen final de incubación fue 250 µl. La incubación durante toda la noche (18-24 horas) se llevó a cabo como se ha descrito antes. Se terminó el ensayo centrifugando las placas durante 5 minutos, a temperatura ambiente, 1600 rpm (400 x g); se transfirieron los sobrenadantes a placas limpias de 96 pocillos y se almacenaron a -80°C hasta que se analizaron en cuanto al TNFα humano por medio de un kit de ELISA disponible comercialmente (Biosource # KHC3015, Camarillo, CA). Se analizaron los datos por regresión no lineal (ecuación de Hill) para generar una curva dosis-respuesta usando *SAS Software System* (SAS Institute, Inc., Cary, NC). El valor IC₅₀ calculado, es la concentración del compuesto de ensayo que causó una disminución del 50% en la producción máxima de TNFα.

Compuestos representativos de los ejemplos de síntesis anteriores y de la Tabla 1 se evaluaron y todos tuvieron una IC₅₀ < 10µM en este ensayo.

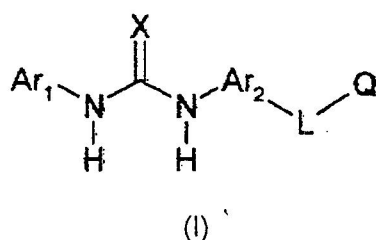
Inhibición de otras citoquinas

Por métodos similares usando células monocíticas de sangre periférica, estímulos adecuados, y kits de ELISA comercialmente disponibles, para una particular citoquina, se demostró la inhibición de IL-1β, GM-CSF, IL-6 y IL-8, por representantes de los ejemplos de síntesis y de la Tabla 1.



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



5 donde

Ar₁ es un grupo heterocíclico seleccionado del grupo constituido por pirrol, piroldina, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, furano y tiofeno; y donde Ar₁ puede estar sustituido con uno o más R₁, R₂ o R₃;

Ar₂ es: fenilo, naftilo, quinolina, isoquinolina, tetrahidronaftilo, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, bencimidazol, benzofurano, indanilo, indenilo o indol, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R₂;

L es una cadena carbonada C₁₋₁₀, saturada o insaturada, ramificada o sin ramificar;

donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados de forma independiente, con O, N o S; y

donde dicho grupo de enlace está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos oxo y uno o más alquilos C₁₋₄, ramificados o sin ramificar que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

Q se selecciona del grupo constituido por:

a) fenilo, naftilo, piridina, pirimidina, piridazina, imidazol, bencimidazol, furano, tiofeno, pirano, naftiridina, oxazo[4,5-*b*]piridina e imidazo[4,5-*b*]piridina, que están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados del grupo constituido por halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, mono- o di-(alquil C₁₋₃)amino, alquil C₁₋₆-S(O)_m y fenilamino en el que el anillo fenílico está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados del grupo constituido por halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

b) tetrahidropirano, tetrahydrofurano, 1,3-dioxolanona, 1,3-dioxanona, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolin-sulfóxido, tiomorfolin-sulfona, piperidina, piperidinona, tetrahidropirimidona, ciclohexanona, ciclohexanol, sulfuro de pentametileno, pentameten-sulfóxido, pentameten-sulfona, sulfuro de tetrametileno, tetrameten-sulfóxido y tetrameten-sulfona que están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados del grupo constituido por alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, mono- o

di-(alquil C₁₋₃)amino-alquilo C₁₋₃, fenilamino-alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃;

- c) alcoxi C₁₋₆, amina secundaria o terciaria en la que el nitrógeno del grupo amino está unido covalentemente a grupos seleccionados del grupo constituido por alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₅-alquilo y fenilo donde el anillo fenílico está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados del grupo constituido por halógeno, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, o mono- o di-(alquil C₁₋₃)amino, alquil C₁₋₆-S(O)_r, fenil-S(O)_t donde el anillo fenílico está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados del grupo constituido por halógeno, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, o mono- o di-(alquil C₁₋₃)amino;

R₁ se selecciona del grupo constituido por:

- 10 a) alquilo C₃₋₁₀ ramificado o sin ramificar, que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres fenilo, naftilo o grupos heterocíclicos seleccionados del grupo constituido por piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo; estando sustituido cada uno de tales fenilo, naftilo o heterociclo seleccionados
15 del grupo descrito antes, con 0 a 5 grupos seleccionados del grupo constituido por halógeno, alquilo C₁₋₆ ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₅₋₈, hidroxilo, ciano, alcoxi C₁₋₃ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, NH₂C(O) y di-(alquil C₁₋₃)-aminocarbonilo;
- 20 b) cicloalquilo C₃₋₇ seleccionado del grupo constituido por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado y que puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C₁₋₃, o un análogo de tal grupo cicloalquilo donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados por grupos independientemente seleccionados entre O, S, CHOH, >C=O, >C=S y
25 NH;

- c) alquenilo C₃₋₁₀ ramificado, que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado y que está opcionalmente sustituido con uno a tres alquilo C₁₋₅ ramificado o sin ramificar, fenilo, naftilo o grupos heterocíclicos, siendo seleccionado
30 cada uno de tales grupos heterocíclicos de forma independiente del grupo constituido por piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, y estando sustituido cada uno de tales fenilo, naftilo o grupo heterocíclico, con 0 a 5 grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₆ ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohe-
35 pto, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohe-

xanilo y bicicloheptanilo, hidroxilo, ciano, alcoxi C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$, mono- o di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo;

d) cicloalquenilo C_{5-7} seleccionado del grupo constituido por ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo, donde tal grupo cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;

e) ciano; y,

f) metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y propoxycarbonilo;

R_2 se selecciona del grupo constituido por: un alquilo C_{1-6} ramificado o sin ramificar que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, acetilo, aroilo, alcoxi C_{1-4} ramificado o sin ramificar que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, metoxycarbonilo y fenilsulfonilo;

R_3 se selecciona del grupo constituido por:

a) un fenilo, naftilo o grupo heterocíclico seleccionado del grupo constituido por piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, tetrahidrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiofuranilo, cinolinilo, pteridinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, purinilo e indazolilo; donde tales fenilo, naftilo o grupo heterocíclico, están opcionalmente sustituidos con uno a cinco grupos seleccionados del grupo constituido por alquilo C_{1-6} ramificado o sin ramificar, fenilo, naftilo, heterociclo seleccionado del grupo descrito antes, alquilo C_{1-6} ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, fenil-alquilo C_{1-5} , naftil-alquilo C_{1-5} , halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C_{1-3} que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heterariloxi donde el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito antes, nitro, amino, mono- o di-(alquil C_{1-3})-amino, fenilamino, naftilamino, heterocicilamino donde el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito antes, $NH_2C(O)$, un mono- o di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, alquil $C_{1-5}-C(O)$ -alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-5} , mono- o di-(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-5} , amino- $S(O)_2$, di-(alquil C_{1-3})-amino- $S(O)_2$, R_4 -alquilo C_{1-5} , R_5 -alcoxi C_{1-5} , $R_6-C(O)$ -alquilo C_{1-5} y R_7 -alquil C_{1-5} (R_8)N;

b) un aroilo condensado seleccionado del grupo constituido por benzociclobutanilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo, o un heterociclo condensado seleccionado del grupo constituido por ciclopentenopiridina, ciclohexanopiridina, ciclopentanopirimidina, ciclohexanopirimidina, ci-

clopentanopirazina, ciclohexanopirazina, ciclopentanopiridazina, ciclohexanopiridazina, ciclopentanoquinolina, ciclohexanoquinolina, ciclopentanoisoquinolina, ciclohexanoisoquinolina, ciclopentanoindol, ciclohexanoindol, ciclopentanobencimidazol, ciclohexanobencimidazol, ciclopentanobenzoxazol, ciclohexanobenzoxazol, ciclopentanoimidazol, ciclohexanoimidazol, ciclopentanotiofeno y ciclohexanotiofeno; donde el arilo condensado o el anillo heterocíclico condensado está sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre fenilo, naftilo y radical heterocíclico seleccionado del grupo constituido por piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo, e isotiazolilo, alquilo C₁₋₆ ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, ciano, alcoxi C₁₋₃ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heterociclioxi donde el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito antes, nitro, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₃)-amino, fenilamino, naftilamino, heterociclilamino donde el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito antes, NH₂C(O), un mono- o di-(alquil C₁₋₃)-aminocarbonilo, alquil C₁₋₄-OC(O), alquil C₁₋₅-C(O)-alquilo C₁₋₄ ramificado o sin ramificar, un amino-alquilo C₁₋₅, mono- o di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₅, R₉-alquilo C₁₋₅, R₁₀-alcoxi C₁₋₅, R₁₁-C(O)-alquilo C₁₋₅ y R₁₂-alquil C₁₋₅ (R₁₃)N;

c) cicloalquilo seleccionado del grupo constituido por ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, donde el cicloalquilo puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, y puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C₁₋₃;

d) cicloalquenilo C₅₋₇, seleccionado del grupo constituido por ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo, donde tal grupo cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C₁₋₃; y

e) acetilo, aroilo, alcoxicarbonilalquilo o fenilsulfonilo;

f) alquilo C₁₋₆, ramificado o sin ramificar, que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

donde

o R₁ o R₂ considerados juntos pueden formar opcionalmente un anillo condensado de fenilo o piridinilo,

cada R₈, R₁₃ se selecciona de forma independiente del grupo constituido por: hidrógeno y alquilo C₁₋₄ ramificado o sin ramificar que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

cada R₄, R₅, R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂, se seleccionan de forma independiente

del grupo constituido por: morfolina, piperidina, piperazina, imidazol y tetrazol;

$m = 0, 1, 2;$

$r = 0, 1, 2;$

$t = 0, 1, 2;$

5 $X = O \text{ o } S \text{ y}$

sus ácidos y sales fisiológicamente aceptables.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Ar_2 es naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo o indenilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, donde Ar_2 es naftilo.

10 4. Un compuesto según la reivindicación 3, donde:

Ar_1 es tiofeno o pirazol;

Ar_2 es 1-naftilo;

15 L es una cadena carbonada C_{1-6} , saturada o insaturada, ramificada o sin ramificar; donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados de forma independiente con O, N o S; y

donde dicho grupo de enlace está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos oxo y uno o más alquilos C_{1-4} ramificados o sin ramificar que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

20 R_1 se selecciona del grupo constituido por alquilo C_{1-4} ramificado o sin ramificar, ciclopropilo y ciclohexilo que pueden estar opcionalmente parcial o totalmente halogenados y que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} .

25 R_3 se selecciona del grupo constituido por alquilo C_{1-4} ramificado o sin ramificar, ciclopropilo, fenilo, piridinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido como se ha descrito en la reivindicación 1, alcóxicarbonilalquilo; alquilo C_{1-6} ramificado o sin ramificar; ciclopropilo y ciclopentilo, opcionalmente sustituidos como se ha descrito en la reivindicación 1.

5. Un compuesto según la reivindicación 4, donde Ar_1 es pirazol.

30 6. Un compuesto según la reivindicación 5, donde L es una cadena carbonada C_{1-5} saturada, donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados de forma independiente con O, N o S; donde dicho grupo de enlace está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos oxo y uno o más alquilos C_{1-4} , ramificados o sin ramificar que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno; y

35 $X = O$

7. Un compuesto según la reivindicación 6, donde L es propoxi, etoxi o metoxi, estando cada uno opcionalmente sustituido con 0-2 grupos oxo y uno o más alquilos C₁₋₄ ramificados o sin ramificar que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

5 8. Un compuesto según la reivindicación 7, donde L es etoxi opcionalmente sustituido con 0-2 grupos oxo y uno o más alquilos C₁₋₄ ramificados o sin ramificar que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

9. Un compuesto según la reivindicación 6, donde L es metilo o propilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con 0-2 grupos oxo y uno o más alquilos C₁₋₄ ramificados o sin ramificar que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

10 10. Un compuesto según la reivindicación 6, donde L es acetileno C₃₋₅ opcionalmente sustituido con 0-2 grupos oxo y uno o más alquilos C₁₋₄ ramificados o sin ramificar que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

15 11. Un compuesto según la reivindicación 6, donde L es metilamino opcionalmente sustituido con 0-2 grupos oxo y uno o más alquilos C₁₋₄ ramificados o sin ramificar que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

12. Un compuesto seleccionado del grupo constituido por:

1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;

20 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(*cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(*trans*-2,6-dimetilmorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

25 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-(metoximetil)morfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il)-2-oxoetoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il)-2-metiletoxi)naftalen-1-il]-urea;

30 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il)-1-metiletoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-tiomorfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(1-oxotiomorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

35 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-3-metilnaftalen-1-il]-

- urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il-carboniloxo)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(tetrahidropiran-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 5 urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(1-oxo-tetrahidrotiofen-3-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-morfolin-4-il-propil)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(morfolin-4-il-metil)naftalen-1-il]-urea;
- 10 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etil)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfolin-4-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 15 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)butin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(piperidin-1-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(2-metoximetilmorfolin-4-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 20 talen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piridin-4-il-metoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-piridin-4-il-propoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-imidazol-1-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 25 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(3,4-dimetoxifenil)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piridin-4-il-metilamino)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*iso*-propil-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-ciclohexil-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 30 urea;
- 1-[5-(1-metilcicloprop-1-il)-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-(1-metilciclohex-1-il)-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 35 1-[5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;

- 1-[5-*terc*-butil-2-(4-clorofenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-butil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-(4-metil-3-carbamilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-(4-metil-3-(morfolin-4-il)metilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-(4-metil-3-dimetilaminometilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-(3-dimetilaminometilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-(2-cloropiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-(2-metoxipiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-(piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(*trans*-2,6-dimetilmorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-morfolin-4-il-propin-1-il)naftalen-1-il]-urea.
- y sus ácidos y sales fisiológicamente aceptables.

13. Un compuesto según la reivindicación 12, donde el compuesto es:

- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(1-oxotiomorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*terc*-butil-2-(2-metoxipiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea o
- 1-[5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea.

14. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, donde el compuesto es uno de sus metabolitos.

15. El compuesto según la reivindicación 14, donde el compuesto se selecciona del grupo constituido por:

- 5 1-[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*tert*-butil-2-(3-hidroxi-4-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*tert*-butil-2-(4-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-naftalen-1-il]-urea;
- 10 1-[5-*tert*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[2-(3-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]naftalen-1-il}-urea;
- 1-[5-*tert*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[2-(4-hidroxi-morfolin-4-il)etoxi]-naftalen-1-il}-urea;
- 15 1-[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*tert*-butil-2-(1-hidroxi-6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*tert*-butil)-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[2-(4-hidroximorfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;
- 20 1-[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etoxi)-naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-*tert*-butil)-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-etoxi)-naftalen-1-il]-urea;
- 25 1-[5-*tert*-butil)-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[2-(1-hidroxipiridin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;
- 1-[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[2-(1-oxotiomorfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;
- 1-[5-*tert*-butil-2-(4-hidroximetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[2-(1-oxotiomorfolin-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-urea;
- 30 1-[5-*tert*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[2-(1,3-dioxo-tiomorfolin-4-il)etoxi]-naftalen-1-il}-urea;
- 1-[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-naftalen-1-il]-urea;
- 35 1-[5-*tert*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[2-(4-hidroxi-morfolin-4-il)etoxi]-naftalen-1-il}-

urea;

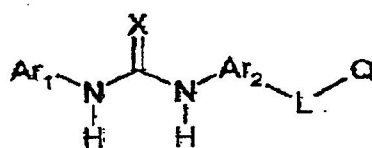
16. Un método para tratar una enfermedad inflamatoria que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la reivindicación 1.

5 17. El método según la reivindicación 16, donde la enfermedad inflamatoria se selecciona de los grupos constituidos por artritis reumatoide, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, enfermedad del injerto contra el huésped, lupus eritematoso sistémico y diabetes mellitus insulino-dependiente.

10 18. Un método para tratar una enfermedad autoinmune que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la reivindicación 1.

15 19. El método según la reivindicación 18, donde la enfermedad autoinmune se selecciona de los grupos constituidos por el síndrome del shock tóxico, osteoartritis, diabetes y enfermedades inflamatorias del intestino.

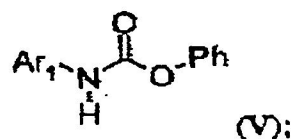
20. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1



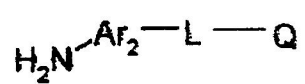
(I)

20 donde X es O y Ar₁, Ar₂, L y Q se definen como en la reivindicación 1, que comprende:

(a) hacer reaccionar un aminoheterociclo de la fórmula (II): Ar₁-NH₂ con cloroformiato de fenilo para formar un compuesto de carbamato de la fórmula (V):



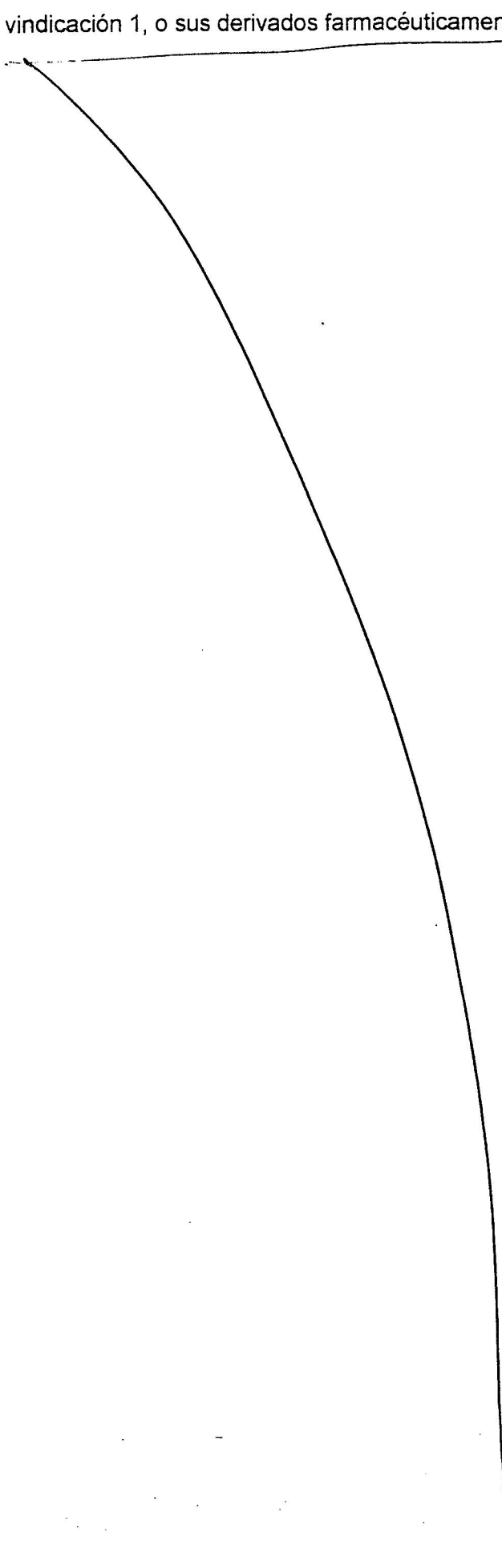
25 (b) hacer reaccionar el carbamato de la fórmula (V) de la etapa (a) con una arilamina de la fórmula (IV):



(IV)

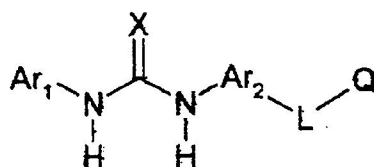
para formar un compuesto de la fórmula (I).

21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1, o sus derivados farmacéuticamente aceptables.



RESUMEN

Se describen nuevos compuestos heterocíclicos aromáticos de la fórmula (I), donde Ar₁, Ar₂, X, L y Q se definen aquí. Estos compuestos son útiles en composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades o condiciones patológicas que incluyen inflamación, tales como las enfermedades inflamatorias crónicas. Se describen también procedimientos para preparar dichos compuestos.



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SÚKI

CARRERA 4ª N° 72-35

BOGOTÁ, B. - COLOMBIA

07612

0569

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.

of/domiciliado (s) en 900 Ridgebury Road,
Ridgefield, Connecticut 06877, United
States of America,

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, I do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñanzas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Given and signed this/Dado y firmado hoy 29th
day of August, 1996

in/en Ridgefield, Connecticut USA

Signature

Dr. Robert P. Raymond
Chief Patent Counsel

Firma

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.

© CAVELIER ABOGADOS

WTPODERE-3 (MINUTA N° 12.1.1.2.6 USA)

ANA MARIA SALVETTI
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ITALIANO - ESPAÑOL
REG. NO. 158 MINJUSTICIA

04 ENE 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

9/087

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los 29 días del mes de AGOS"O de 19 96
ante mí, Notario Público de Connecticut, EE.UU.
compareció(eron) personalmente Dr. Robert P. Raymond

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

MARY-ELLEN M. DEVLIN
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION EXPIRES OCT. 31, 2000

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy, 29 de Agosto de 19 96
compareció(eron) ante mí
Dr. Robert P. Raymond

a quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este documen
to en representación de la Sociedad/compañía

denominada BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS
INC.

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:
ESCRITURA DE LA SOCIEDAD, ESTATUTOS Y VARIOS
RESOLUCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA, BIL-071
de fecha 29 de noviembre de 1984.

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS,
INC.
es una Sociedad/Compañía legalmente constituida y existente
de acuerdo con las leyes de 1 Estado de Delaware,
Estados Unidos de América

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es
900 Ridgebury Road, Ridgefield, Connecticut
06877, Estados Unidos de América

2.3. Que el objeto u objeto para los cuales se otorga el presente
poder están comprendidos dentro del objeto social de la
mencionada Sociedad/Compañía.

2.4. Que el(los) Sr.(Sres.) DR. ROBERT P. RAYMOND

está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.

Ciudad Ridgefield
Estado Connecticut, EE.UU.
Hoy 29 Agosto de 19 96

Notario Público — Notary Public

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 29 day of August 19 96
before me, a Notary Public of Connecticut, USA
personally appeared Dr. Robert P. Raymond

to me known, and known to me to be the person(s) who
executed that foregoing document, and who has(have) legal
capacity to execute it.

Mary-Ellen M. Devlin
My Commission Expires 10/31/2000

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 29 day of August 19 96
appeared before me
Dr. Robert P. Raymond

who(m) I know personally and who(m) signed this document as
representative(s) of the Corporation/Company

named BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS
INC.

I Certify:

1. That I have seen the following documents:
Corporate Charter, By-Laws and various, board
resolutions, BIL-071 dated November 29, 1984.

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS,
INC.
is a Corporation/Company legally constituted and in existence
in accordance with the laws of the State of Delaware,
United States of America

2.2. That the domicile of said Corporation/Company is
900 Ridgebury Road, Ridgefield, Connecticut
06877, United States of America

2.3. That the purpose of purposes for which the preset Power of
Attorney is granted are comprised within the corporation
purposes set forth in the charter of the mentioned
Corporation/Company.

2.4. That Mr.(Messrs.) Dr. Robert P. Raymond

is(are) authorized to grant the present Power of Attorney

City Ridgefield
State Connecticut, USA
This 29th day of August 19 96

MARY-ELLEN M. DEVLIN
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION EXPIRES OCT. 31, 2000

* Documents must be identified with date and origin.

STATE OF CONNECTICUT
COUNTY OF FAIRFIELD

ss. RIDGEFIELD



I, Barbara Serfilippi, Clerk of the Town of Ridgefield

in said County, do hereby certify that Mary Ellen M. Devlin
by and before whom the foregoing (or annexed) acknowledgment was taken, was at the time of taking the same
a notary public (or other officer) residing (or authorized to act) in said County, and was authorized by the laws
of said State to take and certify acknowledgments in said State, and, further, that I believe that the signature to
the certificate of acknowledgment is genuine.

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed the seal of the State and Town this

29th day of August 19 96.

ANA MARIA SALVETTI
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ITALIANO - ESPAÑOL
RES. No. 158 MINJUSTICIA

Barbara Serfilippi
Town Clerk

ADKINS FORM 223

(0404/07/T/Rev. 11-92)

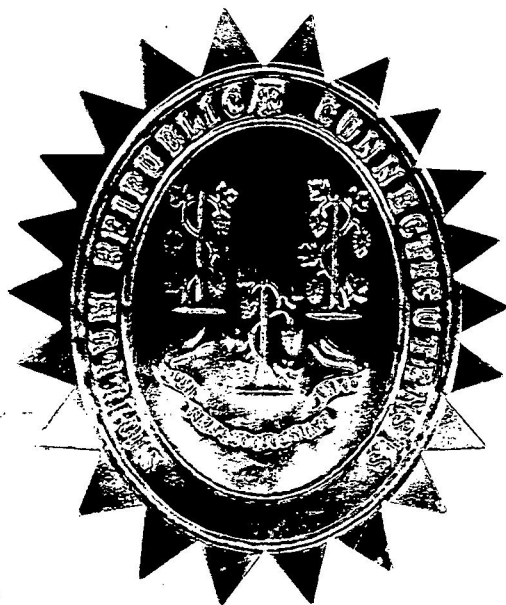
STATE OF CONNECTICUT
OFFICE OF THE SECRETARY OF THE STATE

I, MILES S. RAPOPORT, Secretary of the State of Connecticut,
and keeper of the seal thereof,

DO HEREBY CERTIFY: that BARBARA SERFILIPPI was duly elected or
appointed to the office of TOWN CLERK for the town of RIDGEFIELD in
the County of FAIRFIELD in said State, for the term of JANUARY 1,
1996 to JANUARY 5, 1998;

and that to his/her acts and
attestations as such, full faith and
credit are and ought to be given in and
out of Court.

In Testimony Whereof, I have hereunto
set my hand and affixed the Great Seal
of the State of Connecticut, at
Hartford, on August 30, 1996.



Miles S. Rapoport
Secretary of the State

JOVO NOTARIO SEÑOR DEL PROYECTO DE SANTAFE
DE BOGOTÁ. HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FO-
TOSTÁTICA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA. 76912
ANA MARIA SALVETTI
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ITALIANO - ESPAÑOL
RES. No. 158 MINJUSTICIA
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

CONSULADO DE COLOMBIA

535 Boylston Street 11th Floor Boston, MA 02116 Tel: (617)536-6222 Fax: (617)536-9372No 1156

El suscrito Cónsul de Colombia en Boston, MA, Estados Unidos vistos los documentos presentados

CERTIFICA:

Que el señor(a) MILES S RAPOPORT, quien autenticó la firma de BARBARA SERFILIPPI, secretario de la ciudad de Ridgefield, Connecticut, en el documento adjunto ejercía en la fecha allí indicada las funciones de SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE CONNECTICUT, USA y su firma y sello son los que acostumbra a usar en sus actos oficiales. Que la compañía BOEHRINGER INGELHEIM FARMACEUTICALS INC., con domicilio principal en la ciudad de RIDGEFIELD, CONNECTICUT, es sociedad constituida bajo las leyes del estado de DELAWARE, Estados Unidos y tienen y ejerce su objeto social conforme a las leyes de ese país. Que el señor ROBERT P RAYMOND en su calidad de CONSEJERO JEFE DE PATENTES de dicha compañía esta debidamente autorizado para otorgar este poder a nombre de estas compañías y, para los fines y propósitos allí expresados.

La presente certificación se expide en cumplimiento del artículo 480 del Código de Comercio.

El Cónsul no asume responsabilidad por el contenido del documento.

Esta certificación se expide en Boston a los 13 días del mes de Septiembre de 1996

Pagado Impuesto de Timbre US\$56.00

LUIS FERNANDO LEMAITRE
VICECONSUL



96912
ANA MARIA SALVETTI
INTERPRETE E INTERPRETE OFICIAL

INGLES - ITALIANO - ESPAÑOL
RES. NO. 15
COMO NOTARIO DEL CIRCULO DE SANTA FE
CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA

04 ENE 2000

JUAN MANUEL BOTERO
NOTARIO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 SET 25 A 11:45

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

262519

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COYA FIRMA ABARECE EN
DOCUMENTO DESERTE
LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

1996 SET 24 A 11:46

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 SET 24 A 11:46

04 ENE 2000

ALBA MANUEL GARCIA MEDINA

84

**CERTIFICACION NOTARIAL
Y AUTENTICACION CONSULAR**

1. Es necesaria la legalización con certificado notarial. El Notario Público debe certificar:

- 1.1. Que la compañía está legalmente constituida y actualmente existente.
- 1.2. Su domicilio.
- 1.3. Que el propósito del poder está incluido en el objeto social de la compañía.
- 1.4. Que el poderdante está autorizado para dar el poder en nombre de la compañía.

2. Los documentos que hay que mostrarle al Notario Público para probar los puntos anteriores, deben estar expresados en el Certificado Notarial con fecha y origen:

- 2.1. Respecto a los puntos 1.1, 1.2 y 1.3 sugerimos referirse a los artículos de constitución con fecha y lugar de otorgamiento; y
- 2.2. Para el punto 1.4 sugerimos mencionar la resolución de la Junta Directiva o los estatutos, según los cuales la persona que otorga el poder está autorizada para ello.

3. Enseguida el Señor Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

**NOTARIAL CERTIFICATION AND
CONSULAR AUTENTIFICATION**

1. Notarial legalization is necessary. The Notary Public must certify:

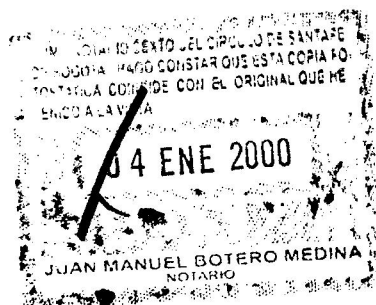
- 1.1. That the company is legally constituted and presently existent.
- 1.2. Its place of business.
- 1.3. That the purpose of the Power-of-Attorney is included in the activities of the company.
- 1.4. That the grantor is empowered to give the Power of Attorney in the name of the company he represents.

2. The documents which the Notary Public had before him to prove the above points must be listed by him in the Notarial Certificate with dated and origin:

- 2.1. In connection with points 1.1., 1.2. and 1.3 we suggest referring to the articles of incorporation with date and place of execution.
- 2.2. For point 1.4 we suggest to mention the resolution of the Board of Directors and/or the by-laws whereby the person who grants the Power of Attorney has been authorized to give it.

3. Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL COLOMBIANO: Según el artículo 259 del C. de P.C. el Señor Cónsul debe autenticar la última precedente autenticación.



TRADUCCION OFICIAL No.96912 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor al mismo tiempo que la presente. Esta Traducción ha sido preparada por Ana María Salvetti, Traductora Oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobada por el Ministerio de Justicia colombiano mediante Resolución No.158 de 1991.

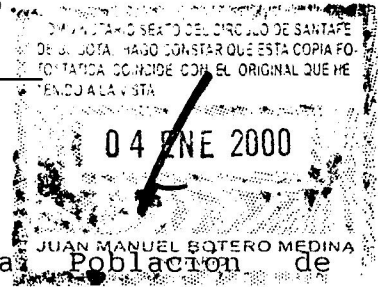
(Se traducen sellos y legalizaciones que aparecen a continuación de un poder escrito en inglés y español, otorgado por la sociedad BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC., a favor de Germán CAVELIER, Gonzalo PERDOMO, Emilio FERRERO, y Luz Clemencia de PAEZ.)

Dado y firmado el 29 de agosto de 1996 en Ridgefield, Connecticut EE.UU. (Firmado), ilegible, Robert P. Raymond, Principal Asesor de Patentes. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.

(en inglés y español): CERTIFICACION NOTARIAL (INDIVIDUO) referente a la firma que antecede. (Firmado), Marry-Ellen M. Devlin, Notario Público. Mi comisión expira el 31 de octubre del 2000. Sello seco del Notario.

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD) referente a la existencia y representación de la sociedad mencionada. (Firmado), Mary-Ellen M. Devlin, Notario Público. Mi comisión expira el 31 de octubre del 2000. Sello seco del Notario.

ESTADO DE CONNECTICUT
CONDADO DE FAIRFIELD, ss. RIDGEFIELD
Yo, Barbara Serfilippi, Escribano de la



Ridgefield, en dicho Condado, por medio del presente certificado que Mary Ellen M. Devlin, por y ante quien el anterior reconocimiento (o adjunto) fue tomado, era al momento de tomarlo, un Notario Público (u otro funcionario) domiciliado (o autorizado para actuar) en dicho Condado, y que estaba autorizado por las leyes de dicho Estado para tomar y certificar reconocimientos en dicho Estado, y además, que creo que la firma que aparece en el certificado de reconocimiento es auténtica.

En Testimonio de lo Cual, he firmado y estampado del sello del Esado y Población hoy, 29 de agosto de 1996. (Firmado), Barbara Serfilippi, Escribano.

(0404/07/T/Rev.11-92)

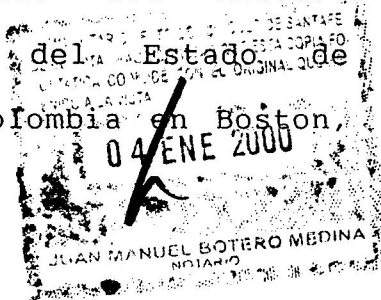
ESTADO DE CONNECTICUT

OFICINA DEL SECRETARIO DEL ESTADO

Yo, Miles S. Rapoport, Secretario del Estado de Connecticut, y guardián de su Sello, POR MEDIO DEL PRESENTE CERTIFICO que BARBARA SERFILIPPI fue debidamente elegida o nombrada para el cargo de ESCRIBANO DEL CONDADO para la población de RIDGEFIELD en el Condado de FAIRFIELD en dicho Estado, para el período que va del 1o. de enero de 1996 al 5 de enero de 1998;

y que sus actos oficiales en calidad de tal merecen completa fe y crédito dentro y fuera de la Corte. En testimonio de lo cual, he firmado y estampado el Gran Sello del Estado de Connecticut, en Hartford, el 30 de agosto de 1996. (Firma facsimilar), Miles S. Rapoport, Secretario del Estado.

Adherido se encuentra sello de oblea del Estado de Connecticut. Sello seco del Consulado de Colombia en Boston,



EE.UU.

(en español): **Certificación No.1156** del 13 de septiembre de 1996, de la firma que antecede por el Consulado de Colombia en Boston. Pagados impuesto de timbre y derechos de fondo rotatorio. (Firmado), Luis Fernando Lemaitre, Cónsul. Sello consular en tinta. **Certificación No.213241** del 24 de septiembre de 1996 de la firma que antecede por el Ministerio de Relaciones Exteriores. (Firmado), Jefe Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Santa fe de Bogotá, 30 de septiembre de 1996.

COLO-7612-801-005-5

ams/59-60

Ana María Salveti
ANA MARIA SALVETTI
TRADUCCION E INTERPRETE LEGAL
ID. COLOMBIANO - COLOMBIA
RES. No. 182 MINJUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
Ana María
263981
Salveti
COPIA FIEL DE LA
DOCUMENTACION
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

Juan Manuel Botero Medina
E. C.
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA.

30 SET. 1996
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

NOTARIA SEXTO
ENCARGADO
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
Santo Encargado

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
1996 SET 30 12:07
DEPT. DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL C. BOGOTA DE SANTAFE
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FO-
TOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA
04 ENE 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

CAVELIER

ABOGADOS

TELEFAX: (57) (1) 2358850
CABLES CAVELEYES
TELEX: 45479

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE
TELEFONO: (57) (1) 2120100

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.

Poder conferido el: 29-08-96

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

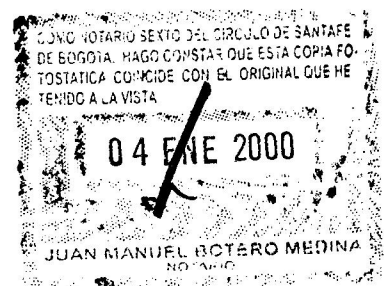
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Santafé de Bogotá D. C. 06 SET 1996

Ante MÍ JUAN MANUEL BARRERO MADRUGA
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron) personalmente,

Dr. Juan Carlos Quintero
Quintero Fernando

quien(es) exhibió(eron) D.N.I. o C.

428018

y la(s) Libreta(s) de

2877924

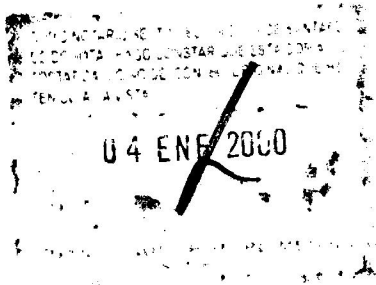
77822

7731929

domicilio(los) y/o en el(los) lugar(es) que
aparece(n) en el(los) documento(s) que
el(los) exhibió(eron) y que
En consecuencia se firma esta diligencia.

Emilio

Emilio





Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

98
89

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00002439 00000000

Folios: 98

Fecha (AMD): 2000-01-18 16:52:27

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

MIT : 800175089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA
FECHA

00 - 2,443
ENERO 11 DE 2000

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA POD	Vr. PAGO
CANELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO BOGOTA	350-00024-9	960449	11/01/2000	24,765,000.00

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

CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005 01 01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN 608,000.00
TOTAL :	\$ 608,000.00

SOL: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10

Conmutador: 334 12 21

Fax: 281 31 25

Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

Se clasificaron los folios 89 a 94 corres-
pondientes a la tarjeta para el
archivo temático y a la tarjeta para
el archivo de propietario.

cod 202010

Marzo 8/00

Se retiró folio 95 correspondiente.
Extracto para publicación

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00002439 00000000
Fecha (M.D): 2000-01-18 16:52:27
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 38

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

Patente de Invención ☒

Modelo de Utilidad ☐

- ☒ 1 Nombre e identificación del solicitante
- ☒ 2 Nombre e identificación del inventor
- ☒ 3 Título o nombre de la invención
- ☒ 4 Descripción
- ☒ 5 Relvindicaciones
- ☒ 6 Resumen
- ☒ 7 Comprobante de pago

- ☐
- ☐
- ☐
- ☐
- ☐
- ☐
- ☐

COMPLETA

INCOMPLETA

Diseño Industrial ☐

- ☐ Nombre e identificación del solicitante
- ☐ Nombre e identificación del inventor o diseñador
- ☐ Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- ☐ Representación gráfica
- ☐ Comprobante de pago

COMPLETA

INCOMPLETA


FIRMA RESPONSABLE.

Fecha _____

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-01-19
430

EXPEDIENTE 0-2439

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | | |
|-----------------|-----------------|--|
| SI [x] | NO [] | NO APLICABLE [] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI [x] | NO [] | NO APLICABLE [] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94). |
| SI [x] | NO [] | NO APLICABLE [] Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000). |
| SI [x] | NO [] | EXTEMPORANEAMENTE [] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris. |
| SI [] | NO [x] | NO APLICABLE [] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional. |
| SI [] | NO [x] | NO APLICABLE [] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.). |
| SI [] | NO [x] | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, **en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses**, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

OTRAS OBSERVACIONES: Debe presentar comprobante de pago por concepto de excedente de palabras, sobre 150, en el extracto para publicación (artículo primero de la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- | | | |
|---------------|-----------------|--|
| SI [] | NO [x] | Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto, |
| SI [] | NO [x] | Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente. |

Santafé de Bogotá, D.C., 19 de enero del 2000

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES

1º EXAMEN DE FORMA

92

RADICACIÓN N° 00-2439CONCEPTO TÉCNICO N° 426CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE PATENTES A61K 31/17 // 31/332000-03-08
430

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
- SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
- SI ☐ NO ☒ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
- SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☐ NO ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., Marzo 8/00

-----cód 202010-----
EXAMINADOR TÉCNICO

102
93

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO Nº 426

EXPEDIENTE Nº 0-2439

IPC A61K 31/17 // 31/33

La reivindicación 12 debe presentarse como una reivindicación dependiente de una reivindicación principal y no como reivindicación independiente. Esto con el fin de que se observe claramente la unidad de invención.

Debe tenerse en cuenta que cuando se hace referencia a metabolitos de un compuesto, se está hablando de compuestos que resultan como productos de reacción de dicho compuesto. Por lo tanto, se trata de compuestos diferentes. Por este motivo, la reivindicación 14 debe suprimirse. Además, de la forma en la cual se encuentra redactada resulta muy ambigua, ya que no permite precisar el alcance de la invención, pues no se puede establecer en forma específica los compuestos que se desean proteger.

La reivindicación 15 se acepta siempre y cuando se presente como una reivindicación dependiente de la reivindicación 1. Esto con el fin de que dicha reivindicación sea más clara y permita precisar el alcance de los compuestos que se desean proteger.

Debe tenerse en cuenta que cuando se desea proteger una composición esta debe caracterizarse por cada uno de los componentes que hacen parte de dicha composición y no solo por contener un compuesto de la invención. Por este motivo, la reivindicación 21 debe revisarse y corregirse.

Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmula I) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm.

Al corregir las reivindicaciones, debe anexarse nuevo capítulo reivindicatorio.

Santa Fe de Bogotá D.C., 8 de marzo de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010



~~103~~
94

2000-03-16
430

EXPEDIENTE 0-2439

AUTO 0093

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Emilio Ferrero, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 14 MAR 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 16 MAR 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA