

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-037018- -00000-0000

Fecha: 2011-03-25 17:36:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 118



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

QQ

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

11 37018

54. TÍTULO

"INHIBIDORES DE LA CINASA MAP P38"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 401/12

71. SOLICITANTE

RESPIVERT LIMITED.

DOMICILIO

BUCKINGHAMSHIRE, REINO UNIDO.

74. REPRESENTANTE LEGAL

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

25 MAR 2011

(FORMA P 10)

Ind. y Com.
62-05-2011
Nº 24

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-037018- -00000-0000

Fecha: 2011-03-25 17:36:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 118

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: RESPIVERT LIMITED.

Dirección: 50-100 Holmers Far Way, High Wycombe, Buckinghamshire HP12 4EG, Reino Unido.

Nacionalidad o Domicilio: Buckinghamshire, Reino Unido.

Lugar de Constitución:

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

4

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: ITO, Kazuhiro; STRONG, Peter; RAPEPORT, William, Garth; MURRAY, Peter, John; KING-UNDERWOOD, John; WILLIAMS, Jonathan, Gareth; ONIONS, Stuart, Thomas; HIRST, Simon, Christopher; TADDEI, David, Michel, Adrien; y CHARRON, Catherine, Elisabeth

Dirección: Respivert Limited, Imperial College BioIncubator, Level 1, Bessemer Building, Imperial College, London SW7 2AZ; Moorend Cottage, School Lane, Pendock, Worcestershire GL19 3PW y Sygnature Chemical Services Ltd, Biocity Nottingham, Pennyfoot, Street, Nottingham NG1 1GF.

Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2009/051304

Fecha: 02/10/09

Publicación Internacional No. WO 2010/038086 A3

Fecha: 08/04/10

6

Título

"INHIBIDORES DE LA CINASA MAP P38"

7

Clasificación Internacional (51) C07D 401/12

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

31) Número de Solicitud

GB

02/10/08

0818033.3

GB

11/12/08

0822609.4

9

Comprobante de Pago No. 11-0013335

Fecha: 14-02-2011

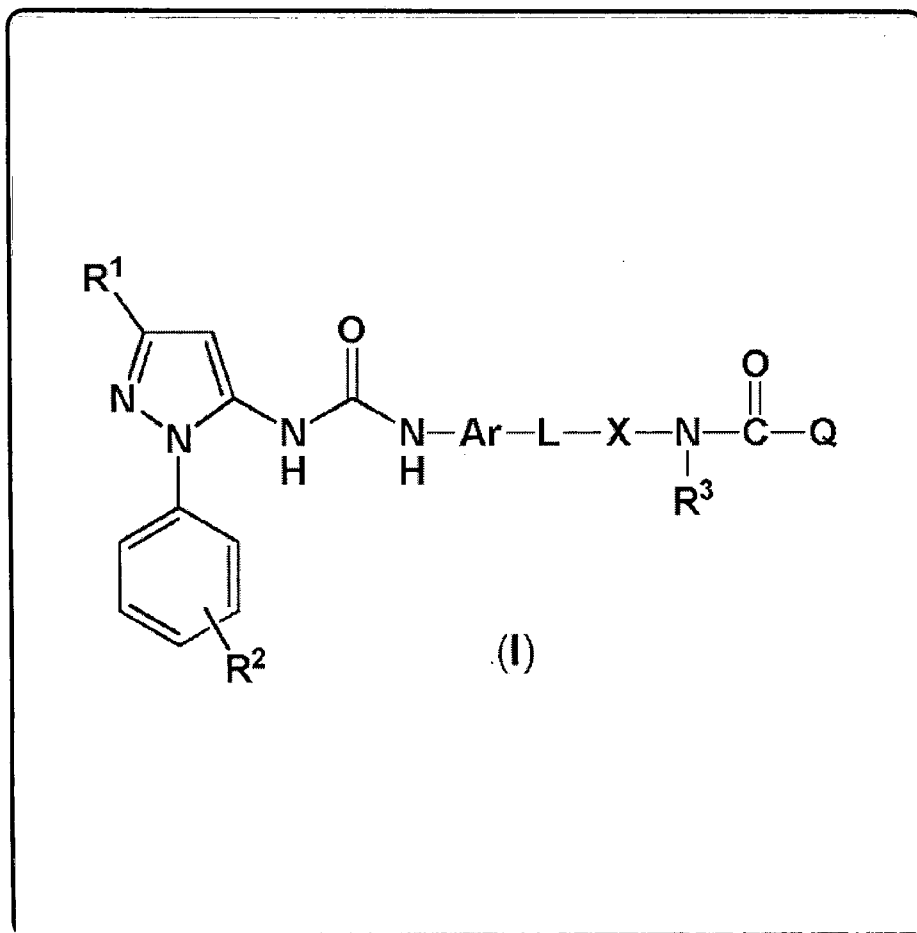
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones) y dibujos)
- ☐ Copia del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de búsqueda internacional, publicación, documento de notificación de registro de cambio de dirección del solicitante y solicitud de corrección del nombre del inventor CHARRON, CATHERINE, ELISABETH.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0013335

Bogotá D.C., Febrero 14 de 2011 - 13:12:50

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	142967915	14/02/2011	22.740.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



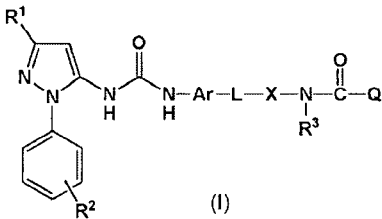
No. 11-037018- -00000-0000

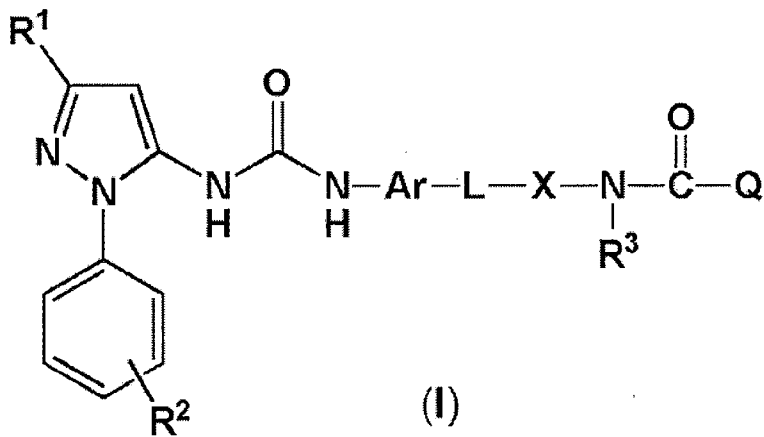
Fecha: 2011-03-25 17:36:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 118

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 14 de 2011 - 13:12:54







Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 25-03-11

(51) Clasificación Internacional: C07D 401/12

(71) Solicitante(s): **RESPIVERT LIMITED**

(72) Inventor(es): ITO, Kazuhiro; STRONG, Peter; RAPEPORT, William, Garth; MURRAY, Peter, John; KING-UNDERWOOD, John; WILLIAMS, Jonathan, Gareth; ONIONS, Stuart, Thomas; HIRST, Simon, Christopher; TADDEI, David, Michel, Adrien y CHARRON, Catherine, Elisabeth.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	0818033.3	02-10-08	GB
	0822609.4	11-12-08	GB

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 02-05-11

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **08-04-10**

Fecha de presentación de la solicitud: 02-10-09

No. publicación: **WO 2010/038086 A3**

No. de solicitud: **PCT/GB2009/051304**

(54) Título: **INHIBIDORES DE LA CINASA MAP P38**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 25-03-11

(51) Clasificación Internacional: C07D 401/12

(71) Solicitante(s): **RESPIVERT LIMITED**

(72) Inventor(es): ITO, Kazuhiro; STRONG, Peter; RAPEPORT, William, Garth; MURRAY, Peter, John; KING-UNDERWOOD, John; WILLIAMS, Jonathan, Gareth; ONIONS, Stuart, Thomas; HIRST, Simon, Christopher; TADDEI, David, Michel, Adrien y CHARRON, Catherine, Elisabeth.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	0818033.3	02-10-08	GB
	0822609.4	11-12-08	GB

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 02-05-11

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 02-10-09
No. de solicitud: **PCT/GB2009/051304**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **08-04-10**

No. Publicación: **WO 2010/038086 A3**

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

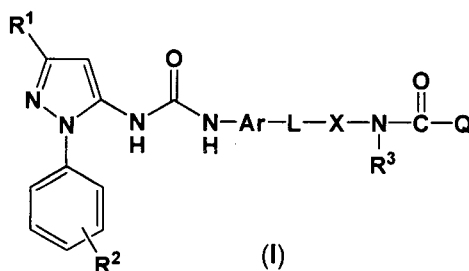
(54) Título: **INHIBIDORES DE LA CINASA MAP P38**

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Sector: Compuestos químicos para preparaciones médicas para tratar problemas respiratorios. Específicamente compuestos heterocíclicos que contienen dos o más heteroanillos.

Resumen: _____

Se proporcionan, entre otros, compuestos de la fórmula (I)



en donde R¹, Ar, L, X, R³ y Q son como se definen en la descripción, para usarlos en terapia, especialmente en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

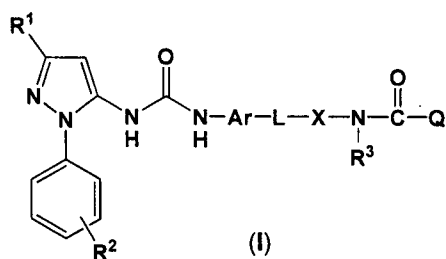
(21) No. de solicitud:				(51) Int Cl:	C07D 401/12
(22) Fecha de solicitud:				(71) Solicitante(s):	RESPIVERT LIMITED
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es):	ITO, Kazuhiro; STRONG, Peter; RAPEPORT, William, Garth; MURRAY, Peter, John; KING-UNDERWOOD, John; WILLIAMS, Jonathan, Gareth; ONIONS, Stuart, Thomas; HIRST, Simon, Christopher; TADDEI, David, Michel, Adrien y CHARRON, Catherine, Elisabeth.
	0818033.3	02-10-08	GB		
	0822609.4	11-12-08	GB		
				(74) Apoderado:	ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85)	Fecha límite inicio fase nacional:			(87)	Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha:	08-04-10
	Fecha de presentación de la solicitud:			No. publicación:	WO 2010/038086 A3
	No. de solicitud: PCT/GB2009/051304				
(54) Título: "INHIBIDORES DE LA CINASA MAP P38"					

Resumen - Reivindicación(es):

Sector: Compuestos químicos para preparaciones médicas para tratar problemas respiratorios. Específicamente compuestos heterocíclicos que contienen dos o mas heteroanillos.

Resumen:

Se proporcionan, entre otros, compuestos de la fórmula (I)



en donde R¹, Ar, L, X, R³ y Q son como se definen en la descripción, para usarlos en terapia, especialmente en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference RES-P904PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/GB2009/051304	International filing date (day/month/year) 02/10/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 02/10/2008
Applicant Respivert Limited		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the title,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

P38 MAP KINASE INHIBITORS

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2009/051304

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/12 C07D403/12 A61K31/415 A61P11/00 A61P29/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/072569 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [US]) 4 September 2003 (2003-09-04) page 24 - page 37	1-19
X	WO 2004/100946 A1 (AVENTIS PHARMA INC [US]; BORCHERDING DAVID R [US]; GROSS ALEXANDRE [US]) 25 November 2004 (2004-11-25) page 75; claim 14; examples 1,2	1-19
X	US 2004/180906 A1 (FLYNN DANIEL L [US] ET AL) 16 September 2004 (2004-09-16) pages 90-100; examples 79-144	1-19
X	US 6 525 046 B1 (CIRILLO PIER FRANCESCO [US] ET AL) 25 February 2003 (2003-02-25) the whole document	1-19
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 April 2010

Date of mailing of the international search report

15/04/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Megido, Benigno

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2009/051304

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 10 2005 015253 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]) 5 October 2006 (2006-10-05) claims 1-31; compound 9 -----	1-19
X	WO 2007/064872 A2 (BAYER PHARMACEUTICALS CORP [US]; SMITH ROGER [US]; HATOUM-MOKDAD HOLIA) 7 June 2007 (2007-06-07) page 57; claims 1-39 -----	1-19
X	WO 2007/059202 A2 (BAYER PHARMACEUTICALS CORP [US]; CANTIN LOUIS-DAVID [US]; SMITH ROGER) 24 May 2007 (2007-05-24) claims 1-61 -----	1-19
X	WO 2006/072589 A2 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; FURET PASCAL [FR]; MARTIN) 13 July 2006 (2006-07-13) page 44 - page 45; examples 3,4 page 51; example 8 page 53; example 12 -----	1-19
X	US 2004/192653 A1 (MUNSON MARK [US] ET AL) 30 September 2004 (2004-09-30) pages 7,21; figures 38, 41b, 42, 44, 46-50, 54; compounds 4u, 6n, 6r, 7t1, 7t2, 8v, 9q2, 10v, 28t, 32t, 47d -----	1-19
X	US 2007/010529 A1 (TAKAHASHI KANJI [JP] ET AL) 11 January 2007 (2007-01-11) page 29; example 4 -----	1-19
A	US 2008/113967 A1 (FLYNN DANIEL L [US] ET AL) 15 May 2008 (2008-05-15) examples 29,148,157,159,163,170,172-176 -----	1-19
A	WO 2004/089929 A1 (ASTEX TECHNOLOGY LTD [GB]; GILL ADRIAN LIAM [GB]; WOODHEAD STEVEN [GB]) 21 October 2004 (2004-10-21) examples 2, 4-6, 11, 12, 25 -----	1-19

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2009/051304

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03072569	A1	04-09-2003	AT 386030 T 15-03-2008
		AU 2003213806 A1 09-09-2003	
		CA 2473634 A1 04-09-2003	
		DE 60319066 T2 26-02-2009	
		EP 1480973 A1 01-12-2004	
		ES 2299689 T3 01-06-2008	
		JP 2005518447 T 23-06-2005	
WO 2004100946	A1	25-11-2004	AT 348610 T 15-01-2007
		AU 2004238241 A1 25-11-2004	
		BR PI0409991 A 09-05-2006	
		CA 2524043 A1 25-11-2004	
		CL 9652004 A1 22-04-2005	
		DE 602004003806 T2 22-11-2007	
		DK 1622610 T3 23-04-2007	
		EP 1622610 A1 08-02-2006	
		ES 2277271 T3 01-07-2007	
		HR 20070020 T3 30-04-2007	
		JP 2007502324 T 08-02-2007	
		MX PA05011400 A 12-12-2005	
		PA 8601901 A1 26-11-2004	
		PT 1622610 E 28-02-2007	
		US 2006063796 A1 23-03-2006	
		UY 28310 A1 30-11-2004	
US 2004180906	A1	16-09-2004	AU 2003303641 A1 29-07-2004
		BR 0317872 A 06-12-2005	
		CA 2513627 A1 22-07-2004	
		EP 1585734 A2 19-10-2005	
		EP 1590344 A2 02-11-2005	
		JP 2006514691 T 11-05-2006	
		MX PA05007236 A 27-04-2006	
		WO 2004060305 A2 22-07-2004	
		WO 2004060306 A2 22-07-2004	
		US 2008187978 A1 07-08-2008	
		US 2009105230 A1 23-04-2009	
		US 2009075986 A1 19-03-2009	
		US 2008299639 A1 04-12-2008	
		US 2009137021 A1 28-05-2009	
		US 2009069310 A1 12-03-2009	
US 6525046	B1	25-02-2003	NONE
DE 102005015253	A1	05-10-2006	AR 053569 A1 09-05-2007
		AU 2006231002 A1 12-10-2006	
		CA 2603472 A1 12-10-2006	
DE 102005015253	A1		EP 1866302 A1 19-12-2007
		WO 2006105844 A1 12-10-2006	
		JP 2008534632 T 28-08-2008	
		US 2008207699 A1 28-08-2008	
WO 2007064872	A2	07-06-2007	CA 2631746 A1 07-06-2007
		EP 2044053 A2 08-04-2009	
		JP 2009518298 T 07-05-2009	
WO 2007059202	A2	24-05-2007	CA 2629468 A1 24-05-2007
		EP 1960394 A2 27-08-2008	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2009/051304

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006072589	A2	13-07-2006	AU 2006204505 A1 13-07-2006
		BR PI0606707 A2 07-07-2009	
		CA 2592743 A1 13-07-2006	
		CN 101103023 A 09-01-2008	
		EP 1838700 A2 03-10-2007	
		JP 2008526804 T 24-07-2008	
		KR 20070097493 A 04-10-2007	
		US 2009131437 A1 21-05-2009	
US 2004192653	A1	30-09-2004	AU 2004218463 A1 16-09-2004
			CA 2517517 A1 16-09-2004
			EP 1606283 A2 21-12-2005
			IS 8037 A 21-09-2005
			JP 2006519259 T 24-08-2006
			KR 20050106484 A 09-11-2005
			MX PA05009459 A 17-05-2006
			RU 2357957 C2 10-06-2009
			WO 2004078116 A2 16-09-2004
US 2007010529	A1	11-01-2007	WO 2004101529 A1 25-11-2004
US 2008113967	A1	15-05-2008	AU 2005321946 A1 06-07-2006
			CA 2592118 A1 06-07-2006
			EP 1835934 A2 26-09-2007
			JP 2008525498 T 17-07-2008
			US 2007078121 A1 05-04-2007
			WO 2006071940 A2 06-07-2006
WO 2004089929	A1	21-10-2004	EP 1615907 A1 18-01-2006
			JP 2006522784 T 05-10-2006
			US 2007082898 A1 12-04-2007



(43) International Publication Date
8 April 2010 (08.04.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/038086 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 401/12 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/GB2009/051304

(22) International Filing Date:

2 October 2009 (02.10.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0818033.3 2 October 2008 (02.10.2008) GB
0822609.4 11 December 2008 (11.12.2008) GB

(71) Applicant (for all designated States except US):
RESPIVERT LIMITED [GB/GB]; One London Wall,
London EC2Y 5EB (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ITO, Kazuhiro** [JP/GB]; Respivert Limited, Imperial College BioIncubator, Level 1, Bessemer Building, Imperial College, London SW7 2AZ (GB). **STRONG, Peter** [GB/GB]; Respivert Limited, Imperial College BioIncubator, Level 1, Bessemer Building, Imperial College, London SW7 2AZ (GB). **RAPEPORT, William, Garth** [GB/GB]; Respivert Limited, Imperial College BioIncubator, Level 1, Bessemer Building, Imperial College, London SW7 2AZ (GB). **MURRAY, Peter, John** [GB/GB]; Respivert Limited, Imperial College BioIncubator, Level 1, Bessemer Building, Imperial College, London SW7 2AZ (GB). **KING-UNDERWOOD, John** [GB/GB]; Moorend Cottage, School Lane, Pendock, Worcestershire GL19 3PW (GB). **WILLIAMS, Jonathan, Gareth** [GB/GB]; Sygnature Chemical Services Ltd, Biocity Nottingham, Pennyfoot

Street, Nottingham NG1 1GF (GB). **ONIONS, Stuart, Thomas** [GB/GB]; Sygnature Chemical Services Ltd, Biocity Nottingham, Pennyfoot Street, Nottingham NG1 1GF (GB). **HIRST, Simon, Christopher** [GB/GB]; Sygnature Chemical Services Ltd, Biocity Nottingham, Pennyfoot Street, Nottingham NG1 1GF (GB). **TADDEI, David, Michel, Adrien** [GB/GB]; Sygnature Chemical Services Ltd, Biocity Nottingham, Pennyfoot Street, Nottingham NG1 1GF (GB). **CHARRON, Catherine, Elizabeth** [CA/GB]; Respivert Limited, Imperial College BioIncubator, Level 1, Bessemer Building, Imperial College, London SW7 2AZ (GB).

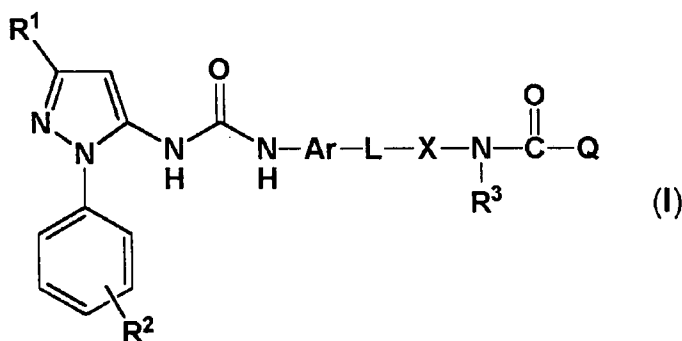
(74) Agents: **TEUTEN, Andrew et al.**; Sagittarius IP, Taylor House, 39 High Street, Marlow, Buckinghamshire SL7 1AF (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: P38 MAP KINASE INHIBITORS



(57) Abstract: There are provided inter alia compounds of formula (I) wherein R¹, Ar, L, X, R³ and Q are as defined in the specification for use in therapy, especially in the treatment of inflammatory diseases.



Published:

(88) Date of publication of the international search report:

24 June 2010

- *with international search report (Art. 21(3))*
- *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

TEUTEN, Andrew
Sagittarius IP
Taylor House
39 High Street
Marlow
Buckinghamshire SL7 1AF
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year) 09 February 2011 (09.02.2011)	
Applicant's or agent's file reference RES-P904PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/GB2009/051304	International filing date (day/month/year) 02 October 2009 (02.10.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:				
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent	☐ the common representative	
Name and Address RESPIVERT LIMITED 265 Strand London WC2R 1BH United Kingdom		State of Nationality GB	State of Residence GB	
		Telephone No.		
		Facsimile No.		
		E-mail address		
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:				
☐ the person	☐ the name	☒ the address	☐ the nationality	☐ the residence
Name and Address RESPIVERT LIMITED 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG United Kingdom		State of Nationality GB	State of Residence GB	
		Telephone No.		
		Facsimile No.		
		E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized		
3. Further observations, if necessary:				
4. A copy of this notification has been sent to:				
☐ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority			
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned			
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned			
	☐ other:			

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 87 40	Authorized officer Sanvincenti Guido e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01
---	---

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTCOMMUNICATION IN CASES FOR WHICH
NO OTHER FORM IS APPLICABLE

To:

TEUTEN, Andrew
Sagittarius IP
Taylor House
39 High Street
Marlow
Buckinghamshire SL7 1AF
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year) 14 March 2011 (14.03.2011)	
Applicant's or agent's file reference RES-P904PCT	REPLY DUE see paragraph 1 below
International application No. PCT/GB2009/051304	International filing date (day/month/year) 02 October 2009 (02.10.2009)
Applicant RESPIVERT LIMITED et al	

1. ☐ REPLY DUE within months/days from the above date of mailing
☐ NO REPLY DUE, however, see below
☒ IMPORTANT COMMUNICATION
☐ INFORMATION ONLY

2. COMMUNICATION:

It has been brought to the attention of the International Bureau that in respect of the above-identified international application, the inventor's name contains an error in the international publication dated 08 April 2010.

The International Bureau will publish a corrected version of the front page reflecting the correct inventor's name CHARRON, Catherine, Elisabeth on 28 April 2011.

Please be also informed that the correct bibliographic data will be available within 24 hours on the WIPO's Internet site, at
<http://www.wipo.int/patentscope/search/en/search.jsf>

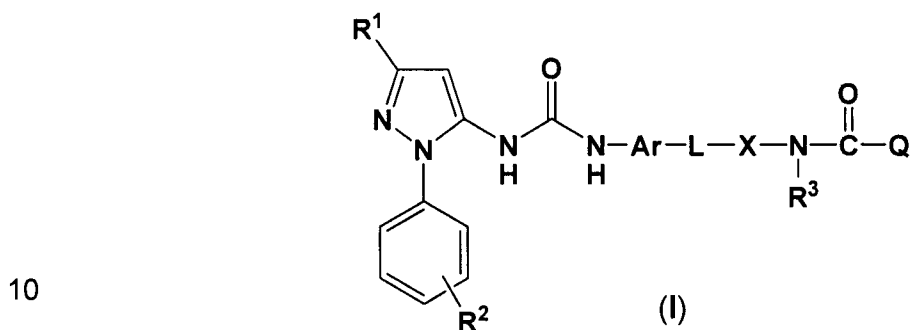
A copy of this Notification is being sent to the receiving Office (RO/GB) and to the designated Offices concerned.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Carrié Christine e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01
Facsimile No. +41 22 338 87 40	

INHIBIDORES DE LA CINASA MAP P38

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 Se proporcionan, entre otros, compuestos de la fórmula (I)



en donde R^1 , Ar, L, X, R^3 y Q son como se definen en la descripción, para usarlos en terapia, especialmente en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

15

Sector: Compuestos químicos para preparaciones médicas para tratar
20 problemas respiratorios. Específicamente compuestos heterocíclicos que contienen dos o mas heteroanillos.

25

INHIBIDORES DE LA CINASA MAP P38

CAMPO DE LA INVENCION

5 La invención se refiere a compuestos que son inhibidores de las enzimas de proteína cinasa activadas por mitógeno p38 (en adelante se mencionan como inhibidores de la MAP cinasa p38), en particular sus subtipos de alfa y gamma cinasa, y su uso en terapia, incluyendo en combinaciones farmacéuticas, especialmente en el tratamiento de

10 enfermedades inflamatorias, incluyendo las enfermedades inflamatorias del pulmón, como la EPOC.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Se han identificado cuatro isoformas de MAPK p38 (alfa, beta, gamma y delta, respectivamente), cada una mostrando un patrón de expresión de tejido específico. Las isoformas alfa y beta de MAPK p38 se expresan ubicuamente en todo el cuerpo y se encuentran en muchos tipos diferentes de células. Las isoformas alfa y beta de MAPK p38 se inhiben

20 por ciertos inhibidores de MAPK p38 de molécula pequeña conocidos. Las primeras generaciones de compuestos eran altamente tóxicas debido al patrón de expresión ubicua de estas isoformas y los efectos distintos a los deseados de los compuestos. Los inhibidores más recientes se han mejorado para ser altamente selectivos para las isoformas alfa y beta de

25 MAPK p38 y tienen un margen de seguridad más amplio.

Se sabe menos sobre las isoformas gamma y delta de MAPK p38. Estas isoformas se expresan en tejidos/células específicas (a diferencia de las isoformas alfa p38 y beta p38). La isoforma delta de

MAPK p38 se expresa más en el páncreas, testículos, pulmón, intestino delgado y el riñón. También es abundante en los macrófagos (Smith, S.J. (2006) *Br. J. Pharmacol.* **149**:393-404) y detectable en neutrófilos, CD4+ células T y células endoteliales (www.genecard.org, Karin, K. (1999) *J. Immunol.*). Muy poco se sabe sobre la expresión de gamma de MAPK p38 pero se expresa más en el cerebro y en el corazón, como también en los linfocitos y macrófagos (www.genecard.org).

Los inhibidores selectivos de molécula pequeña de gamma y delta de MAPK p38 no están actualmente disponibles, pero un compuesto existente, BIRB 796, es conocido por tener actividad inhibidora de la pan-isoforma. La inhibición de gamma p38 y delta p38 se observa a concentraciones más altas del compuesto que la que se requiere para inhibir alfa p38 y beta p38 (Kuma, Y. (2005) *J. Biol. Chem.* **280**:19472-19479). BIRB 796 también daña la fosforilación de MAPK o JNK p38 por MKK6 o MKK4 cinasa corriente arriba. Kuma discute la posibilidad de que el cambio conformacional provocado por la unión del inhibidor a la MAPK puede afectar la estructura tanto del sitio de fosforilación como del sitio de acoplamiento para el activador corriente arriba, dañando la fosforilación de MAPK o JNK p38.

Se cree que MAP cinasa p38 juega un papel de mediador en muchas de las trayectorias de señalización que intervienen en el inicio y mantenimiento de inflamación persistente, crónica en enfermedades humanas, por ejemplo, asma severo y EPOC. En la actualidad existe abundante literatura que demuestra que la MAP cinasa p38 es activada por una gama de citocinas pro-inflamatorias y que su activación da como resultado el reclutamiento y la liberación de más citocinas pro-inflamatorias. De hecho, los datos de algunos estudios clínicos demuestran cambios benéficos en la actividad de la enfermedad en los pacientes

durante el tratamiento con inhibidores de MAP cinasa p38. Por ejemplo Smith, S. J. (2006) *Br. J. Pharmacol.* **149**:393-404 describe el efecto inhibidor de los inhibidores de MAP cinasa p38 en la liberación de citocina de macrófagos humanos. Se propone el uso de inhibidores de MAP cinasa p38 en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los inhibidores de molécula pequeña dirigidos a MAPK α/β p38 han demostrado ser efectivos para reducir varios parámetros de inflamación en células y tejidos obtenidos de pacientes con EPOC, quienes generalmente son insensible a corticoesteroides, (Smith, S. J. (2006) *Br. J. Pharmacol.* **149**:393-404) y modelos de animales *in vivo* (Underwood, D. C. *et al.* (2000) **279**:895-902; Nath, P. *et al.* (2006) *Eur. J. Pharmacol.* **544**:160-167). Irusen y colegas también sugirieron la posibilidad de participación de MAPK α/β p38 en insensibilidad a corticoesteroides por medio de la reducción de la afinidad de unión del receptor de glucocorticoides (GR) en los núcleos (Irusen, E. *et al.*, (2002) *J. Allergy Clin. Immunol.*, **109**:649-657). La experiencia clínica con una gama de inhibidores de la MAP cinasa p38 , incluyendo AMG548, BIRB 796, VX702, SCIO469 y SCIO323 se describe en Lee *et al.* (2005) *Current Med. Chem.* **12**,:2979-2994.

EPOC es una condición en la cual se ha reportado que la inflamación subyacente es sustancialmente resistente a los efectos antiinflamatorios de los corticoesteroides inhalados. En consecuencia, una estrategia eficaz para el tratamiento de EPOC puede muy bien ser el desarrollo de una intervención que tenga efectos anti-inflamatorios inherentes y que sea capaz de aumentar la sensibilidad de los tejidos pulmonares de los pacientes con EPOC a los corticoesteroides inhalados. La reciente publicación de Mercado *et al* (2007; *American Thoracic Society Abstract A56*) demuestra que gamma p38 de silenciamiento tiene el

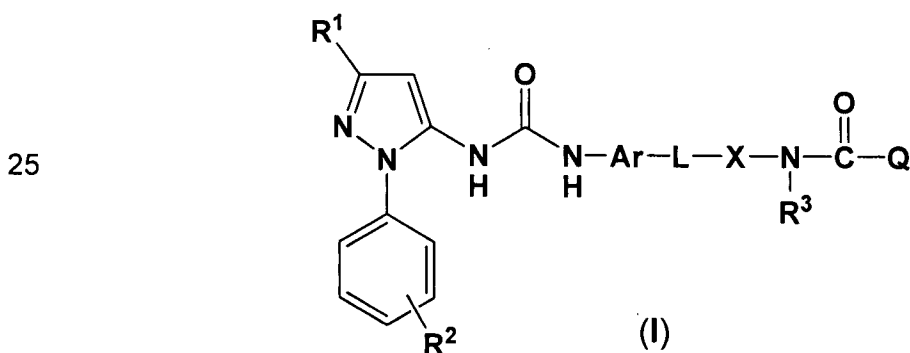
potencial de restablecer la sensibilidad a corticoesteroides. De este modo puede haber un beneficio de "acción doble" para el uso de un inhibidor de MAP cinasa p38 para el tratamiento de EPOC.

Sin embargo, el principal obstáculo que impide la utilidad de los inhibidores de MAP cinasa p38 en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas humanas ha sido la toxicidad observada en los pacientes. Esto ha sido lo suficientemente grave para dar lugar al retiro del desarrollo clínico de muchos de los compuestos desarrollados, incluyendo especialmente a todos los mencionados anteriormente.

Sigue habiendo la necesidad de identificar y desarrollar nuevos compuestos terapéuticamente útiles como inhibidores de MAP cinasa p38 que tengan potencial terapéutico mejorado, en particular que sean más eficaces, de acción más prolongada y/o menos tóxicos a las dosis terapéuticas pertinentes. Uno objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que inhiban la MAP cinasa p38 con cierta especificidad de sub-tipo, que muestren un buen potencial anti-inflamatorio.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

De acuerdo con la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



en donde R^1 es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo;

5 R^2 es H o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo;

R^3 es H, alquilo de C_{1-6} o alquil C_{0-3} cicloalquil C_{3-6}

Ar es un anillo naftilo o fenilo cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados
10 independientemente de alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , amino, mono o di-alquilamino de C_{1-4} ;

L es una cadena alquilenos de C_{1-8} saturada o insaturada ramificada o no ramificada, en donde uno o más carbonos se reemplaza opcionalmente con -O- y la cadena está opcionalmente sustituida con uno
15 o más átomos de halógeno,

X es un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno e incluye opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N;

Q se selecciona entre:

20 a) una cadena alquilo de C_{1-10} saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, en donde por lo menos un carbono (por ejemplo 1, 2 o 3 carbonos, convenientemente 1 o 2, en particular, 1) se reemplaza con un heteroátomo seleccionado entre O, N, S (O) p, en donde dicha cadena está opcionalmente sustituida con uno o más grupos
25 independientemente seleccionados entre oxo, halógeno, un grupo arilo, un grupo heteroarilo o un grupo heterociclilo,

cada grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo tiene 0 a 3
sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆,
haloalquilo de C₁₋₆, amino, mono o di-alquilamino de C₁₋₄,

con la condición de que el átomo enlazado directamente al
5 carbonilo en -NR³C(O)- no sea un oxígeno o un átomo de azufre; y

b) un alquilC₀₋₈ heterocicloC₅₋₆, dicho grupo heterociclilo
comprende al menos un heteroátomo (por ejemplo 1, 2 o 3,
convenientemente 1 o 2, en particular, 1 heteroátomo) seleccionado de O,
N y S y está opcionalmente sustituido por uno o dos o tres grupos
10 seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de
C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, amino, mono y di-alquilamino de C₁₋₄; y

p es 0, 1 o 2;

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

15

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra el tiempo de pre-dosis contra el número
de neutrófilos en BALF para el compuesto del ejemplo 1 en la prueba de
20 acumulación de neutrófilos inducida por LPS.

La figura 2 muestra el tiempo de pre-dosis contra el % de
inhibición de neutrofilia para el compuesto del ejemplo 1 en la prueba de
acumulación de neutrófilos inducida por LPS.

25

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Alquilo como se usa aquí, se refiere al alquilo de cadena
recta o cadena ramificada, tal como, sin limitación, metilo, etilo, propilo,

iso-propilo, butilo y *terc*-butilo. En una modalidad alquilo se refiere a alquilo de cadena recta.

Alcoxi como se usa aquí, se refiere a alcoxi de cadena recta o ramificada, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi. Alcoxi como se
 5 emplea en la presente también se extiende a modalidades en las que el átomo de oxígeno se ubica dentro de la cadena alquilo, por ejemplo –CH₂CH₂OCH₃ o –CH₂OCH₃. En una modalidad, el alcoxi se enlaza a través del oxígeno al resto de la molécula. En una modalidad, la descripción se refiere al alcoxi de cadena recta.

10 En una modalidad de la descripción, se proporcionan compuestos de fórmula (I), en donde R¹ es metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, butil o *terc*-butilo, en particular *terc*-butilo.

En una modalidad R¹ es –C(CH₃)₂CH₂OH.

En una modalidad R² es metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo,
 15 butilo, o *terc*-butilo, particularmente metilo.

En una modalidad R² es –CH₂OH.

En una modalidad R² está en la posición 2, 3, o 4 (es decir, posición *orto*, *meta* o *para*), en particular la posición *para* (4).

En una modalidad Ar es naftilo.

20 En una modalidad Ar no está sustituido con sustituyentes opcionales.

En una modalidad Ar está sustituido con 1 o 2 grupos.

En una modalidad L es un enlazador de cadena recta, por ejemplo:

25 –(CH₂)_n– en donde n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8; o

–(CH₂)_nO(CH₂)_m– en donde n y m son independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, con la condición de que n + m sea cero o un entero de 1

a 7, por ejemplo, en donde n es 0 y m es 1 o 2 o, alternativamente, por ejemplo, en donde n es 1 ó 2 y m es 0.

En una modalidad L es un enlazador de cadena ramificada $R^aO(CH_2)_m$ en donde m es cero o un entero 1, 2, 3, 4 o 5 y R^a es alquilo ramificado de C_{2-7} , con la condición de que el número de carbonos en $R^a + m$ sea un entero de 2 a 7, especialmente en donde m es 0, en particular $-CH(CH_3)O-$.

En una modalidad L es un enlazador de cadena ramificada $(CH_2)_nOR^b$ en donde n es cero o un entero 1, 2, 3, 4 o 5 y R^b es alquilo ramificado de C_{2-7} , con la condición de que el número de carbonos en $R^b + n$ sea un entero de 2 a 7, en particular $-OCH(CH_3)-$ o $-OC(CH_3)_2CH_2-$.

En una modalidad L es un enlazador de cadena ramificada R^aOR^b en donde R^a y R^b son independientemente seleccionados de alquileo ramificado de C_{2-7} , con la condición de que el número de carbonos en $R^a + R^b$ sea un entero de 4 a 7.

En una modalidad R^3 es H.

En una modalidad R^3 es metilo, etilo, propilo o *iso*-propilo.

El halógeno incluye fluoro, cloro, bromo o yodo, en particular fluoro, cloro, bromo, especialmente fluoro o cloro.

En una modalidad la cadena L incluye 1, 2 o 3 sustituyentes del átomo de halógeno, seleccionados independientemente de fluoro, cloro y bromo, por ejemplo, un carbono de alquileo puede tener uno o dos átomos de cloro o flúor y un grupo metilo terminal puede tener uno, dos o tres átomos de flúor o uno, dos o tres átomos de cloro para proporcionar un grupo tal como trifluorometilo o triclorometilo.

En una modalidad X se selecciona de pirrol, oxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, oxadiazol, piridazina, pirimidina,

pirazina, o 1,2,3 y 1,2,4 triazol, en particular, pirimidina, imidazol o piridina, y en especial piridina.

En una modalidad del fragmento Q la cadena alquilo de C₁₋₁₀ en donde por lo menos se reemplaza un carbono (por ejemplo 1, 2 o 3 carbonos, en particular 1 o 2 carbonos) por un heteroátomo seleccionado de O, N, S(O)_p, en donde dicha cadena se sustituye opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de oxo, halógeno, un grupo arilo, un grupo heteroarilo o un grupo heterociclilo, cada grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo tiene 0 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, amino, mono o di-alquilamino de C₁₋₄.

En una modalidad Q es una cadena alquilo de C₁₋₈ saturada o insaturada, ramificada o no ramificada o cadena alquilo de C₁₋₆, en donde por lo menos un carbono es reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre -O, -N, S(O)_p.

En una modalidad, el(los) heteroátomo (s) que reemplazan el carbono en el fragmento de la cadena alquilo de Q se seleccionan entre N y O.

En una modalidad, el fragmento de la cadena alquilo de Q no tiene ningún sustituyente opcional.

En una modalidad, el fragmento de la cadena alquilo de Q tiene 1, 2, o 3, por ejemplo 1 o 2, en particular, 1 sustituyente opcional.

Será evidente para expertos en la técnica que el heteroátomo puede reemplazar un carbono primario, secundario o terciario, es decir un grupo CH₃, -CH₂- o -CH-, como sea técnicamente apropiado.

En una modalidad p es 0 o 2.

En una modalidad, los compuestos de la descripción incluyen aquellos en donde el fragmento $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{Q}$ en la fórmula I están representados por:

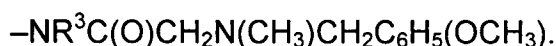
- 5 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OC}_{1-6}\text{alquilo}$, en particular $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$,
 especialmente $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$;
 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, en particular $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$;
 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ en particular $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$;
 10 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ en particular $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_3$;
 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ en particular $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$;
 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{SCH}_3$, en particular $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{SCH}_3$;
 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, en particular $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;
 15 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ en particular $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$;
 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-7}\text{alquilo}$, en particular $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$
 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alquilo})\text{C}_{1-5}\text{alquilo}$ en particular $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$; o
 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CHN}[(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3]_2$ en particular $-\text{NHC}(\text{O})\text{CHN}[(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3]_2$
 20 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CHN}[(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3]_2$

De este modo en una modalidad, un átomo de nitrógeno en la cadena alquilo está directamente unido al carbonilo del fragmento $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})$ y, además, puede, por ejemplo, ser un grupo amino terminal, convenientemente $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ o $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$.

- 25 En una modalidad Q es una cadena alquilo de C_{1-10} saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, en donde por lo menos un carbono está reemplazado por un heteroátomo seleccionado de O, N, y $\text{S}(\text{O})_p$, en donde dicha cadena se sustituye por un grupo arilo que tiene 0 a

3 sustituyentes, por ejemplo 1, 2 o 3, tal como 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, amino y mono o di alquilamino de C₁₋₄. En una modalidad dicho grupo arilo es fenilo, por ejemplo, fenilo sustituido o fenilo no sustituido.

Ejemplos del fragmento -NR³C(O)Q en donde Q comprende fenilo sustituido incluyen:



En una modalidad Q es una cadena alquilo de C₁₋₁₀ saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, en donde por lo menos un carbono está reemplazado por un heteroátomo seleccionado de O, N, y S(O)_p, en donde dicha cadena se sustituye por un grupo heteroarilo que tiene 0 a 3 sustituyentes, por ejemplo 1, 2 o 3, tal como 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alquilamino de C₁₋₆, mono o di alquilamino de C₁₋₄. En una modalidad dicho grupo heteroarilo se selecciona, tiofeno, oxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, oxadiazol, 1,2,3 o 1,2,4 triazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina y, en particular, piridina y pirimidina, especialmente piridina.

En una modalidad Q es una cadena alquilo de C₁₋₁₀ saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, en donde por lo menos un carbono está reemplazado por un heteroátomo seleccionado de O, N, y S(O)_p, en donde dicha cadena se sustituye por un grupo heterociclilo que tiene 0 a 3 sustituyentes, por ejemplo 1, 2 o 3, tal como 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, haloalquilamino de C₁₋₆, mono o di alquilamino de C₁₋₄.

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

En una modalidad los compuestos de la descripción incluyen los compuestos de la fórmula (I) en donde el fragmento $-NR^3C(O)C_0$ -alquilheterociclilo está representado por:

10 $-NHC(O)-(tetrahidropiranilo)$, tal como $-NHC(O)-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)$,

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

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

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

15 $-NHC(O)-(metilpiperazinilo)$, tal como $-NHC(O)-(4-metilpiperazin-1-ilo)$,

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

$-NHC(O)CH_2-(tetrahidropiranilo)$, tal como $-NHC(O)CH_2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)$

20 $-NHC(O)CH_2-(morfolinilo)$, tal como $-NHC(O)CH_2-(4-morfolinilo)$,

$-NHC(O)CH_2-(pirrolidinilo)$, tal como $-NHC(O)CH_2-(pirrolidin-1-ilo)$,

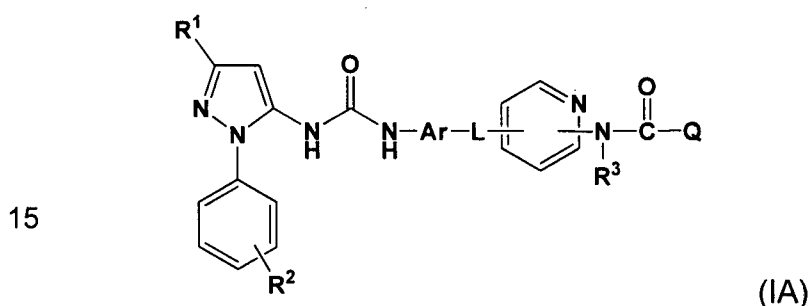
$-NHC(O)CH_2-(piperazinilo)$, tal como $-NHC(O)CH_2-(piperazin-1-ilo)$, y

25 $-NHC(O)CH_2-(metilpiperazinilo)$, tal como $-NHC(O)CH_2-(4-metilpiperazin-1-ilo)$.

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

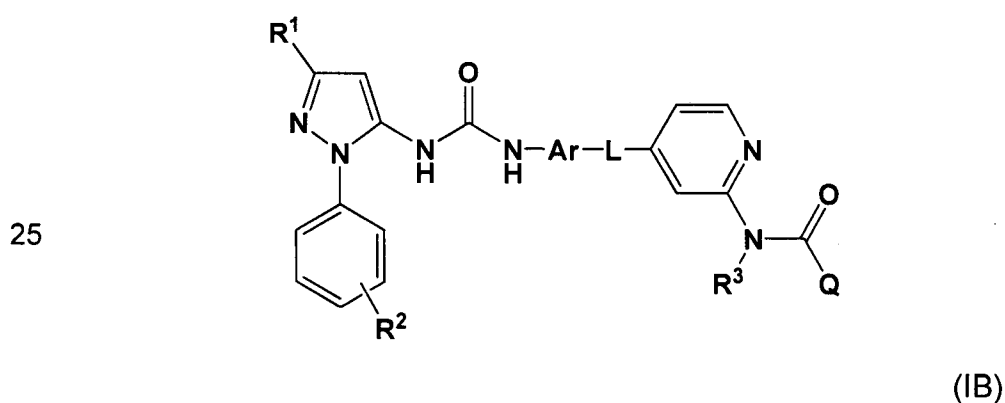
En una modalidad del fragmento Q, la cadena alquilo de C₁-
 10 saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, en donde por lo
 5 menos un carbono es reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre
 -O, -N, S(O)_p se selecciona de: -CH₂OCH₂-, -CH₂NHCH₂-, -CH₂NH- y -
 CH₂OCH₂CH₂-. Estos fragmentos opcionalmente pueden terminar en un
 grupo arilo, un grupo heteroarilo o un grupo heterociclilo como se define
 para el fragmento Q anterior.

10 En una modalidad, la descripción se refiere a los compuestos
 de la fórmula (IA)



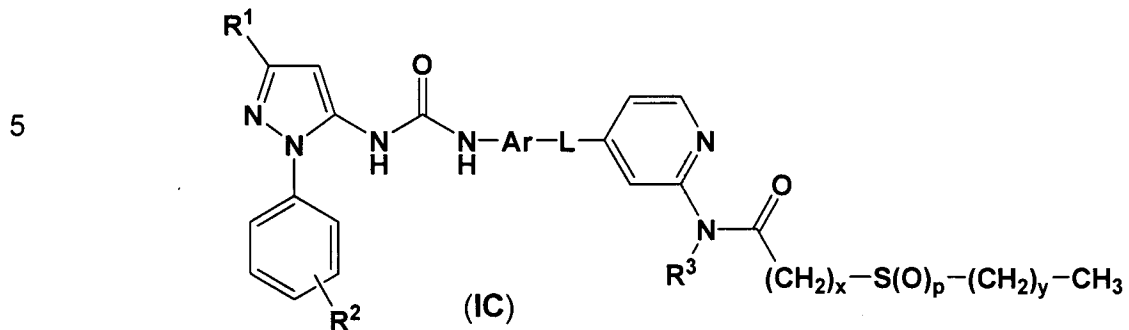
en donde R¹, R², Ar, L, R³ y Q son como se definieron
 anteriormente.

20 En una modalidad adicional, la descripción se refiere a los
 compuestos de la fórmula (IB)



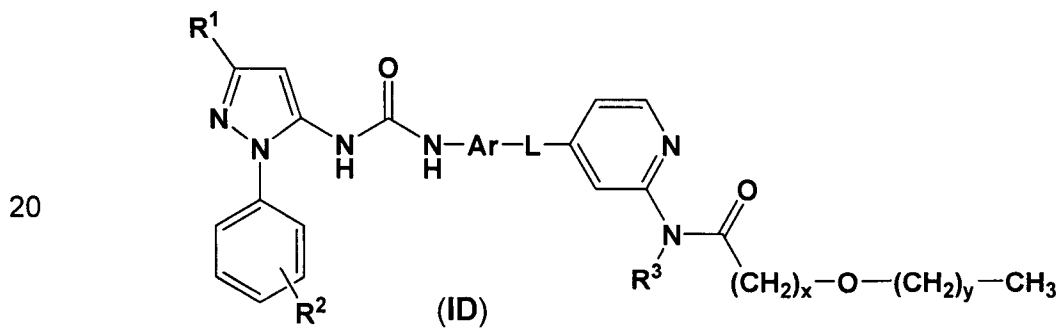
en donde R¹, R², Ar, L, R³ y Q son como se definieron anteriormente.

En incluso otra modalidad, la descripción se refiere a los compuestos de la fórmula (IC)



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

15 En una modalidad, la descripción se refiere a los compuestos de la fórmula (ID)



25 en donde R^1 , R^2 , Ar, L y R^3 son como se definieron anteriormente

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

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

En una modalidad de los compuestos de la fórmula (ID) el fragmento $-NR^3C(O)(CH_2)_xO(CH_2)_yCH_3$ es: $-NR^3C(O)CH_2OCH_3$,
5 especialmente $-NHC(O)CH_2OCH_3$

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

En una modalidad, el compuesto es:

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

Metil 4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-ilurea;

15 *N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-Butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil) piridin-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida;

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

20 (*R*)-*N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-Butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi) metil)piridin-2-il)-2-metoxipropanamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-(4-((3-Metilureidopiridin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea;

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

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

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

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

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

25 4-(2-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)etil)-3-(piridin-2-il)urea;

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

N-(4-((4-(3-(3-*terc*-Butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)pirimidin-2-il)-2-metoxiacetamida; o

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

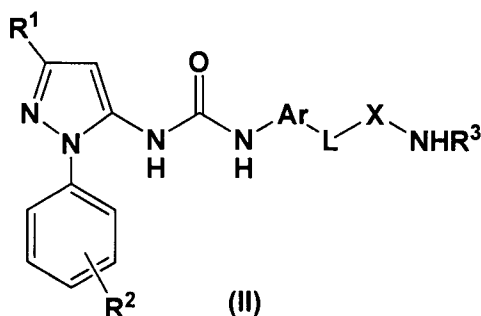
5 Ejemplos de sales del compuesto (I) incluyen todas las sales farmacéuticamente aceptables, tales como, sin limitación, las sales de adición de ácido de los ácidos de minerales fuertes, tales como las sales de HCl y HBr y sales de adición de ácidos orgánicos fuertes, tales como una sal de ácido metansulfónico.

10 Ejemplos de solvatos incluyen hidratos.

Los compuestos descritos en la presente pueden incluir uno o más centros quirales, y la descripción se extiende para incluir racematos, enantiómeros y estereoisómeros que resulten de los mismos. En una modalidad una forma enantiomérica está presente en una forma
15 sustancialmente purificada que está sustancialmente libre de la forma enantiomérica correspondiente.

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

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar mediante
20 un procedimiento que comprende hacer reaccionar los compuestos de fórmula (II):



25

en donde Ar, L, X y R³ son como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I)

con un compuesto de fórmula (III):



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

La reacción se lleva a cabo adecuadamente en presencia de una base (por ejemplo, diisopropiletilamina). La reacción se lleva a cabo adecuadamente en un solvente aprótico o mezcla de solvente, por ejemplo, DCM y DMF.

15 Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV)



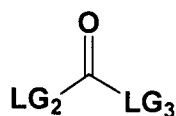
en donde R¹ y R² son como se definieron anteriormente para los compuestos de la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (V):



en donde Ar, L, X y R³ son como se definieron anteriormente
para los compuestos de fórmula (I)

y un compuesto de fórmula (VI):

5

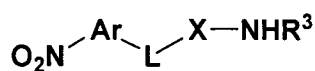


(VI)

en donde LG₂ y LG₃ cada uno representa
independientemente grupos salientes (por ejemplo, LG₂ y LG₃ ambos
representan imidazolilo o halógeno tal como cloro).

La reacción se lleva a cabo adecuadamente en un solvente
aprótico (por ejemplo, diclorometano), utilizando grupos protectores
adecuados para los grupos químicamente sensibles.

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



(VII)

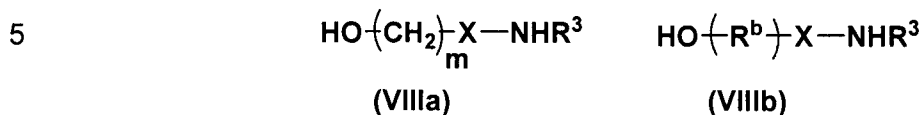
en donde Ar, L, X y R³ son como se definieron anteriormente
para los compuestos de fórmula (I),

por ejemplo por medio de hidrogenación en presencia de un
catalizador tal como platino soportado sobre carbono.

La reacción se lleva adecuadamente en solvente polar
aprótico o mezcla de solventes (por ejemplo, metanol y ácido acético).

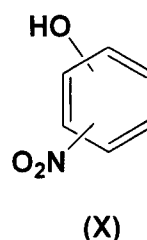
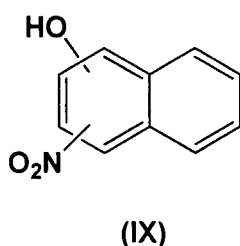
Un compuesto de la fórmula (VII) en donde L representa –
(CH₂)_nO(CH₂)_m o (CH₂)_nOR^b, como se definió anteriormente, en donde n es

cero puede prepararse por medio de la reacción de un compuesto de la fórmula (VIIIa) o (VIIIb)



o sus análogos en donde la cadena alquileo es sustituida, por ejemplo, por uno o más átomos de halógeno y en donde X es como se definió anteriormente para los compuestos de fórmula (I)

10 con un compuesto de la fórmula (IX) o (X)



15

en donde los compuestos (IX) y (X) pueden tener sustituyentes opcionales como se definió anteriormente para los compuestos de la fórmula (I).

La reacción se puede realizar bajo condiciones de Mitsunobu, tal como en presencia de trifenilfosfina y diisopropilazodicarboxilato. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente aprótico polar (por ejemplo, tetrahidrofurano, en particular tetrahidrofurano anhidro).

Los compuestos de las fórmulas (III), (IV), (VI), (VIIIa), (VIIIb), (IX) y (X) están disponibles comercialmente, o son novedosos y se pueden preparar fácilmente por métodos convencionales. Véase por ejemplo Regan, J. *et al.*; *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 4676-4686, WO00/043384, WO2007/087448 y WO2007/089512.

Pueden ser necesarios grupos protectores para proteger a los grupos químicamente sensibles durante una o más de las reacciones descritas anteriormente, para garantizar que el procedimiento sea eficiente. De este modo, si se desea o es necesario, los compuestos intermediarios
5 pueden estar protegidos por el uso de grupos protectores convencionales. Los grupos protectores y medios para su eliminación se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis", by Theodora W. Greene and Peter G.M. Wuts, publicado por John Wiley & Sons Inc, 4^a Ed. Rev., 2006, ISBN-10: 0471697540.-

10 Los intermediarios novedosos se reclaman como un aspecto de la invención.

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

Los compuestos desarrollados hasta la fecha han sido por lo
15 general destinados a la administración oral. Esta estrategia implica la optimización de compuestos que logran su duración de acción por medio de un perfil farmacocinético adecuado. Esto asegura que haya una concentración suficiente de fármaco establecida y mantenida después y entre las dosis para proporcionar un beneficio clínico. La consecuencia
20 inevitable de este enfoque es que todos los tejidos del cuerpo, especialmente el hígado y el intestino, pueden estar expuestos a concentraciones terapéuticamente activas del fármaco, ya sea o no que se vean afectados de manera adversa por la enfermedad que se trata.

Una estrategia alternativa consiste en diseñar los enfoques
25 de tratamiento en los que se dosifica el fármaco directamente en el órgano inflamado (terapia tópica). Si bien este enfoque no es adecuado para el tratamiento de todas las enfermedades inflamatorias crónicas, éste ha sido ampliamente explotado en enfermedades pulmonares (asma, EPOC),

enfermedades de la piel (dermatitis atópica y psoriasis), enfermedades nasales (rinitis alérgica) y enfermedades gastrointestinales (colitis ulcerativa).

En la terapia tópica, la eficacia se puede lograr ya sea (i) asegurando que el fármaco tenga una duración sostenida de acción y se mantenga en el órgano relevante para reducir al mínimo los riesgos de toxicidad sistémica o (ii) produciendo una formulación que genere un "depósito" del fármaco activo que está disponible para mantener los efectos deseados del fármaco. El enfoque (i) se ejemplifica por el fármaco anticolinérgico tiotropio (Spiriva), que se administra por vía tópica al pulmón como un tratamiento para la EPOC, y que tiene una afinidad excepcionalmente alta para su receptor objetivo que resulta en un índice muy lento y una duración sostenida consecuente de acción.

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

En un aspecto, los compuestos tienen una mayor duración de las acciones que BIRB 796.

En una modalidad los compuestos son adecuados para sensibilizar a los pacientes al tratamiento con corticoesteroides.

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

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

Los diluyentes y portadores pueden incluir aquellos adecuados para la administración parenteral, oral, tópica, a través de la mucosa y rectal.

Como se mencionó anteriormente, dichas composiciones
5 pueden prepararse, por ejemplo, para administración parenteral, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intra-articular o peri-articulares, en particular en forma de soluciones líquidas o suspensiones; para administración oral, en particular en forma de tabletas o cápsulas; para administración tópica, por ejemplo, administración pulmonar o intranasal,
10 en particular en forma de polvos, gotas nasales o aerosoles y administración transdérmica; para administración a través de la mucosa, por ejemplo, administración bucal, sublingual o vaginal, y para administración rectal, por ejemplo, en forma de supositorio.

Las composiciones pueden ser convenientemente
15 administradas en forma de dosis unitarias y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA., (1985). Las formulaciones para la administración parenteral pueden contener como excipientes agua
20 estéril o solución salina, alquilen glicoles tales como propilenglicol, polialquilenglicoles tales como polietilenglicol, aceites de origen vegetal, naftalenos hidrogenados y similares. Las formulaciones para la administración nasal pueden ser sólidas y pueden contener excipientes, por ejemplo, lactosa o dextrano, o pueden ser soluciones acuosas u
25 oleosas para su uso en forma de gotas nasales o aspersion medida. Para la administración bucal los excipientes típicos incluyen azúcares, estearato de calcio, estearato de magnesio, almidón pregelatinizado, y similares.

Las composiciones adecuadas para la administración oral pueden comprender uno o más portadores y/o excipientes fisiológicamente compatibles y pueden estar en forma sólida o líquida. Las tabletas y cápsulas se pueden preparar con agentes aglutinantes, por ejemplo, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; llenadores tales como lactosa, sacarosa, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes, tales como estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, o sílice, y agentes tensoactivos, tales como lauril sulfato de sodio. Las composiciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de azúcar, gelatina, carboximetilcelulosa, o grasas comestibles; agentes emulsionantes tales como lecitina o acacia; aceites vegetales tales como aceite de almendras, aceite de coco, aceite de hígado de bacalao o aceite de cacahuete; conservadores tales como hidroxianisol butilado (BHA) e hidroxitolueno butilado (BHT). Las composiciones líquidas pueden encapsularse en, por ejemplo, gelatina para proporcionar una forma de dosificación unitaria.

Las formas de dosificación orales sólidas incluyen tabletas, cápsulas de cubierta dura de dos piezas y cápsulas de gelatina elástica blanda (SEG).

Una formulación de cubierta seca típicamente comprende una concentración de alrededor de 40% a 60% de gelatina, una concentración de alrededor de 20% a 30% de plastificante (tal como glicerina, sorbitol o propilenglicol) y una concentración de alrededor de 30% a 40% de agua. Otros materiales tales como conservadores, colorantes, opacificantes y saborizantes también pueden estar presentes. El material de relleno líquido comprende un fármaco sólido que se disolvió, solubilizó o dispersó (con agentes de suspensión tales como cera de

abejas, aceite de ricino hidrogenado o polietilenglicol 4000) o un fármaco líquido en los vehículos o combinaciones de vehículos, tales como aceite mineral, aceites vegetales, triglicéridos, glicoles, polioles y agentes activos de superficie.

5 Convenientemente, el compuesto de fórmula (I) se administra por vía tópica en el pulmón. Por lo tanto, se proporciona de acuerdo con la invención, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la descripción opcionalmente en combinación con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables. La administración tópica en el
10 pulmón se puede lograr mediante el uso de una formulación en aerosol. Las formulaciones en aerosol comprenden típicamente el ingrediente activo suspendido o disuelto en un propulsor adecuado en aerosol, tal como clorofluorocarbono (CFC) o hidrofluorocarbono (HFC). Los propulsores de CFC adecuados incluyen tricloromonofluorometano
15 (propulsor 11), diclorotetrafluorometano (propulsor 114), y diclorodifluorometano (propulsor 12). Los propulsores de HFC adecuados incluyen tetrafluoroetano (HFC-134a) y heptafluoropropano (HFC-227). El propulsor normalmente comprende 40% a 99.5% por ejemplo, 40% a 90% en peso de la composición total para inhalación. La formulación puede
20 comprender excipientes incluyendo co-solventes (por ejemplo, etanol) y agentes tensoactivos (por ejemplo, lecitina, trioleato de sorbitán y similares). Las formulaciones en aerosol son envasadas en botes y una dosis adecuada se suministra por medio de una válvula de medición (por ejemplo, que se suministra por Bepak, Valois o 3M).

25 La administración tópica en el pulmón también se puede lograr mediante el uso de una formulación no presurizada tal como una solución acuosa o suspensión. Esto puede ser administrado por medio de un nebulizador. La administración tópica en el pulmón también se puede

lograr mediante el uso de una formulación en polvo seco. Una formulación en polvo seco tendrá el compuesto de la descripción en forma finamente dividida, por lo general con un diámetro de masa media (MMAD, por sus siglas en inglés) de 1-10 micras. La formulación tendrá típicamente un diluyente tópicamente aceptable tal como lactosa, por lo general de un tamaño de partícula grande, por ejemplo, un diámetro de masa media (MMAD) de 100µm o más. Sistemas de suministro de polvo seco ejemplares incluyen SPINHALER, DISKHALER, TURBOHALER, DISKUS y CLICKHALER.

10 Los compuestos de acuerdo con la descripción están destinados a tener una actividad terapéutica. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la descripción para su uso como medicamento.

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

Los compuestos de la descripción también pueden volver a sensibilizar la condición del paciente al tratamiento con un corticoesteroide, cuando la condición del paciente se ha vuelto resistente a los mismos.

También se espera que los compuestos de acuerdo con la descripción sean útiles en el tratamiento de ciertas condiciones que pueden tratarse con la terapia tópica o local, incluyendo conjuntivitis alérgica, conjuntivitis, dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, psoriasis, colitis ulcerativa, articulaciones inflamadas secundarias a la artritis reumatoide u osteoartritis.

También se espera que los compuestos de la descripción sea útiles en el tratamiento de otras condiciones incluyendo artritis reumatoide, pancreatitis, caquexia, inhibición del crecimiento y metástasis de tumores incluyendo carcinoma de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de
5 mama, carcinoma gástrico, carcinoma colorrectal y melanoma maligno.

De este modo, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto como se describió en la presente para su uso en el tratamiento de las condiciones antes mencionadas.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el
10 uso de un compuesto como se describió en la presente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las condiciones antes mencionadas.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método de tratamiento de las condiciones arriba mencionadas, que
15 comprende administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la descripción o una composición farmacéutica del mismo.

La palabra "tratamiento" pretende abarcar la profilaxis como también el tratamiento terapéutico.

Un compuesto de la descripción también se puede
20 administrar en combinación con uno o más ingredientes activos, por ejemplo, ingredientes activos adecuados para el tratamiento de las condiciones antes mencionadas. Por ejemplo, las posibles combinaciones para el tratamiento de trastornos respiratorios incluyen combinaciones con esteroides (por ejemplo, budesonida, dipropionato de beclometasona,
25 propionato de fluticasona, furoato de mometasona, furoato de fluticasona), beta agonistas (por ejemplo, terbutalina, salbutamol, salmeterol, formoterol) y/o xantinas (por ejemplo, teofilina).

Abreviaciones:

AcOH	ácido acético glacial
aq	acuoso
Ac	acetilo
ATP	adenosin-5'-trifosfato
BALF	fluido de lavado bronquioalveolar
br	amplio
BSA	albúmina sérica bovina
CatCart®	cartucho catalítico
CDI	1,1-carbonil-diimidazol
EPOC	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
d	doblete
DCM	diclorometano
DIAD	diisopropilazadicarboxilato
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
EtOAc	acetato de etilo
FCS	suero fetal de ternera
hr	hora(s)
HRP	peroxidasa de rábano
JNK	cinasa N-terminal de c-Jun
MAPK	proteína cinasa activada por proteína de mitógeno
MeOH	metanol
min	Minuto(s)

MTT	bromuro de 3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio
PBS	solución regulada de fosfato
PPh ₃	trifenilfosfina
TA	temperatura ambiente
RP HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa
s	singlete
SCX	intercambio catiónico soportado por sólidos
SDS	dodecil sulfato de sodio
t	tripleto
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMB	3,3', 5,5'-tetrametilbenzidina
TNF α	factor alfa de necrosis tumoral

Procedimientos generales

Todos los materiales de partida y solventes se obtuvieron de fuentes comerciales o se prepararon de acuerdo con la cita bibliográfica.

5 Las hidrogenaciones se realizaron en un reactor de flujo Thales H-cube en las condiciones establecidas.

Las soluciones orgánicas se secaron normalmente sobre sulfato de magnesio.

Se compró SCX con Supelco y se trató con HCl acuoso 1M
10 antes de su uso. La mezcla de reacción para la purificación se diluyó primero con MeOH y se hizo ácida con algunas gotas de AcOH. Esta solución se cargó directamente en SCX y se lavó con MeOH. El material deseado se eluyó luego por lavado con NH₃ al 1% en MeOH.

Se realizó la cromatografía en columna en sílice pre-
 envasada Silicycle (malla 230-400, 40-63 μM) los cartuchos utilizando la
 cantidad indicada.

5 Cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa preparativa

Columna Agilent Scalar C18, 5 μm (21.2 x 50 mm), velocidad
 de flujo 28 mL/min eluyendo con un gradiente de H_2O -MeCN que contiene
 ácido fórmico al 0.1% v/v durante 10 mins utilizando detección UV a 215 y
 254 nm. Información de gradiente: 0.0 – 0.5 min: H_2O al 95% - MeCN al
 10 5%; 0.5 -7.0 min; Inclinado desde H_2O al 95% - MeCN al 5% a H_2O al 5% -
 MeCN al 95%; 7.0 – 7.9 min: Mantenido a H_2O al 5% - MeCN al 95%; 7.9 –
 8.0 min: Regresado a H_2O al 95%- MeCN al 5%; 8.0 – 10.0 min:
 Mantenido a H_2O al 95% - MeCN al 5%.

15 Métodos analíticos

Cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa:

Columna Agilent Scalar C18, 5 μm (4.6 x 50 mm) o Waters
 XBridge C18, 5 μm (4.6 x 50 mm) velocidad de flujo 2.5 mL/min eluyendo
 con gradiente de H_2O -MeCN que contiene ácido fórmico al 0.1% v/v
 20 durante 7 min empleando detección UV a 215 y 254 nm. Información de
 gradiente: 0.0 – 0.1 min: H_2O al 95% - MeCN al 5%; 0.1 -5.0 min; Inclinado
 desde H_2O al 95% - MeCN al 5% a H_2O al 5% - MeCN al 95%; 5.0 – 5.5
 min: Mantenido a H_2O al 5%- MeCN al 95%; 5.5 – 5.6 min: Mantenido a
 H_2O al 5%-MeCN al 95%, velocidad de flujo incrementada a 3.5 ml/min;
 25 5.6 – 6.6 min: Mantenido a H_2O al 5%-MeCN al 95%, velocidad de flujo 3.5
 ml/min; 6.6 – 6.75 min: Regresado a H_2O al 95%-MeCN al 5%, velocidad
 de flujo 3.5 ml/min; 6.75 – 6.9 min: Mantenido a H_2O al 95%-MeCN al 5%,

velocidad de flujo 3.5 ml/min; 6.9 – 7.0 min: Mantenido a H₂O al 95%-MeCN al 5%, velocidad de flujo reducida a 2.5 ml/min.

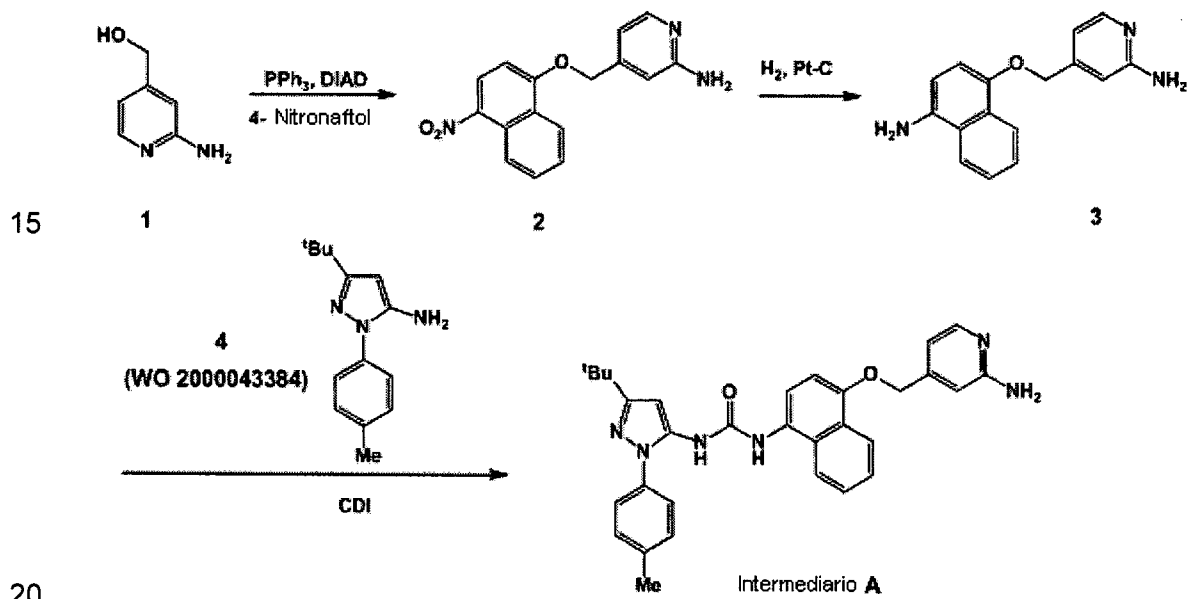
Espectroscopía ¹H RMN:

5 Bruker Avance III de 400 MHz utilizando solvente residual no deuterizado como referencia

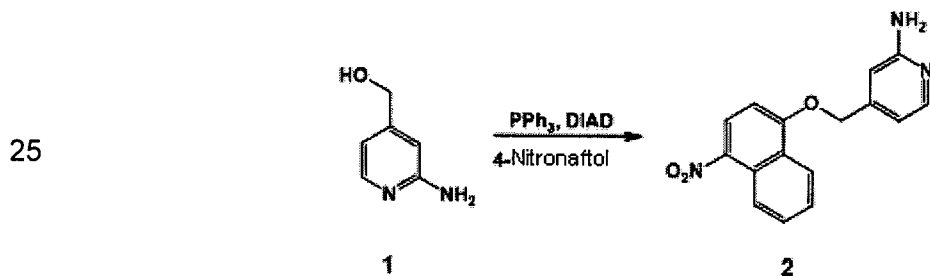
Intermediario A:

1-(4-((2-Aminopiridin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)-3-(3-terc-butil-1-

10 p-tolil-1H-pirazol-5-il)urea



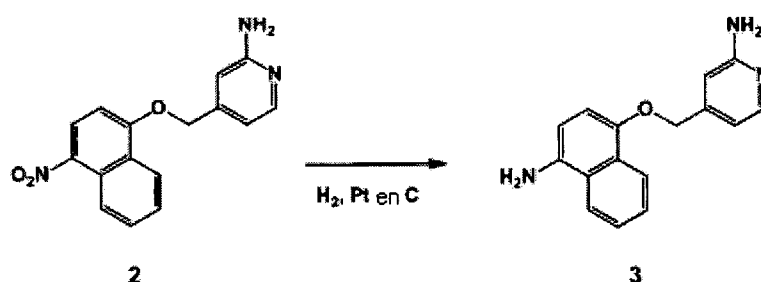
2-Amino-4-((4-nitronaftalen-1-iloxi)metil)piridina (2)



A una solución de 4-nitronaftol (5.17 g, 27.3 mmol), PPh_3 (10.75 g, 41.0 mmol) y 2-aminopiridin-4-metanol (**1**) (5.09 g, 41.0 mmol) en THF (50 mL) se le agregó gota a gota DIAD (8.07 mL, 41.0 mmol) a -15°C . La mezcla se agitó durante la noche a TA y los volátiles se removieron al vacío. El producto crudo se trituró de EtOAc (150 ml), se separó por filtración y se lavó con EtOAc (100 ml). Una segunda trituración de MeOH (100 mL) dio 2-amino-4-((4-nitronaftalen-1-iloxi) metil)piridina (**2**) (4.54 g, 56%) como un sólido amarillo: m/z 296 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+).

10

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



15

2-Amino-4-((4-nitronaftalen-1-iloxi)metil)piridina (**2**) (4.50 g, 15.24 mmol) en MeOH (200 mL) y AcOH (200 mL) se pasaron a través de Thales H-cube (2.0 mL.min⁻¹, 40°C, 55 mm 10% Pt/C Cat-Cart, modo de hidrógeno completo) y los volátiles se removieron al vacío. El producto bruto se somete a captura y liberación SCX eluyendo con 1% NH_3 en solución de MeOH y se eliminó el solvente al vacío para dar 2-amino-4-((4-aminonaftalen-1-iloxi)metil)piridina (**3**) (3.82g, 94%) como un sólido morado: m/z 266 ($\text{M} + \text{H}^+$) (ES^+).

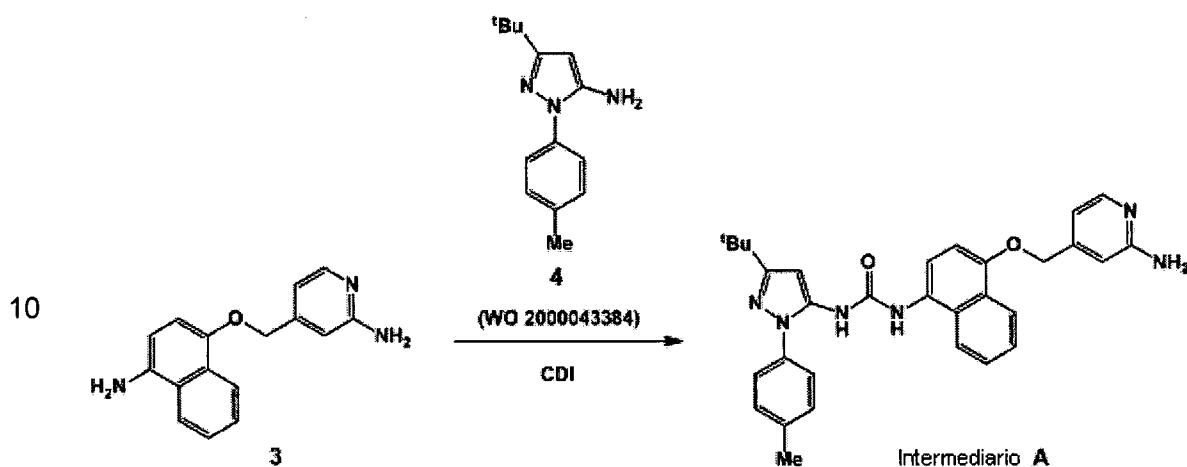
25

(Intermediario A):

1-(4-((2-Aminopiridin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*terc*-butil-1-

p-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea

5



A una solución de CDI (4.18 g, 25.8 mmol) en DCM (15 mL)

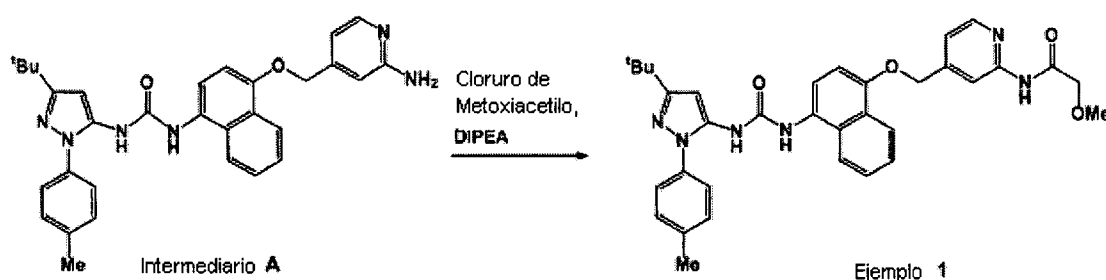
15 se añadió gota a gota en atmósfera de nitrógeno una solución de 3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-amina (**4**) (WO 2000043384) (5.91g, 25.8 mmol) en DCM (15 mL) al paso de 40 min. La solución resultante se agitó a TA durante 1 hora y luego se añadió gota a gota en atmósfera de nitrógeno a una solución de 2-amino-4-((4-aminonaftalen-1-iloxi)metil)piridina (**3**) (3,80

20 g, 12,9 mmol). La mezcla se agitó durante la noche y los volátiles se removieron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (120 g), eluyendo con 0 a 6% de MeOH en DCM para dar 1-(4-((2-aminopiridin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea (**Intermediario A**) en forma de un sólido blancuzco (4.27 g, 63%):

25 m/z 521 ($M+H$)⁺ (ES^+).

EJEMPLO 1**N-(4-((4-(3-(3-*tert*-Butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida**

5

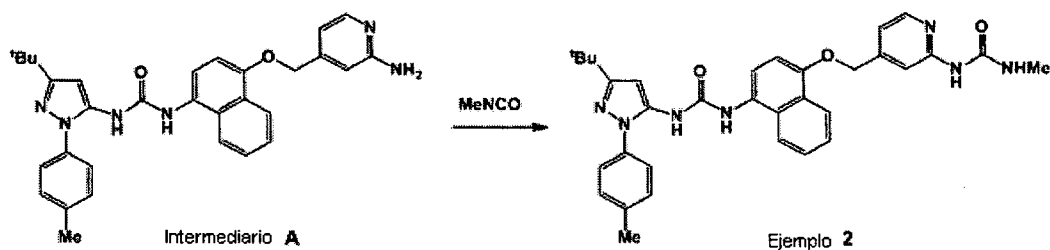


10

A una mezcla de 1-(4-((2-aminopiridin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea (**Intermediario A**) (526 mg, 0.96 mmol) y DIPEA (184 μ L, 1.06 mmol) en DCM/DMF (10:1, 11 mL) se agregó cloruro de metoxiacetilo (92 μ L, 1.01 mmol). Después de agitar durante 1 hora a TA, se añadió en secuencia más DIPEA (184 μ L, 1.06 mmol) y cloruro de metoxiacetilo (92 μ L, 1.01 mmol) y se continuó la agitación durante 1 hora. Después de la adición de una solución de de NH₃ al 1% en MeOH (40 ml), la mezcla se agitó durante 15 minutos y se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (40 g); eluyendo con 0 a 6% de MeOH en DCM para proporcionar

20 *N*-(4-((4-(3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida (**ejemplo 1**) como un sólido blanco (286 mg, 49%): m/z 593 ($M+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.27 (9 H, s), 2.39 (3 H, s), 3.32 (3 H, s), 4.08 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.03 (1H, d), 7.28 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.56-7.64 (3H, m), 7.93 (1H, m), 8.30-8.35 (3H, m), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, s), 10.02 (1H, s).

25

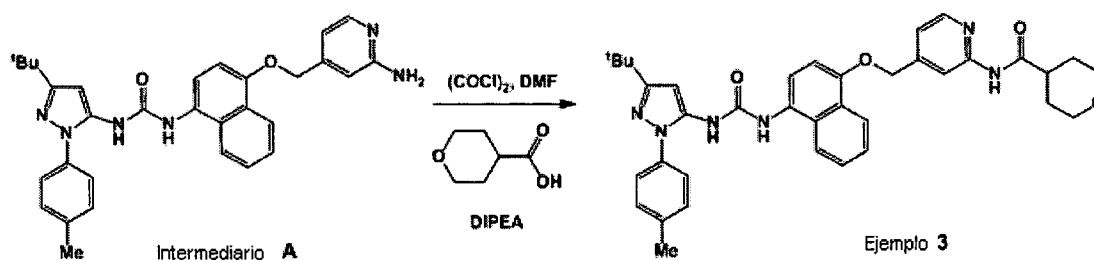
EJEMPLO 2**Metil 4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)****metil)piridin-2-ilurea**

A una mezcla de 1-(4-((2-aminopiridin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea (**Intermediario A**) (70 mg, 0.13 mmol) en piridina anhidra (1.5 mL) se agregó isocianato de metilo (14 μ L, 0.24 mmol) y la mezcla se dejó agitar a TA por 72 horas. La piridina se retiró bajo vacío y el residuo se trituró con DCM (3.0 mL). La filtración generó un polvo blancuzco, 4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-ilurea (**Ejemplo 2**) (36 mg, 45 %): m/z 578 ($M+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.74 (3H, d), 5.30 (2H, s), 6.36 (1H, s), 6.99 (1H, d), 7.05 (d, 1H), 7.35, (2H, d), 7.44 (2H, d), 7.54–7.64 (4H, m), 7.93 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.23 (1H, brs), 8.35 (1H, d), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.36 (1H, s).

25

EJEMPLO 3**N-(4-((4-(3-(3-*terc*-Butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida**

5



10

DMF (2 gotas) se añadió a una solución agitada de ácido tetrahidropiran-2*H*-4-carboxílico y cloruro de oxalilo (21 μ L, 0.25 mmol) en DCM (1.0 mL) y la solución resultante se agitó a TA por 1 hr. La solución se evaporó a vacío para dar un aceite incoloro, que se redisolvió en DCM (1.0 mL) y se añadió gota a gota a una mezcla agitada de 1-(4-((2-aminopiridin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea (**Intermediario A**) (50 mg, 0.10 mmol) y DIPEA (84 μ L, 0.50 mmol) en DCM (1.0 mL). La agitación continuó durante 18 horas. la mezcla de reacción se agitó en 1% NH_3 en MeOH (20 mL) por 30 min., se evaporó al vacío, se pre-adsorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (12 g, 0-5% MeOH en DCM, elución con gradiente) para generar *N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida (**Ejemplo 3**) como un sólido color canela ligero (18 mg, 28%): m/z 633 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.26 (9H, s), 1.57-1.72 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.75 (1H, m), 3.28-3.33 (2H, m), 3.88 (2H, m), 5.35 (2H, s), 6.34 (1H, s), 6.99 (1H, d), 7.24 (1H, dd), 7.35 (2H, m), 7.43 (2H, m), 7.55-7.64 (3H, m), 7.92 (1H, m), 8.27-8.33 (3H, m), 8.58 (1H, s), 8.78 (1H, s), 10.50 (1H, s).

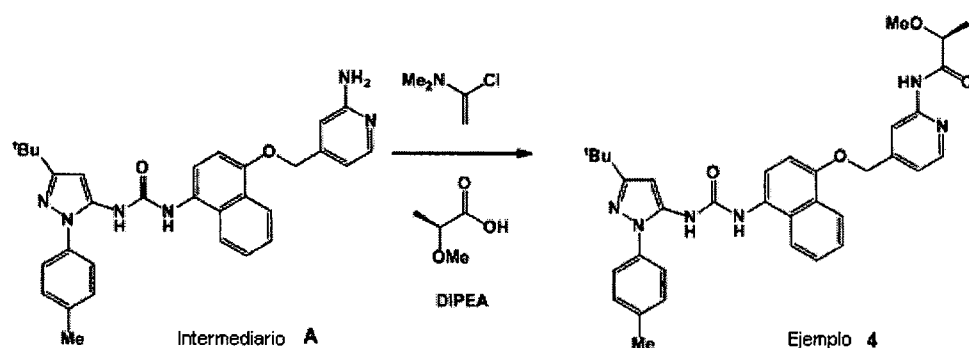
15

20

25

EJEMPLO 4**(S)-N-(4-((4-(3-(3-*tert*-Butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi) metil)piridin-2-il)-2-metoxipropanamida**

5



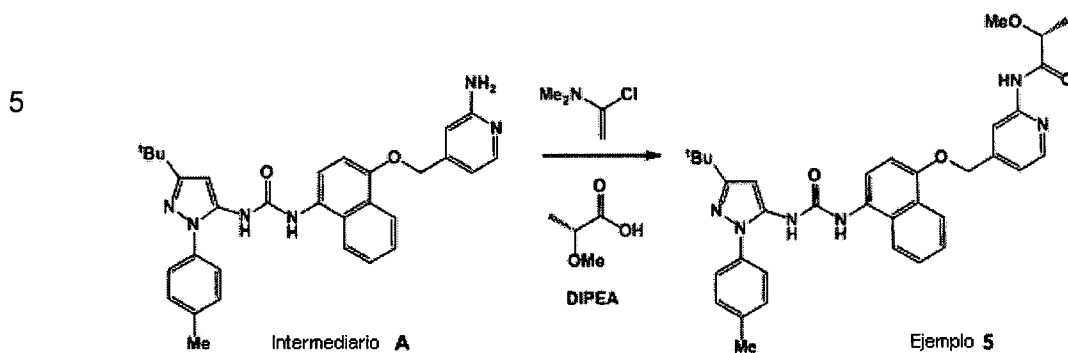
10

1-cloro-*N,N*-dimetiletanamina (50 μ L, 0.48 mmol) se agregó a una solución en agitación de ácido (*S*)-2-metoxipropiónico (50 mg, 0.48 mmol) en DCM (1.0 mL) y la solución color amarillo resultante se agitó a TA por 1 hr. La solución se agregó gota a gota a una mezcla agitada de 1-

15 (4-((2-aminopiridin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea (**Intermediario A**) (50 mg, 0.10 mmol) y DIPEA (167 μ L, 0.96 mmol) en DCM (1.0 mL). La agitación continuó durante la noche. La mezcla de reacción se agitó en 1% NH₃ en MeOH (20 mL), se evaporó al vacío, se pre-adsorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en

20 columna (12 g, 10-50% EtoAc en isohexano, elución con gradiente) para generar (*S*)-*N*-(4-((4-(3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxipropanamida (**Ejemplo 4**) como un sólido incoloro (18 mg, 30%): *m/z* 633 (*M*+*H*)⁺ (*ES*⁺). *m/z* 607 (*M*+*H*)⁺ (*ES*⁺). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.27 (9H, d), 1.31 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.30

25 (3H, s), 4.02 (1H, q), 5.39 (2H, s), 6.37 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.29 (1H, dd), 7.35 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.56-7.64 (3H, m), 7.93 (1H, m), 8.30-8.37 (3H, m), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, s), 10.06 (1H, s).

EJEMPLO 5**(R)-N-(4-((4-(3-(3-*terc*-Butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxipropanamida**

10 1-cloro-*N,N*-dimetiletanamina (38 μ L, 0.36 mmol) se agregó a una solución agitada de ácido (*R*)-2-metoxipropiónico (37 mg, 0.36 mmol) en DCM (1.0 mL) y la solución resultante se agitó a TA por 1 hr. La solución se agregó gota a gota a una mezcla agitada de 1-(4-((2-aminopiridin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea (**Intermediario A**) (75 mg, 0.14 mmol) y DIPEA (75 μ L, 0.43 mmol)

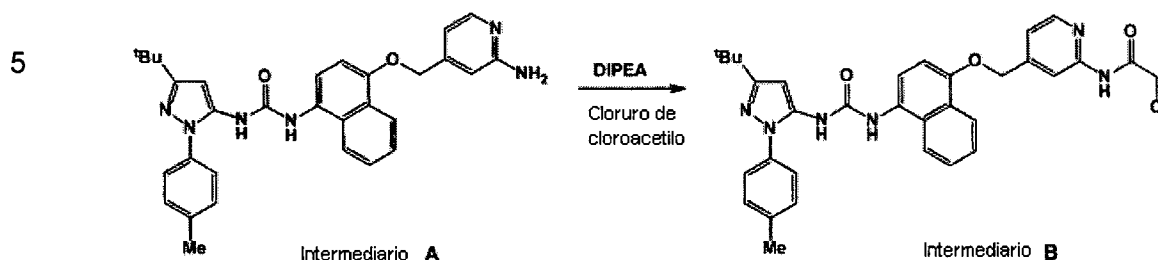
15 en DCM (2.0 mL) a 0°C. La agitación continuó durante 48 horas más. La mezcla se vertió en 1% de NH_3 en MeOH (20 ml) y se agitó durante 1 hora y se evaporó al vacío para dar un residuo amarillo. La cromatografía en columna (12 g, 20-50% EtOAc en isohexano) generó (*R*)-*N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxipropanamida (**Ejemplo 5**) como un sólido color rosa claro (39 mg, 43%): m/z 607 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+). ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ : 1.27 (9H, d), 1.30 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.31 (3H, s), 4.02 (1H, q), 5.39 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.02 (1H, d), 7.29 (1H, dd), 7.35 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.56-7.64 (3H, m), 7.93 (1H, m), 8.30-8.37 (3H, m), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, s), 10.09 (1H, s).

20

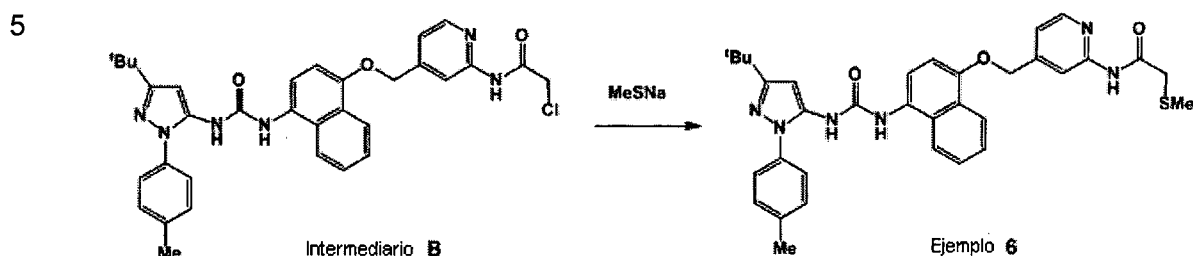
25

Intermediario B:

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



A una solución de DIPEA (1.37 ml, 7.68 mmol) y 1-(4-((2-aminopiridin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea (**Intermediario A**) (2.00 g, 3.84 mmol) en DCM (40 mL) y DMF (8.0 mL) se agregó cloruro de cloroacetilo (0.61 mL, 7.68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. LC-MS indicó el consumo casi completo del material de partida. Se agregó una parte adicional del cloruro de cloroacetilo (100µl, 1.25mmol). Después de agitación por 1 hr a TA, la mezcla de reacción se separó entre DCM (40 mL) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (40 mL). La fase orgánica se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (80 g, 0-10 MeOH% en DCM, elución en gradiente). Las fracciones del producto se concentraron al vacío y el residuo se trituró con dietil éter (20 ml) e isohexano (20 ml). El sólido se recogió por filtración para generar *N*-(4-((4-(3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-cloroacetamida (**Intermediario B**) como un sólido morado claro (1.07g, 42%): m/z 597, 599 (M+H)⁺ (ES⁺).

EJEMPLO 6**N-(4-((4-(3-(3-*terc*-Butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(metiltio)acetamida**

10 *N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-cloroacetamida (**Intermediario B**) (100 mg, 0.17 mmol) se agregó en porciones a una mezcla agitada de tiometóxido de sodio (35 mg, 0.50 mmol) en MeOH (5.0 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a TA. La mezcla se evaporó al vacío y se

15 separó entre salmuera (20 mL) y DCM (30 mL). La capa orgánica se concentró al vacío, el residuo se pre-adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (12 g, 10-100% EtOAc en isohexano, elución en gradiente). Las fracciones del producto se evaporaron al vacío para generar *N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(metiltio)acetamida (**Ejemplo 6**) como un sólido

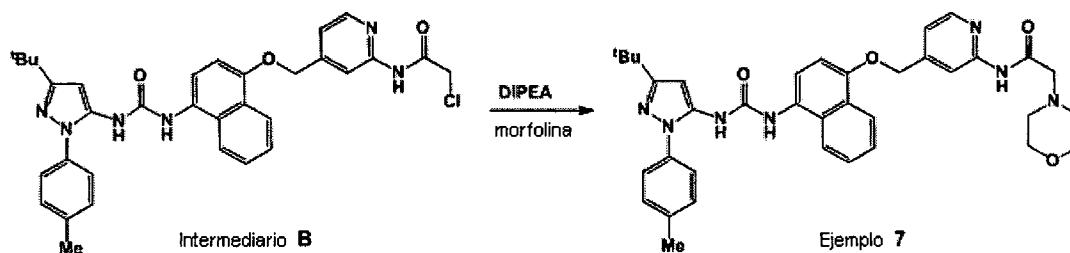
20 amarillo claro (28 mg, 26%): m/z 610 ($M+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.27 (9H, s), 2.16 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.53 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.26 (1H, dd), 7.35 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.55-7.64 (3H, m), 7.92 (1H, m), 8.30-8.35 (3H, m), 8.58 (1H, s), 8.78 (1H,

25 s), 10.60 (1H, s).

EJEMPLO 7

***N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-morfolinoacetamido**

5



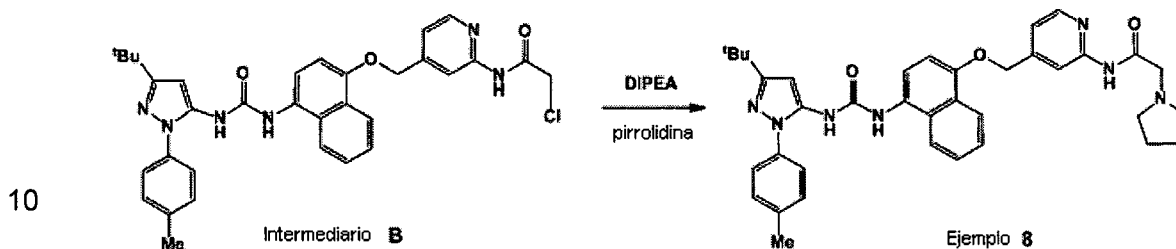
10

A una solución de *N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-cloroacetamida (**Intermediario B**) (50 mg, 0.08 mmol) en DCM (1.0 mL), DMF (0.1 mL) y DIPEA (21.9 μ l, 0.13 mmol) se agregó morfolina (11.0 μ l, 0.13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas. LC-MS indicó 20% de conversión al producto. La mezcla de reacción se calentó a 40°C y se agitó durante 12 horas. LC-MS indicó 87% de conversión al producto. Se agregó una porción adicional de morfolina (11.0 μ l, 0.13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 5 horas. LC-MS indicó 94% de conversión al producto. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía en columna (12 g, 0-10% MeOH en DCM, elución en gradiente). Las fracciones del producto se concentraron al vacío y el residuo se trituró con MeOH (5.0 mL). El sólido se recogió por filtración para generar *N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-morfolinoacetamida (**Ejemplo 7**) como un sólido amarillo claro (11 mg, 20%): m/z 648 ($M+H$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.27 (9 H, s), 2.39 (3 H, s), 2.54 (4 H, m), 3.20 (2 H, s), 3.63 (4 H, m), 5.39 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.28 (1H, d),

7.35 (2H, d), 7.43 (2H, d), 7.63 – 7.56 (3H, m), 7.92 (1H, d), 8.37 - 8.29 (3H, m), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, s), 10.01 (1H, s).

EJEMPLO 8

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



A una solución de *N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-cloroacetamida (**Intermediario B**) (50 mg, 0.08 mmol) en DCM (1.0 mL), DMF (0.1 mL) y

15 DIPEA (22 μ l, 0.13 mmol) se agregó pirrolidina (7.0 μ l, 0.08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas. LC-MS indicó 50% de conversión al producto. La mezcla de reacción se calentó a 40°C y se agitó durante 12 horas. LC-MS indicó 95% de conversión al producto. Se agregó una parte adicional de pirrolidina (7.0 μ l, 0.08 mmol) y la mezcla de

20 reacción continuó en agitación a 40°C durante 5 horas. LC-MS indicó la conversión completa al producto. La mezcla de reacción pura se purificó por cromatografía en columna (12 g, 0-10% MeOH en DCM, elución en gradiente) para generar *N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida

25 (**Ejemplo 8**) como un sólido anaranjado claro (17 mg, 32%): m/z 632 ($M+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.27 (9 H, s), 1.76 (4 H, m), 2.39 (3 H, s), 2.62 (4 H, m), 5.39 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.28

(1H, d), 7.34 (2H, d), 7.44 (2H, d), 7.65 – 7.55 (3H, m), 7.92 (1H, d), 8.36 – 8.29 (3H, m), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.93 (1H, s).

EJEMPLO 9

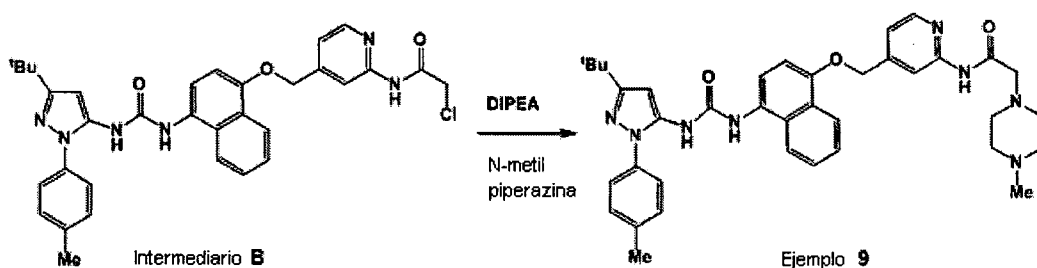
N-(4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-

5

iloxi)metil)

piridin-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida

10



A una solución de *N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-cloroacetamida

15 (Intermediario B) (50 mg, 0.08 mmol) en DCM (1.0 mL), DMF (0.1 mL) y DIPEA (22 μ l, 0.13 mmol) se agregó *N*-metilpiperazina (9.3 μ l, 0.08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas. LC-MS indicó 20% de conversión al producto. La mezcla de reacción se calentó a 40°C y se agitó durante 12 horas. LC-MS indicó 91% de conversión al producto. Se

20 agregó una parte adicional de *N*-metilpiperazina (9.0 μ l, 0.08 mmol) y la mezcla de reacción continuó en agitación a 40°C durante 5 horas. LC-MS indicó 98% de conversión al producto. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía en columna (12 g, 0-10% MeOH en DCM, elución en gradiente). Las fracciones del producto se concentraron al vacío

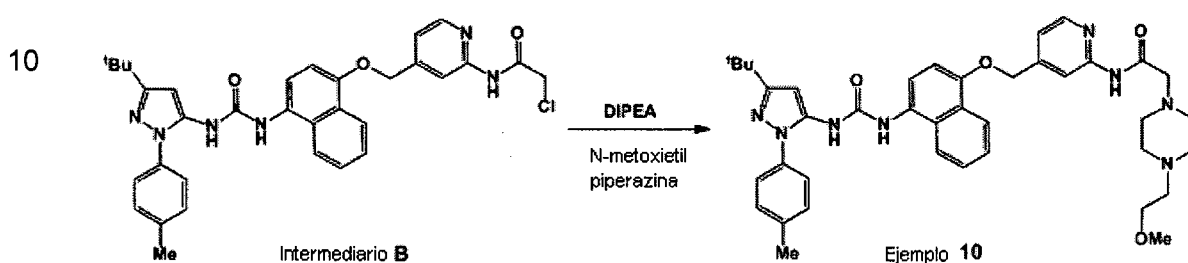
25 y el residuo se trituró con una mezcla de dietil éter, DMC e isohexano (2:1:2, 5.0 mL) para generar *N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida

(Ejemplo 9) como un sólido anaranjado claro (26 mg, 47%): m/z 661

(M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.27 (9 H, s), 2.39 (3 H, s), 2.69 – 2.60 (3 H, bm), 2.88 – 2.73 (3 H, bm), 3.17 – 2.95 (4 H, bm), 5.39 (2H, s), 6.34 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.35 (2H, d), 7.45 (2H, d), 7.66 – 7.56 (3H, m), 7.98 (1H, d), 8.37 - 8.28 (3H, m), 8.73 (1H, s), 8.91 (1H, s), 10.12 (1H, s).

EJEMPLO 10

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

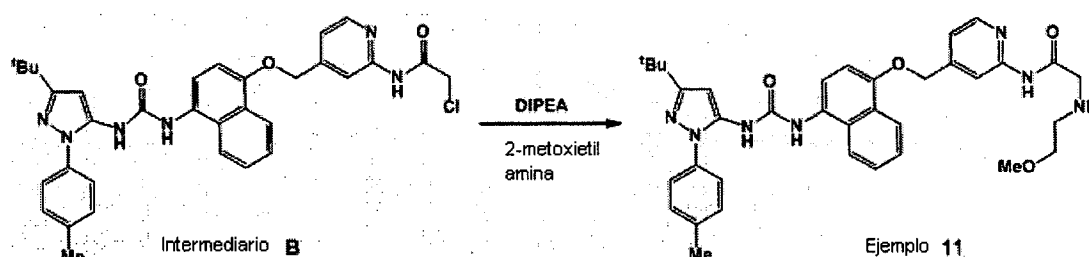


15 A una solución de *N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-cloroacetamida (**Intermediario B**) (50 mg, 0.08 mmol) en DCM (1.0 mL), DMF (0.1 mL) y DIPEA (22 µl, 0.13 mmol) se agregó *N*-metilpiperazina (12.5 µl, 0.08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas. LC-MS indicó 20 20% de conversión al producto. La mezcla de reacción se calentó a 40°C y se agitó durante 12 horas. LC-MS indicó 78% de conversión al producto. Se agregó una porción adicional de *N*-metoxietilpiperazina (12.5 µl, 0.08 mmol) y la mezcla de reacción continuó en agitación a 40°C durante 5 horas. LC-MS indicó 89% de conversión al producto. La mezcla de 25 reacción cruda se purificó por cromatografía en columna (12 g, 0-10% MeOH en DCM, elución en gradiente) para generar *N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamida (**Ejemplo 10**) como un sólido

anaranjado claro (45 mg, 73%): m/z 705 ($M+H$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ : 1.27 (9 H, s), 2.39 (3 H, s), 2.46 – 2.48 (3 H, m, obscured by DMSO), 2.57 – 2.50 (4 H, m), 3.17 (2 H, s), 3.23 (3 H, s), 3.42 (2 H, t), 5.39 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.35 (2H, d), 7.43 (2H, d), 7.65 – 7.55 (3H, m), 7.93 (1H, d), 8.36 - 8.30 (3H, m), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.92 (1H, s).

EJEMPLO 11

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



A una solución de *N*-(4-((4-(3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-cloroacetamida

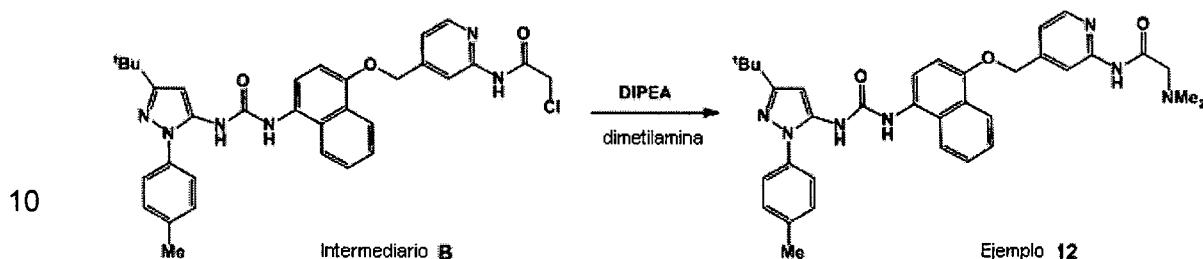
(**Intermediario B**) (50 mg, 0.08 mmol) en DCM (1.0 mL), DMF (0.1 mL) y DIPEA (17 μ L, 0.10 mmol) se agregó 2-metoxietilamina (7.0 μ L, 0.08 mmol).

La mezcla de reacción se calentó a 40°C y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía en columna (12 g, 0-10% MeOH en DCM, elución en gradiente). Las fracciones del producto se concentraron al vacío y el residuo se trituró con una mezcla de dietil éter, DMC e isohexano (2:1:2, 5.0 mL) para generar *N*-(4-((4-(3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(2-metoxietilamino)acetamida (**Ejemplo 11**) como un sólido blancuzco (6 mg, 11%): m/z 637 ($M+H$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.27 (9 H, s), 2.39 (3 H, s), 2.71 (2 H, t), 3.24 (3 H, s), 3.33 (2 H, m (oscurecido por

DHO)), 3.40 (2 H, t), 5.38 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.36 (2H, d), 7.43 (2H, d), 7.64 – 7.57 (3H, m), 7.92 (1H, m), 8.36 - 8.30 (3H, m), 8.59 (1H, s), 8.79 (1H, s).

EJEMPLO 12

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



A una solución de *N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-cloroacetamida

15 (Intermediario B) (50 mg, 0.08 mmol) en DCM (1.0 mL), DMF (0.1 mL) y DIPEA (17 μ l, 0.1 mmol) se agregó dimetilamina (solución 2.0M en THF (41 μ l, 0.08 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40°C y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía en columna (12 g de sílice, 0-10% MeOH en DCM, elución en gradiente).

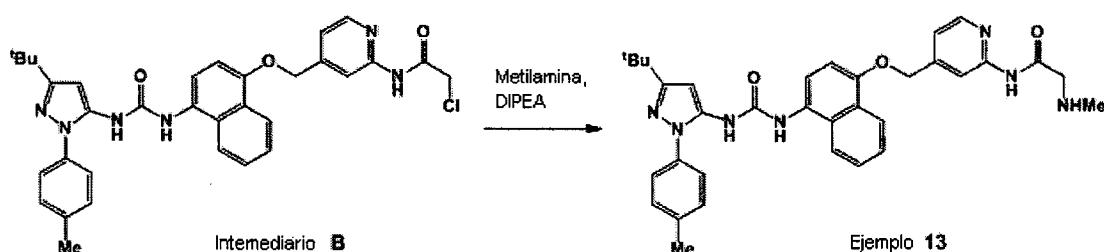
20 Las fracciones del producto se concentraron al vacío y el residuo se trituró con una mezcla de dietil éter, DMC e isohexano (2:1:2, 5.0 mL) para generar *N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(dimetilamido)acetamida (**Ejemplo 12**) como un sólido anaranjado (18 mg, 35%): m/z 607 ($M+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.27 (9 H, s), 2.31 (6 H, s), 2.39 (3 H, s), 3.14 (2 H, s), 5.39 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.35 (2H, d), 7.44 (2H, d), 7.65 – 7.55 (3H, m), 7.94 (1H, m), 8.38 - 8.28 (3H, m), 8.59 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.93 (1H, s).

25

EJEMPLO 13

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

5

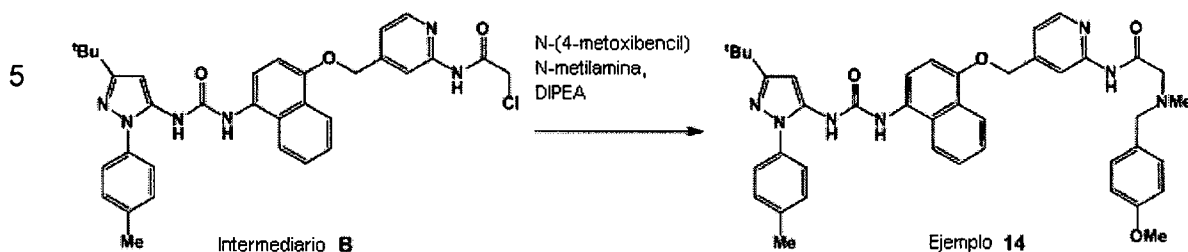


10

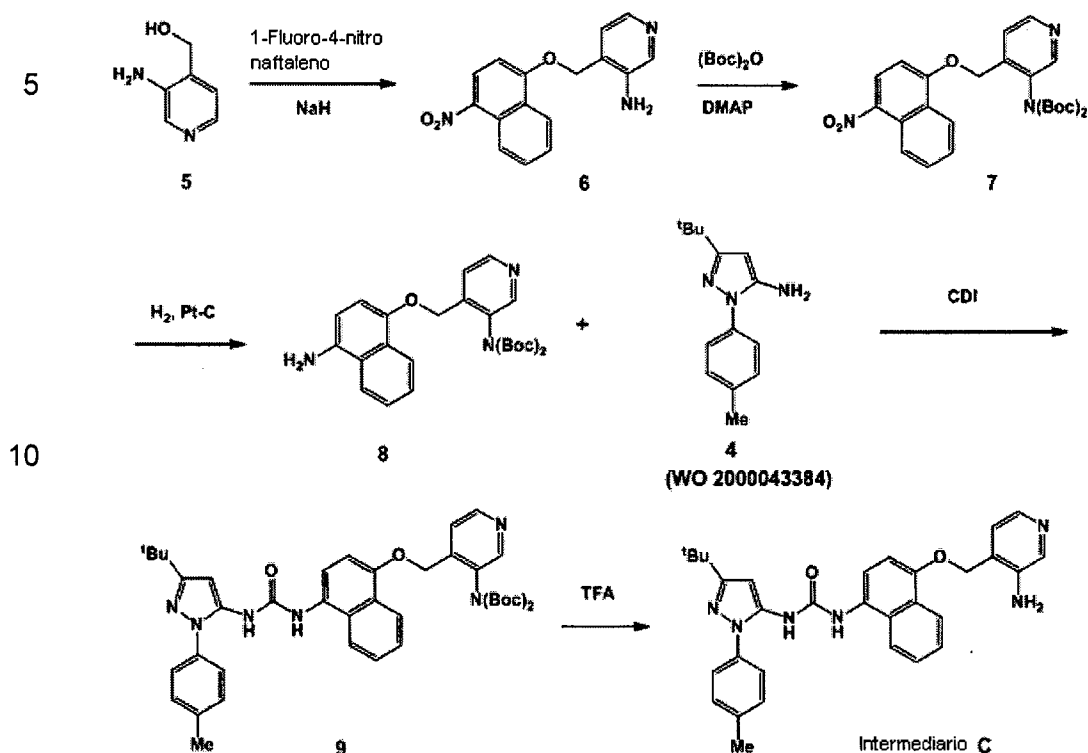
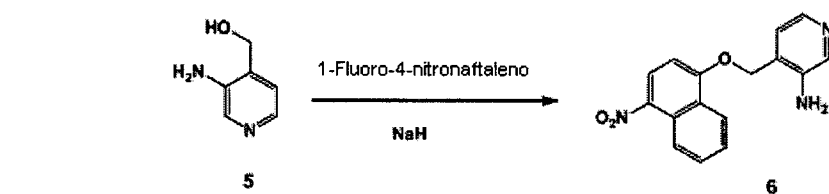
A una solución de *N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-cloroacetamida (**Intermediario B**) (50 mg, 0.08 mmol) en DCM (1.0 mL), DMF (0.2 mL) y DIPEA (17 μ L, 0.10 mmol) se agregó metilamina (solución 2.0M en THF (41 μ L, 0.08 mmol)). La mezcla de reacción se calentó a 40°C y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía en columna (12 g, 0-10% MeOH en DCM, elución en gradiente). Las fracciones del producto se contaminaron con una impureza; el material crudo se re-purificó mediante cromatografía en columna (12 g, 0-10% MeOH en DCM, elución con gradiente) para generar *N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(metilamino) acetamida (**Ejemplo 13**) como un sólido marrón claro (6 mg, 12%): m/z 593 ($M+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.27 (9 H, s), 2.32 (3 H, s), 2.39 (3 H, s), 3.28 (2 H, s), 5.39 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.35 (2H, d), 7.44 (2H, d), 7.63 – 7.55 (3H, m), 7.93 (1H, m), 8.37 - 8.30 (3H, m), 8.59 (1H, s), 8.80 (1H, s).

EJEMPLO 14

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



A una solución de *N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-cloroacetamida (Intermediario B) (50 mg, 0.08 mmol) en DCM (1.0 mL), DMF (0.2 mL) y DIPEA (17.5 μ l, 0.13 mmol) se agregó *N*-(4-metoxibencil)-*N*-metilamina (15.5 μ l, 0.09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55°C por 12 hr. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía en columna (12 g, 0-10% MeOH en DCM, elución en gradiente). Las fracciones del producto se concentraron al vacío y el residuo se trituró con una mezcla de dietil éter, DMC e isohexano (2:1:2, 5.0 mL) para generar *N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-((4-metoxibencil)(metil) amino)acetamida (Ejemplo 14) como un sólido blanco (7 mg, 11%): m/z 713 ($M+H$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.27 (9 H, s), 2.25 (3 H, s), 2.39 (3 H, s), 3.22 (2 H, s), 3.59 (2 H, s), 3.72 (3 H, s), 5.38 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.90 (2H, m), 7.01 (1H, m), 7.27 (3H, m), 7.35 (2H, m), 7.43 (2H, m), 7.64 – 7.55 (3H, m), 7.94 (1H, m), 8.37 - 8.28 (3H, m), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.97 (1H, s).

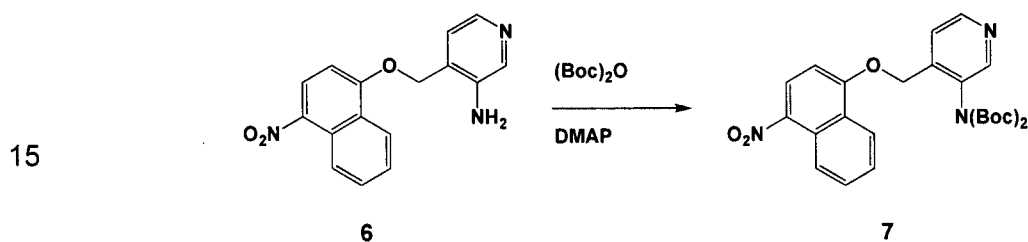
Intermediario C:1-(4-((3-Aminopiridin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea4-((4-Nitronaftalen-1-iloxi)metil)pirimidin-3-amina (6)

A una solución agitada de (3-amino-piridin-4-il)-metanol (5) (4.00 g, 32.2 mmol) en THF anhidro (160 ml) a 0°C se le agregó hidruro de sodio (1.55 g, 38.7 mmol, 60% en p.). Después de agitar durante 20 minutos, 1-fluoro-4-nitronaftaleno (6.16 g, 32.2 mmol) se agregó, el baño de hielo se removió y la mezcla de reacción se dejó entibiar a TA y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se separó entre EtOAc (200 mL) y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (150 mL). El sólido amarillo restante se recogió por filtración y se lavó sucesivamente con agua (50 ml),

MeOH (50 mL) y dietil éter (100 mL) y se identificó como el producto deseado por LC-MS y ^1H NMR. El filtrado se volvió a un embudo de separación, la fase orgánica se recogió y se lavó con salmuera (100 mL), se secó y se concentró en el vacío para proporcionar un residuo anaranjado.

- 5 La trituración del residuo anaranjado con MeOH (200 mL) generó un sólido anaranjado que se lavó con dietil éter (200 mL). Análisis LC-MS y ^1H del sólido anaranjado fueron idénticos a los observados para el sólido insoluble obtenido anteriormente. Los dos productos se combinaron para producir 4-((4-nitronaftalen-1-iloxi)metil)piridin-3-amina (**6**) (7.80 g, 77%): m/z 296
- 10 $(\text{M}+\text{H})^+$ (ES^+).

Di-*tert*-butil 4-((4-nitronaftalen-1-iloxi)metil)piridin-3-iliminodicarbonato (**7**)

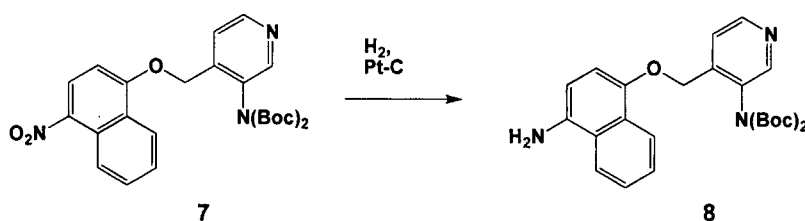


- A una suspensión de 4-((4-nitronaftalen-1-iloxi)metil)piridin-3-amina (**6**) (3.00 g, 10.2 mmol) y DMAP (0.25 g, 2.03 mmol) en THF (30 mL) se agregó una solución de di-*tert*-butildicarbonato (2.33 g, 10.7 mmol) en
- 20 THF (15 mL). Después de 2-3 minutos se obtuvo una solución. La mezcla de reacción se agitó a TA por 12 horas, con lo cual di-*tert*-butildicarbonato (2.33 g, 10.7 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 horas. La reacción se separó entre EtOAc (100 mL) y solución acuosa saturada de NaHCO_3 (50 mL). La capa orgánica se recogió, se
- 25 secó y se concentró al vacío para producir un aceite anaranjado. El aceite se purificó por cromatografía en columna (0-50% EtOAc en isohexano, elución con gradiente) para generar di-*tert*-butil 4-((4-nitronaftalen-1-

iloxi)metil)piridin-3-iliminodicarbonato (**7**) como un aceite anaranjado que se cristalizó al reposar (2.33 g, 43%): m/z 496 ($M+H$)⁺ (ES^+).

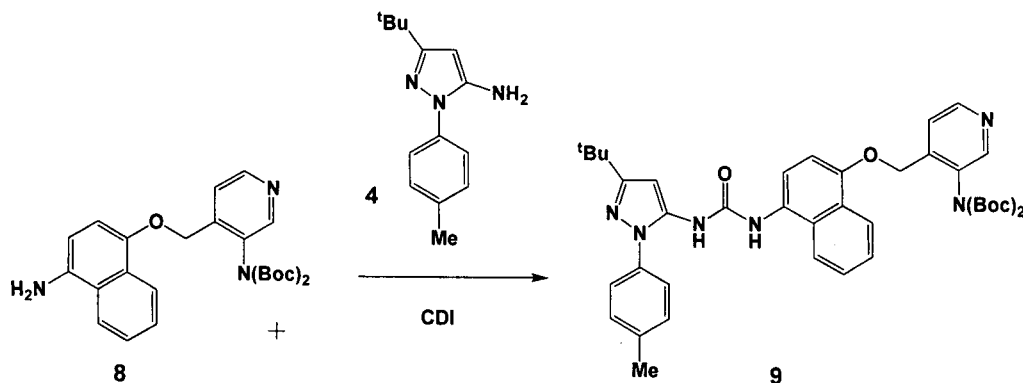
Di-*tert*-butil 4-((4-amiononaftalen-1-iloxi)metil)piridin-3-

5 iliminodicarbonato (**8**)



10 Una solución de di-*tert*-butil-4-((4-nitronaftalen-1-iloxi)metil)piridin-3-iliminodicarbonato(**7**) (2.30 g, 4.64 mmol) en MeOH (100 mL) y AcOH (20 ml) se pasó por un Thales H-cube (1.0 mL.min⁻¹, 25°C, 55 mm 10% Pt/C Cat-Cart, modo completo de hidrógeno) y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar di-*tert*-butil-4-((4-aminonaftalen-1-iloxi)metil)piridin-3-iliminodicarbonato (**8**) como un aceite marrón (2.12 g, 82%): m/z 466 ($M+H$)⁺ (ES^+).

N-(4-((4-(3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-3-iliminodicarbonato (**9**)

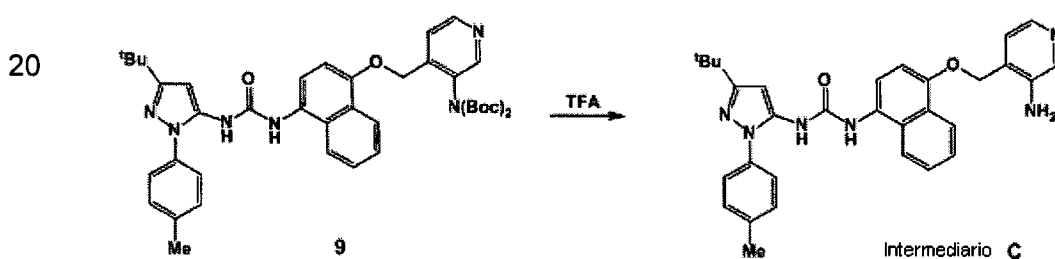


Una solución de 3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-amina (**4**) (WO 2000043384) (1.55 g, 6.77 mmol) en DCM (4.0 ml) fue agregada gota a gota durante 25 min a una suspensión de CDI (1.10 g, 6.77 mmol) en DCM (4.0 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 80 min a TA y una solución de di-*tert*-butil-4-((4-aminonaftalen-1-iloxi)metil)piridin-3-iliminodicarbonato (**8**) (2.10 g, 4.51 mmol) en DCM (10 mL) se añadió a la mezcla de reacción en una porción y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se separó entre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 mL) y DCM (20 mL). La capa orgánica se recogió, se secó y se concentró al vacío para producir un residuo morado. El material crudo se purificó por cromatografía en columna (80 g, 0-100% EtOAc en isohexano, elución en gradiente) para generar di-*tert*-butil 4-((4-(3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-3-iliminodicarbonato (**9**) como un sólido morado (1.77 g, 53%): m/z 721 (M+H)⁺ (ES⁺).

15

Intermediario C:

1-(4-((3-aminopiridin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea

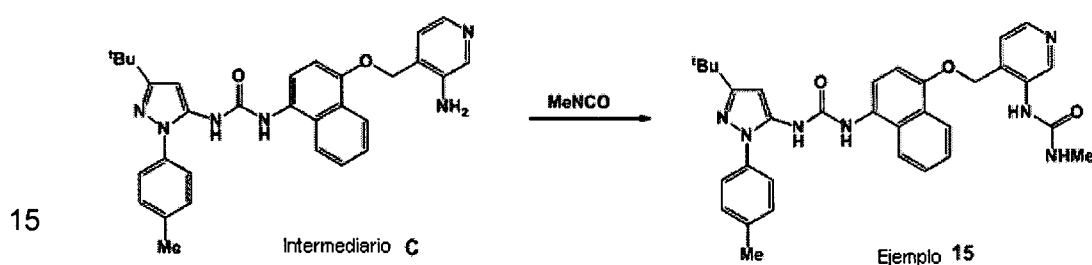


TFA (2.0 ml) fue agregado a una solución de di-*tert*-butil 4-((4-(3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-3-iliminodicarbonato (**9**) (1.70 g, 2.36 mmol) en DCM (2.0 ml). Después de una hora agitando a TA más TFA (2.0 ml) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a TA. Los solventes se

removieron al vacío y el producto se purificó mediante captura y liberación con SCX, seguido por trituración con DCM (20 mL) para generar 1-(4-((3-aminopiridin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea (**Intermediario C**) como un sólido crema pálido (0.96 g, 77%): m/z 521 ($M+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.27 (9 H, s), 2.39 (3 H, s), 5.16 (2 H, s), 5.38 (2 H, s), 6.35 (1H, s), 7.05 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.35 (2H, d), 7.43 (2H, m), 7.64 – 7.51 (2H, m), 7.63 (1H, d), 7.82 (1H, d), 7.91 (1H, m), 8.03 (1H, s), 8.29 (1H, m), 8.57 (1H, s), 8.78 (1H, s).

EJEMPLO 15

10 1-(4-((3-Metilureidopiridin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea



Isocianato de metilo (8.5 μ L, 0.14 mmol) se agregó a una solución de 1-(4-((3-aminopiridin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea (**Intermediario C**) (50 mg, 0.10 mmol) en piridina (1.0 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a TA y una porción adicional de isocianato de metilo (8.5 μ L, 0.14 mmol) se agregó y se continúa agitando durante 72 horas a TA. El solvente se eliminó al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (4 g, 10-25% MeOH en DCM, elución en gradiente). Las fracciones de producto crudo se combinaron y se trituraron con DCM (20 mL). El sólido se filtró y removió para generar 1-(4-((3-metilureidopiridin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea (**Ejemplo 15**) (8 mg, 14%): m/z

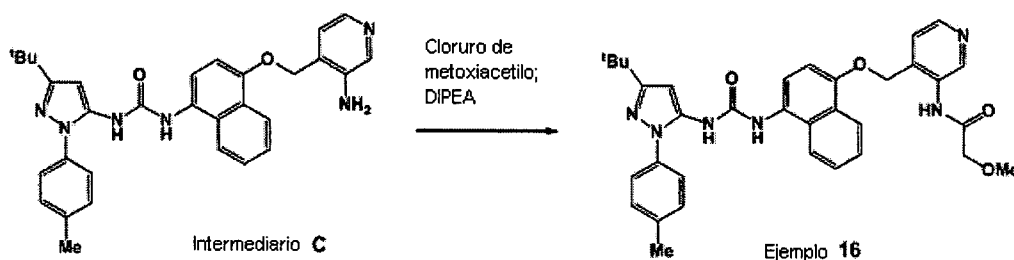
578 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.27 (9 H, s), 2.39 (3 H, s), 2.68 (3 H, d), 5.27 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.53 (1H, m), 6.98 (1H, d), 7.35 (2H, d), 7.45 (2H, d), 7.65 – 7.52 (4H, m), 7.92 (1H, d), 8.16 (1H, s), 8.28 (2H, m), 8.61 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.88 (1H, s).

5

EJEMPLO 16

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

10



15

A una solución de 1-(4-((3-aminopiridin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea (**Intermediario C**) (50 mg, 0.10 mmol) y DIPEA (33.5 µl, 0.19 mmol) en DCM anhidro (1.0 mL) y DMF anhidro (0.1 mL) se agregó cloruro de metoxiacetilo (10 µl, 0.11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 horas. LC-MS indicó 50% de

conversión al producto deseado. Cloruro de metoxiacetilo (10 µl, 0.11 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 horas adicionales; LC-MS indicó que la reacción casi se completaba. Una porción adicional de cloruro de metoxiacetilo (8µl, 0.09mmol) se añadió y después de 2 horas, LC-MS indicó que la reacción había llegado a su conclusión.

25

1% NH₃ en MeOH (10 ml) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min a TA. Los solventes se eliminaron al vacío para proporcionar un sólido aceitoso de color morado. El sólido se disolvió en MeOH (2.0 mL), y se añadieron 3 gotas de AcOH. La solución se sometió a

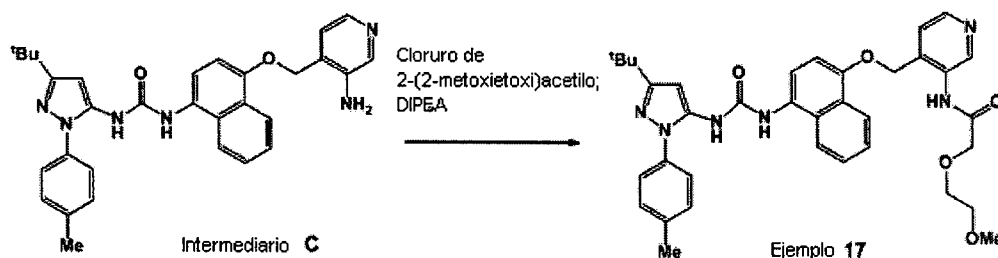
captura y liberación de SCX eluyéndolo con 1% NH₃ en MeOH. El solvente se recogió al vacío y el residuo se trituró con dietil éter (10 mL) para generar *N*-(4-((4-(3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida (**Ejemplo 16**) como un sólido morado claro (24 mg, 41%): *m/z* 593 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.27 (9 H, s), 2.39 (3 H, s), 3.31 (3 H, s (obscured by DHO peak)), 4.06 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.96 (1H, d), 7.35 (2H, d), 7.43 (2H, d), 7.64 – 7.54 (4H, m), 7.93 (1H, d), 8.29 (1H, dd), 8.45 (1H, d), 8.58 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.76 (1H, s).

10

EJEMPLO 17

N-(4-((4-(3-(3-*tert*-Butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-3-il)-2-(2-metoxietoxi)acetamida

15



20

A una solución de 1-(4-((3-aminopiridin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea (**Intermediario C**) (50 mg, 0.10 mmol) y DIPEA (33.5 µl, 0.19 mmol) en DCM anhidro (1.0 mL) y DMF anhidro (0.2 mL) se agregó cloruro de 2-(2-metoxietoxi)acetilo (15 µl, 0.11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 horas. LC-MS indicó 50% de conversión al producto deseado. Cloruro de 2-(2-metoxietoxi)acetilo (15 µl, 0.11 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a TA. Después de 6 horas, LC-MS indicó que la reacción había llegado hasta el final. MeOH (2.0 mL) y AcOH (5 gotas) se añadieron y la

25

mezcla de reacción se sometió a captura y liberación de SCX, eluyendo con 1% de NH₃ en MeOH. El solvente se removió al vacío y el material crudo se purificó por cromatografía en columna (4 g, 0-10% MeOH en EtOAc, elución en gradiente) para generar *N*-(4-((4-(3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-

5 1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-3-il)-2-(2-

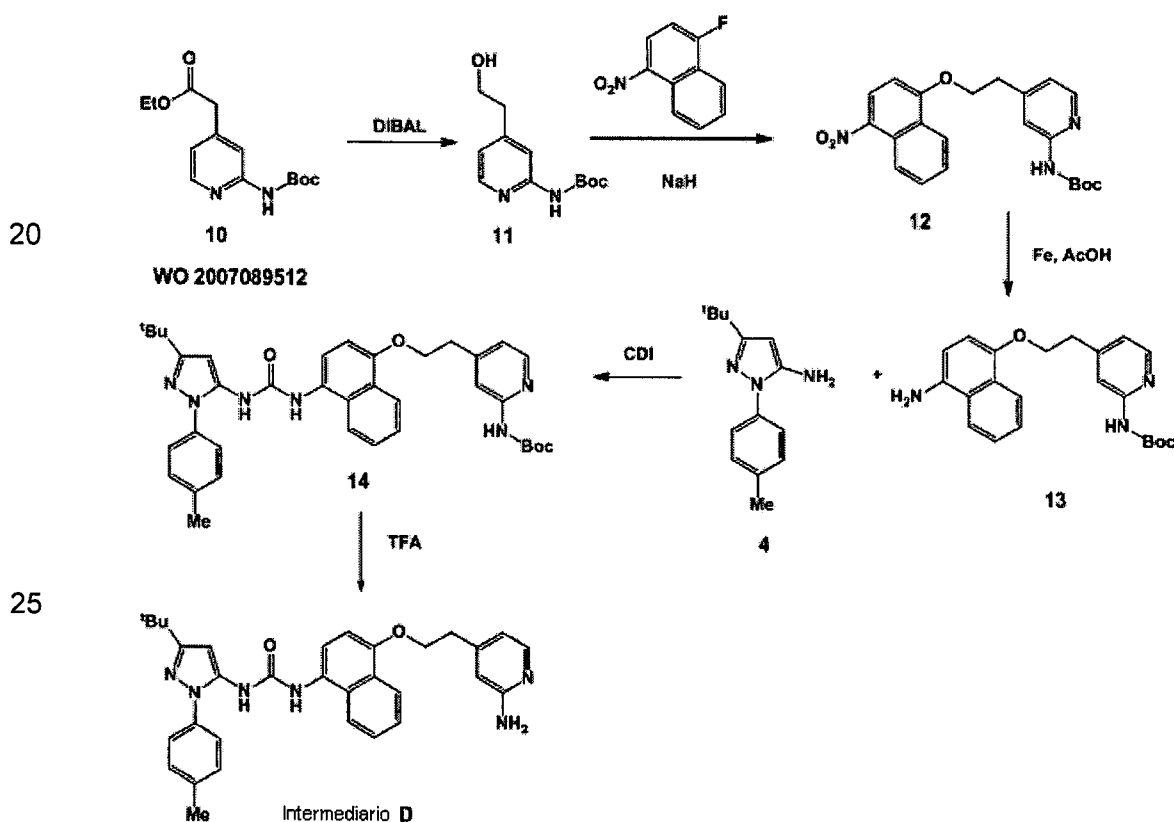
metoxietoxi)acetamida (**Ejemplo 17**) como un sólido blanco (27 mg, 43%):

m/z 637 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.27 (9 H, s), 2.39 (3 H, s), 3.18 (3 H, s), 3.36 (2 H, m), 3.61 (2 H, m), 4.14 (2H, s), 5.33 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.97 (1H, d), 7.35 (2H, d), 7.43 (2H, d), 7.67 – 7.55 (4H, m), 7.92 (1H, d), 8.27 (1H, d), 8.46 (1H, d), 8.58 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.65 (1H, s).

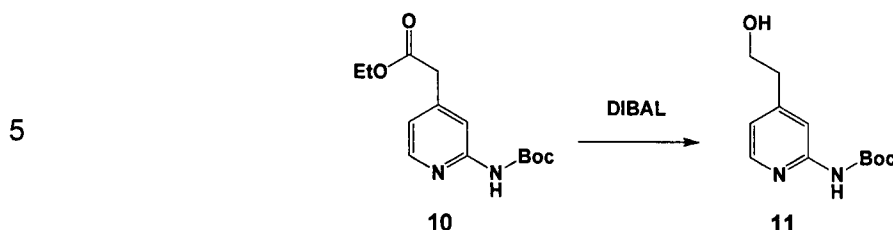
Intermediario D:

1-(4-(2-(2-aminopiridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*tert*-butil-1-

15 *p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea



tert-Butil-4-(2-hidroxietil)piridin-2-ilcarbamato (**11**)

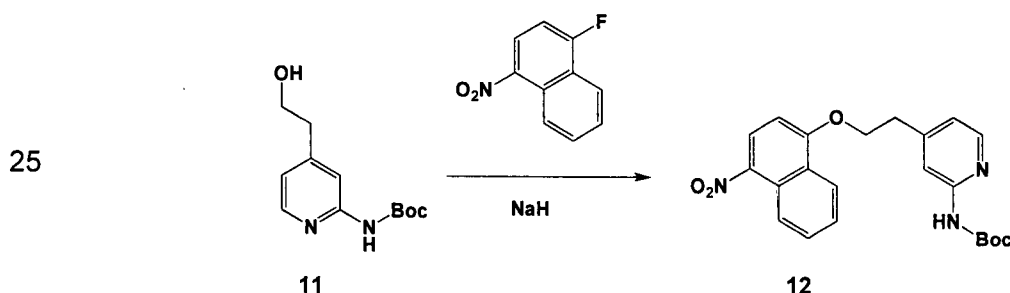


A una solución de 2-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)piridin-4-il)acetato de etilo (**10**) (WO 2007089512) (10.0 g, 35.7 mmol) en atmósfera de nitrógeno en THF (100 mL), a -78°C, se agregó DIBAL (solución 1M en THF, 71.3 mL, 71.3 mmol) al paso de 1 hr. Se agitó la mezcla de reacción a -78 a -60°C durante 40 minutos y luego se calentó a -15°C 1 hora. La solución se vuelve a enfriar a -78°C y se trató con más DIBAL (solución 1M en THF, 35 ml, 35.7 mmol). Se dejó que la mezcla se entibiara a TA y se agitó durante 1 hora. Agua (10 ml) se añadió con cautela para extinguir la reacción seguida de MgSO₄ (20 g) y los sólidos removidos por filtración. El filtrado se concentró a sequedad bajo presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna (330 g), eluyendo con 65% EtOAc en hexanos para dar *tert*-butil-4-(2-hidroxietil)piridin-2-ilcarbamato (**11**) (6.00 g, 64%) como un sólido amarillo: m/z 239 (M+H)⁺ (ES⁺).

20

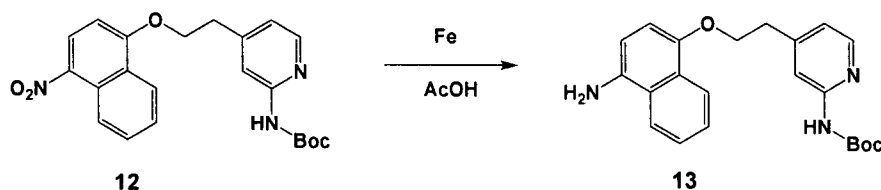
tert-Butil 4-(2-(4-nitronaftalen-1-iloxi)-etil)piridin-2-ilcarbamato

(**12**)



A una solución de *tert*-butil 4-(2-hidroxietil)piridin-2-ilcarbamato (**11**) (6.00 g, 25.2 mmol) en THF (70 mL) se agregó hidruro de sodio (2.52 g, 63.0 mmol, 60% en p.) a 0°C. La suspensión amarillo brillante se agitó durante 20 minutos a 0°C antes de la adición de 1-fluoro-4-nitronaftaleno (4.81 g, 25.2 mmol) en una sola porción. Después de agitar a TA durante 2 horas, agua (100 ml) se añadió seguido por EtOAc (100 ml). El sólido formado entre las capas se recogió por filtración y la fase orgánica se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO₃ (100 mL), salmuera (100 ml) y se secó. Los volátiles fueron removidos para dar un sólido anaranjado. Los sólidos se combinaron y se trituraron en MeOH (50 mL) para dar *tert*-butil-4-(2-(4-nitronaftalen-1-iloxi) etil)piridin-2-ilcarbamato (**12**) como un sólido amarillo (11.0 g, 98 %): m/z 410 (M+H)⁺ (ES⁺).

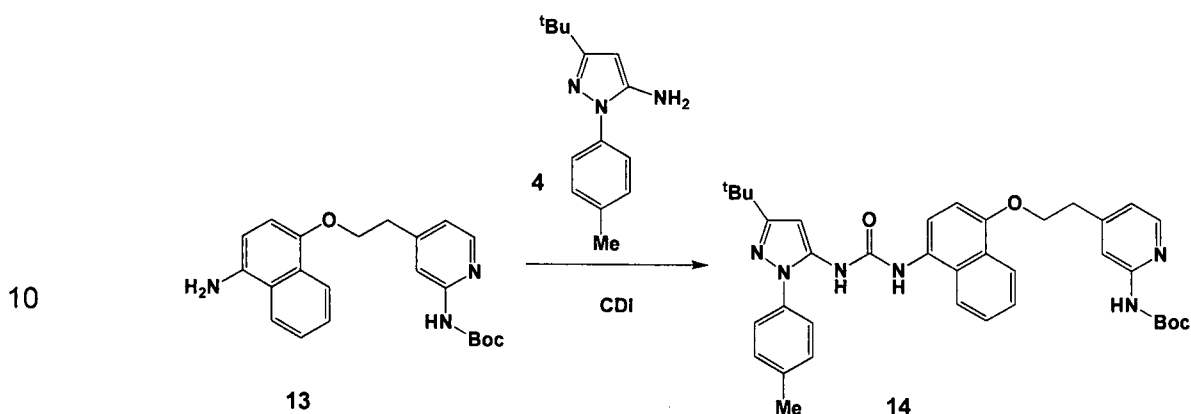
tert-Butil-4-(2-(4-aminonaftalen-1-iloxi)-etil)piridin-2-ilcarbamato (**13**)



tert-butil 4-(2-(4-nitronaftalen-1-iloxi)etil)piridin-2-ilcarbamato (**11**) (5.20 g, 12.7 mmol) y una malla de hierro (4.30 g, 76 mmol) se suspendieron en una mezcla de AcOH y EtOH (1:2, 120 ml). La suspensión se colocó en un baño de aceite previamente calentado a 60°C y se agitó con rapidez hasta que la reacción se consideró completa por LC-MS. La mezcla se enfrió a TA, se vertió cuidadosamente en NaHCO₃ saturado acuoso (1000 mL) y se extrajo con EtOAc (500 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con más NaHCO₃ saturado acuoso (1000 mL), agua (1000 mL), salmuera (1000 mL) y se secó. Esto se filtró y

evaporó para dar *tert*-butil 4-(2-(4-aminonaftalen-1-iloxi)etil)piridin-2-ilcarbamato (**13**) como un aceite amarillo (5.00 g, 95%): m/z 380 ($M+H$)⁺ (ES^+).

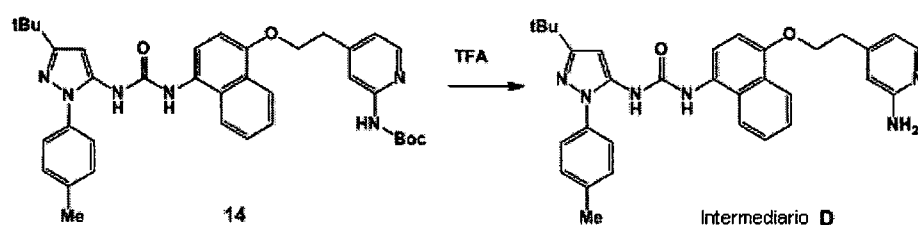
tert-Butil 4-(2-(4-(3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)etil)piridin-2-ilcarbamato (**14**)



A una suspensión de la CDI (3.00 g, 18.18 mmol) en DCM (15 mL) se añadió una solución de 3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-amina (**4**) (WO 2000043384) (4.17 g, 18.18 mmol) en DCM (40 mL) al paso de 1.5 horas. Después de agitar a TA durante 2 horas, una solución de *tert*-butil-4-(2-(4-aminonaftalen-1-iloxi)etil)piridina-2-ilcarbamato (**13**) (3.00 g, 7.91 mmol) en DCM (15 mL) fue agregada. Después de agitar durante la noche, la solución se diluyó con MeOH (10 mL) y se absorbió sobre gel de sílice (30 g) y se sometió a cromatografía en columna (330 g) eluyendo con 30 a 100% EtOAc en isohexano y luego 0% a 6% MeOH en EtOAc para dar *tert*-butil 4-(2-(4-(3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)etil)piridin-2-ilcarbamato (**13**) como un sólido color beige (4.20 g; 80%): m/z 635 ($M+H$)⁺ (ES^+).

Intermediario D:1-(4-(2-(2-aminopiridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea

5



10

A una suspensión de *terc*-butil-4-(2-(4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)etil)piridin-2-ilcarbamato (**14**) (1.35 g, 2.20 mmol) en DCM (10 mL) se agregó TFA (10 mL). Después de agitar a TA durante 2 horas, los volátiles se evaporaron y el residuo se captó en EtOAc (50 ml) y se extrajo con NaHCO₃ saturado acuoso (50 mL). Las

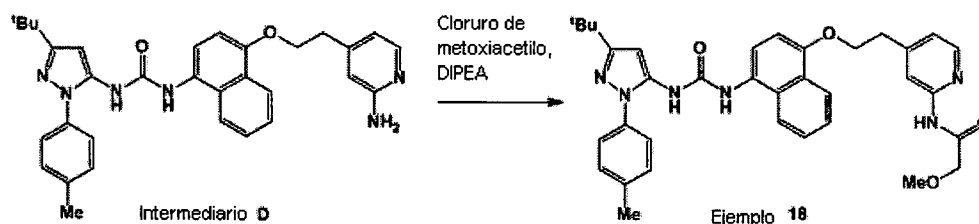
15 capas se separaron; la capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó y evaporó para dar 1-(4-(2-(2-aminopiridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea (**Intermediario D**) como un sólido rosa pálido (1.20 g, 100%): *m/z* 535 (M+H)⁺ (ES⁺).

EJEMPLO 18

20

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

25



A una suspensión de 1-(4-(2-(2-aminopiridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea (Intermediario D) (35 mg, 0.065 mmol) en DCM (0.5 mL) se agregó DIPEA (23 μ l, 0.131 mmol) y cloruro de metoxiacetilo (7 μ l, 0.072 mmol). La

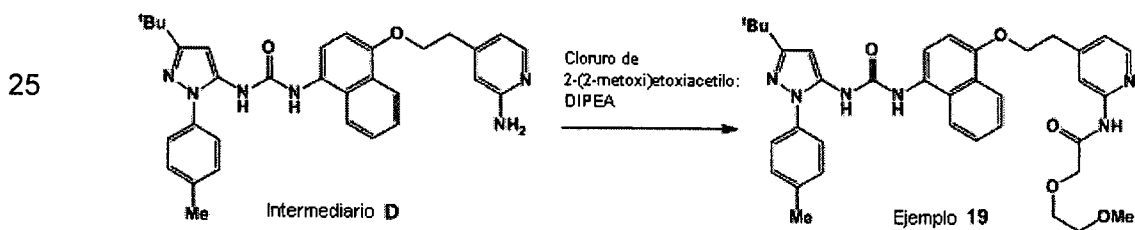
5 mezcla se agitó a TA hasta que se consideró completa por LC-MS, se diluyó con NaHCO₃ saturado acuoso (1.5 mL) y las capas se separaron a través de un cartucho separador de fases. La materia orgánica se recogió, se evaporó bajo presión reducida y el residuo se somete a la captura y liberación de SCX. El residuo resultante se purificó adicionalmente

10 mediante HPLC RP preparativa para generar *N*-(4-(2-(4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)etil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida (Ejemplo 18) como un sólido blanco (5 mg, 13%): *m/z* 607 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.26 (9 H, s), 2.37 (3 H, s), 3.20 (2 H, t), 3.37 (3 H, s), 4.06 (2 H, s), 4.38 (2 H, t), 6.33 (1 H, s), 6.95 (1 H, d), 7.19 (1

15 H, dd), 7.33 (2 H, m), 7.42-7.47 (3 H, m), 7.54 (1 H, m), 7.59 (1 H, d), 7.87 (1 H, d), 8.12 (1 H, d), 8.18 (1 H, bs), 8.23 (1 H, d), 8.67 (1 H, s), 8.84 (1 H, s), 9.89 (1 H, s).

EJEMPLO 19

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



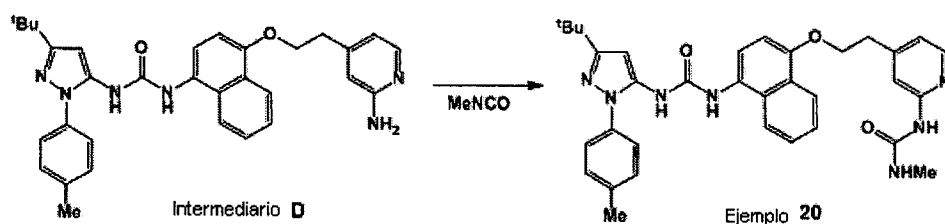
A una suspensión de 1-(4-(2-(2-aminopiridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea (Intermediario D) (35 mg, 0.065 mmol) en DCM (0.5 mL) se agregó DIPEA (23 μ l, 0.131 mmol) y cloruro de 2-(2-metoxi)etoxiacetilo (11 mg, 0.072 mmol). La mezcla se agitó a TA hasta que se consideró completa por LC-MS, se diluyó con NaHCO₃ saturado acuoso (1.5 mL) y las capas se separaron a través de un cartucho separador de fases. La materia orgánica se recogió, se evaporó bajo presión reducida y el residuo se somete a la captura y liberación de SCX. El residuo resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC RP preparativa para generar *N*-(4-(2-(4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)etil)piridin-2-il)-2-(2-metoxietoxi)acetamida (**Ejemplo 19**) como un sólido blancuzco (13 mg, 31%): *m/z* 651 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.26 (9 H, s), 2.38 (3 H, s), 3.21 (2 H, t), 3.28 (3 H, s), 3.49-3.51 (2 H, m), 3.66-3.68 (2 H, m), 4.13 (2 H, s), 4.38 (2 H, t), 6.34 (1 H, s), 6.95 (1 H, d), 7.19 (1 H, dd), 7.34 (2 H, m), 7.41-7.48 (3 H, m), 7.51-7.56 (1 H, m), 7.59 (1 H, d), 7.87 (1 H, d), 8.11-8.14 (1 H, dd), 8.20 (1 H, bs), 8.23-8.25 (1 H, dd), 8.55 (1 H, s), 8.75 (1 H, s), 9.83 (1 H, s).

20

EJEMPLO 20

4-(2-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)etil)-1-metil-3-(piridin-2-il)urea

25



A una suspensión de 1-(4-(2-(2-aminopiridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea (7) (Intermediario D) (50 mg, 0.094 mmol) en piridina (1.0 mL) se agregó isocianato de metilo (5.34 mg, 0.094 mmol). La mezcla fue agitada a TA

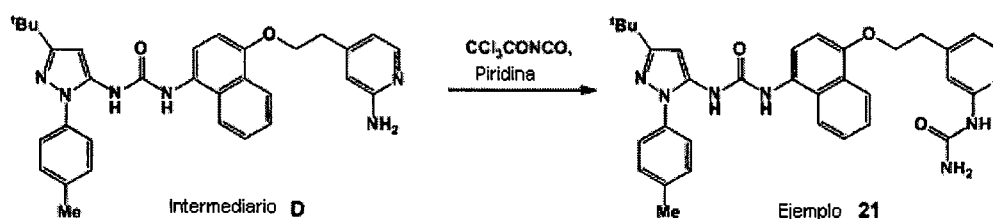
5 durante 72 h y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se trituró a partir de MeOH (5.0 mL) para generar 4-(2-(4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)etil)-1-metil-3-(piridin-2-il))urea (**Ejemplo 20**) como un sólido blancuzco (7 mg, 13%): m/z 592 ($M+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.26 (9 H, s), 2.38 (3 H, s), 3.13 (2 H, t), 3.31 (3 H, s, oscurecido por H₂O), 4.32 (2 H, t), 6.34 (1 H, s), 6.93 (1 H, d), 7.34 (2 H, m), 7.40-7.48 (6 H, m), 7.53-7.57 (1 H, m), 7.61 (1 H, d), 7.81-7.83 (2 H, d), 7.86-7.89 (1 H, d), 8.02-8.04 (1 H, dd), 8.55 (1 H, s), 8.75 (1 H, s).

15

EJEMPLO 21

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

20



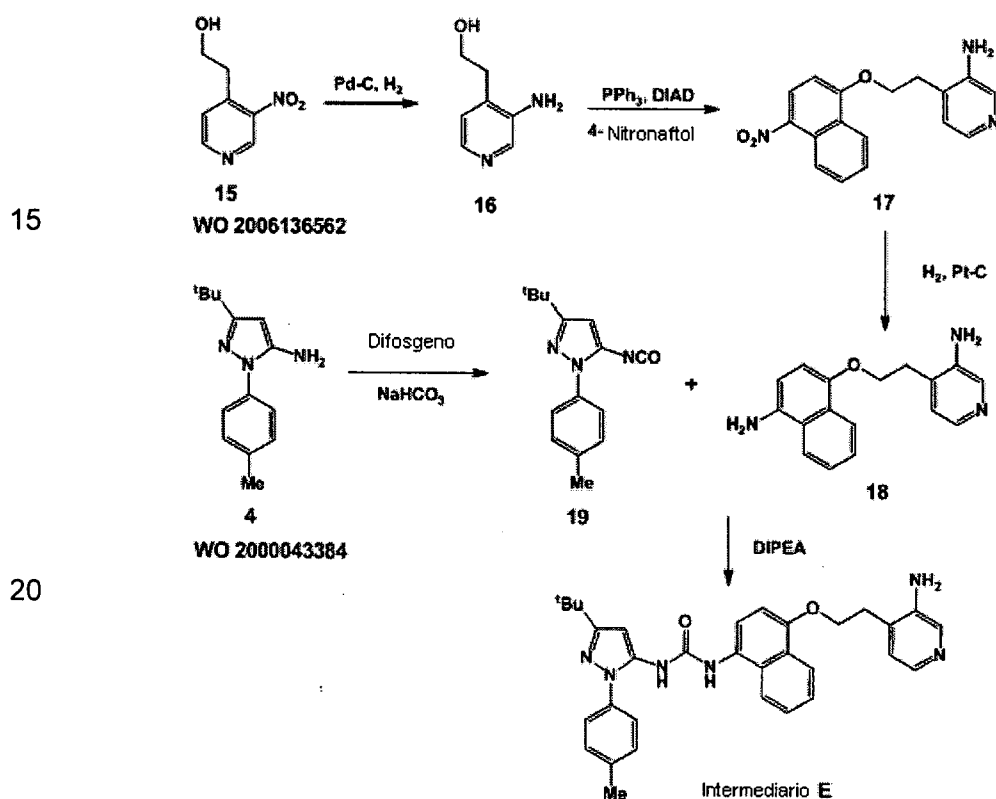
25

A una solución de 1-(4-(2-(2-aminopiridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea (7) (Intermediario D) (50 mg, 0.094 mmol) en piridina (1.0 mL) se agregó isocianato de tricloroacetilo (12 μ l, 0.103 mmol). La mezcla fue agitada a TA hasta que se juzgó completa mediante LC-MS y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a captura y liberación por SCX trituró a partir de DCM

(10 mL) para generar 4-(2-(4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)etil)-3-metil-3-(piridin-2-il))urea (**Ejemplo 21**) como un sólido blancuzco (25 mg, 44%): m/z 578 ($M+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.26 (9 H, s), 2.38 (3 H, s), 3.12 (2 H, t), 4.35 (2 H, t), 6.34 (1 H, s), 6.94-6.99 (2 H, m), 7.19 (1 H, dd), 7.33-7.35 (2 H, m), 7.41-7.50 (5 H, m), 7.52-7.56 (1 H, m), 7.60 (1 H, d), 7.87 (1 H, d), 8.09-8.13 (2 H, m), 8.54 (1 H, s), 8.75 (1 H, s), 9.08 (1 H, s).

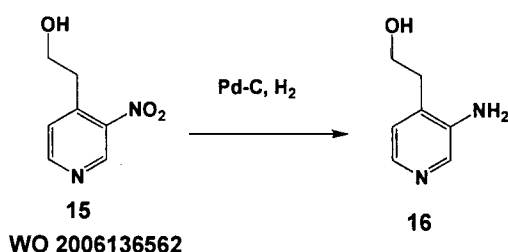
Intermediario E:

10 1-(4-(2-(3-aminopiridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea



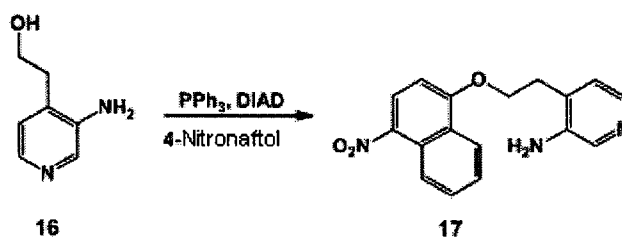
2-(3-Aminopiridin-4-il)etanol (16)

5



2-(3-Nitropiridin-4-il)etanol (15) (WO 2006136562) (2.00 g, 11.89 mmol) en MeOH (150 ml) se hizo pasar a través de un Thales H-cube a 2.0 ml.min⁻¹ utilizando Pd/C Cat-Cart (55 mm) en modo controlado a 30 °C, 30 bar. El análisis por LC-MS demostró que todavía estaba presente una cantidad significativa de material de partida. La solución se hizo pasar a través del H-cube por segunda vez a 2.0 ml.min⁻¹ en el modo lleno de hidrógeno a temperatura ambiente, y otra vez a 2.0 ml.min⁻¹ en el modo lleno de hidrógeno a 40°C. La evaporación de los volátiles produjo 2-(3-aminopiridin-4-il)etanol (16) como un aceite púrpura (1.30 g, 81%); m/z 139 (M+H)⁺ (ES⁺).

20

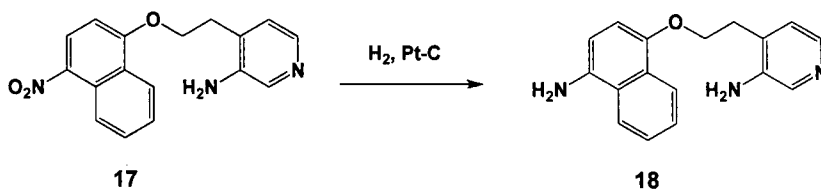
4-(2-(4-Nitronaftalen-1-iloxi)etil)piridin-3-amina (17)

A una solución de 4-nitronaftol (0.95 g, 5.00 mmol), PPh₃ (1.97 g, 7.50 mmol) y 2-(3-aminopiridin-4-il)etanol (16) (1.04 g, 7.50 mmol) en THF (20 ml) se le añadió gota por gota DIAD (590 µl, 3.75 mmol) a -15 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y los volátiles se eliminaron al vacío. Los residuos fueron absorbidos en sílice (20

g) y se purificaron por elución de gradiente de cromatografía de columna (80 g) con 50-100% EtOAc/iso-hexano y una elución final con 5% MeOH/EtOAc para dar 4-(2-(4-nitronaftalen-1-iloxi)etil)piridin-3-amina un sólido amarillo (**17**) (1.36 g, 88 %): m/z 310 ($M+H$)⁺ (ES^+).

5

4-(2-(4-Aminonaftalen-1-iloxi)etil)piridin-3-amina (**18**)

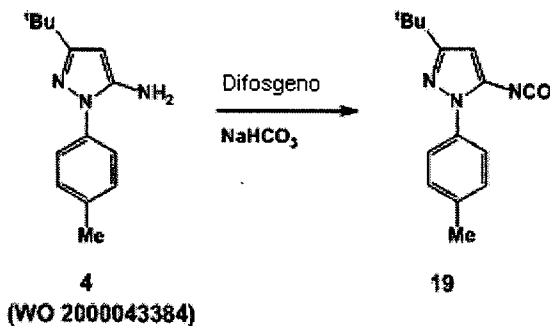


10

Una solución de 4-(2-(4-nitronaftalen-1-iloxi)etil)piridin-3-amina (**17**) (700 mg, 2.263 mmol) en una mezcla de MeOH (50 ml), EtOAc (25 ml), y DCM (25 ml) se hizo pasar a través de un H-cube de Thales (10 % Pt/C 30mm, 1.0 ml.min⁻¹, a 40°C, modo lleno de hidrógeno). El solvente se eliminó al vacío para dar 4-(2-(4-aminonaftalen-1-iloxi)etil)piridin-3-amina (**18**) como un sólido café (612 mg, 92%). m/z 280 ($M+H$)⁺ (ES^+).

15

3-*tert*-Butil-5-isocianato-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol (**19**)



20

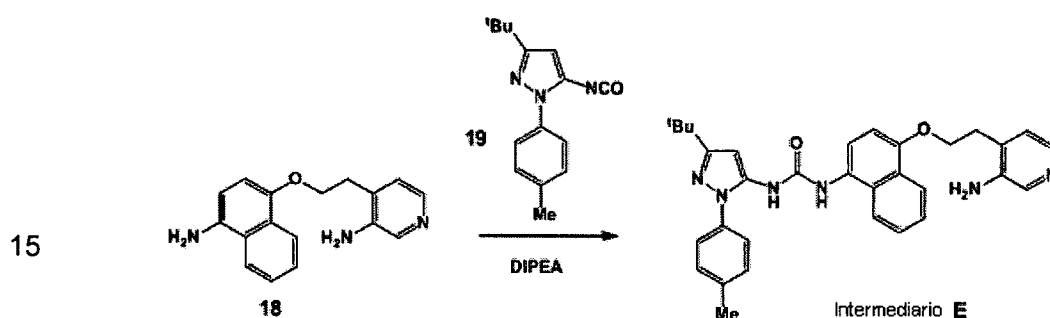
25

A una solución de 3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-amina (**4**) (WO 2000043384) (1.00 g, 4.36 mmol) en DCM (90 ml) se le agregó una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (60 ml). La mezcla fue agitada

vigorosamente, se enfrió a 0°C y se le añadió difosgeno (2.1 ml, 17.4 mmol) en una sola porción. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente se separaron las capas y los orgánicos se secaron y evaporaron para dar un aceite café. El aceite fue triturado con iso-hexano (5.0 ml) y el sólido se filtró. El filtrado fue concentrado al vacío para dar 3-*tert*-butil-5-isocianato-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol (**19**) como un aceite café claro (1.00 g, 3.92 mmol, 90 %). *m/z* 288 (en MeOH) (M+H+MeOH)⁺ (ES⁺).

Intermediario E:

10 1-(4-(2-(3-Aminopiridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea

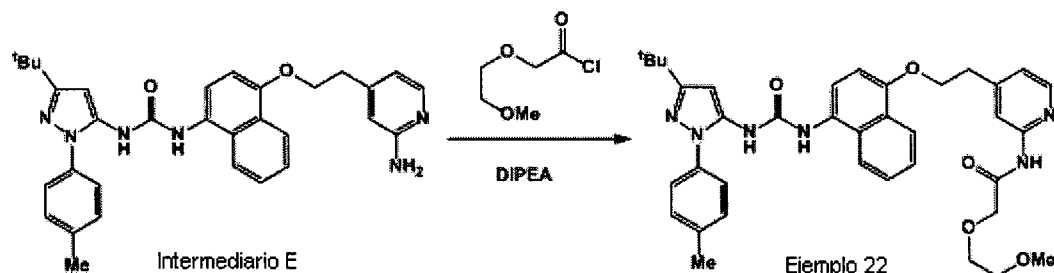


Una solución de 3-*tert*-butil-5-isocianato-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol (**19**) (530 mg, 2.076 mmol) en THF (2.0 ml) fue agregada a una solución de 4-(2-(4-aminonaftalen-1-ilo)etil)piridin-3-amina (**18**) (580 mg, 2.076 mmol) y DIPEA (1085 µl, 6.23 mmol) en THF (10 ml) y MeCN (1.0 ml) la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla fue vertida en salmuera (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml), se secó, filtró y el solvente fue eliminado al vacío. El producto fue pre adsorbido sobre hyflo (10 g), y fue purificado por cromatografía de columna de fase inversa (40 g, C18 (de Silicycle), acetonitrilo/agua, 0 a 100%) y las fracciones de producto fueron concentradas al vacío para dar 1-(4-(2-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-

il)urea (**Intermediario E**) como un sólido blanquecino (410 mg, 36 %). m/z 535 $(M+H)^+$ (ES^+).

EJEMPLO 22

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



10

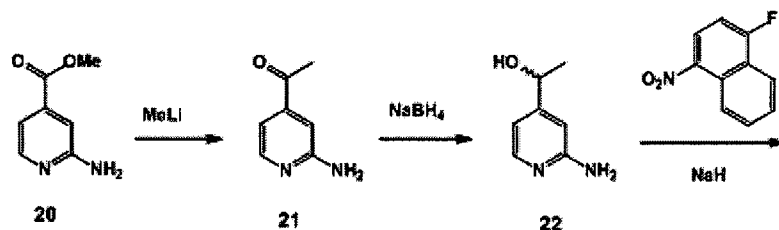
A 1-(4-(2-(3-aminopiridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea (**Intermediario E**) (50 mg, 0.094 mmol) y DMAP (5.71 mg, 0.047 mmol) en DCM (3.0 ml) se le agregó cloruro de 2-(2-metoxietoxi)acetilo (30 μ l, 0.281 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1.5 h. El solvente fue eliminado al vacío y el residuo se sometió a captura y liberación de SCX eluyéndolo con 1% NH_3 en una solución de MeOH. El residuo fue purificado por elución en gradiente de cromatografía de columna (4.0 g) con 0-8% MeOH en DCM y las fracciones del producto se concentraron al vacío para dar *N*-(4-(2-(4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)etil)piridin-3-il)-2-(2-metoxietoxi)acetamida (**Ejemplo 22**) como un sólido púrpura claro (35 mg, 56%): m/z 651 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1.25 (9H, s), 2.40 (3H, s), 3.26 (5H, m), 3.50 (2H, m), 3.70 (2H, m), 4.15 (2H, s), 4.40 (2H, t), 6.35 (1H, s), 6.98 (1H, d), 7.35 (2H, m), 7.42 (2H, m), 7.50 (3H, m), 7.62 (1H, d), 7.87 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 8.36 (1H, d), 8.56 (1H, br s), 8.60 (1H, s), 8.76 (1H, br s), 9.55 (1H, br s.).

25

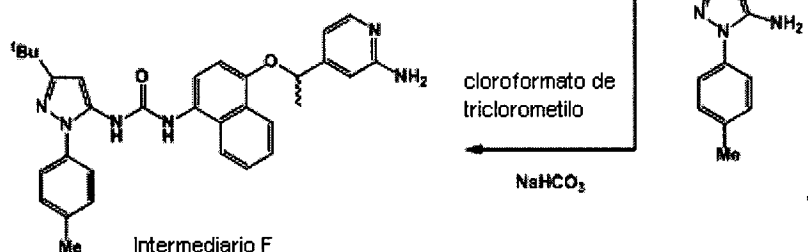
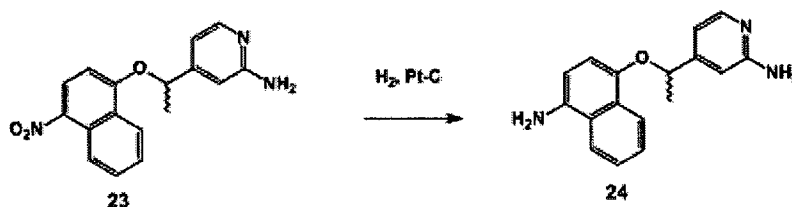
Intermediario F:

1-(4-(1-(2-aminopiridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea

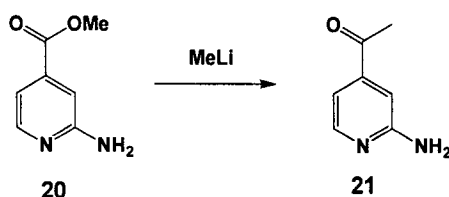
5



10



15

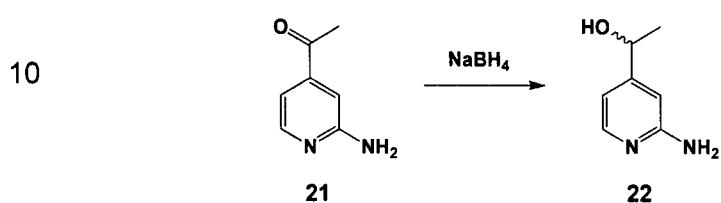
1-(2-Aminopiridin-4-il)etanona (21)

20

A una solución agitada de metil-2-aminopiridina-4-carboxilato (20) (1.00 g, 6.57 mmol) en THF (100 ml), a -78°C bajo nitrógeno, se le agregó metilitio (1.6 M en dietil éter, 16.43 ml, 26.3 mmol), durante 10 min. Después de otros 30 min a -78°C, la mezcla de reacción viscosa fue calentada a 0°C. Después de otras 3 h., la reacción fue extinguida a 0°C con la adición cuidadosa de iso-propanol (8.0 ml). La mezcla fue calentada a TA, se le agregaron salmuera (200 ml) y EtOAc (150 ml), y se separaron

las capas. La capa acuosa fue extraída con EtOAc (100 ml x 3), y se
 secaron los extractos orgánicos combinados y se eliminaron los solventes
 bajo una presión reducida. El material crudo se purificó mediante
 cromatografía en columna (80 g), eluyendo con 0 a 8% de MeOH en
 5 EtOAc, para dar 1-(2-aminopiridin-4-il)etanona (**21**) (176 mg, 20%) como
 un polvo amarillo: m/z 137 ($M+H$)⁺ (ES^+).

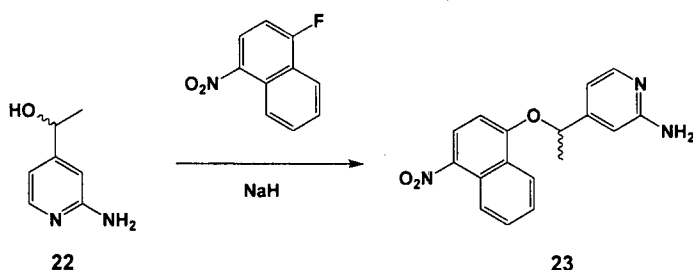
1-(2-Aminopiridin-4-il)etanol (**20**)



A una mezcla de 1-(2-aminopiridin-4-il)etanona (**21**) (168 mg,
 1.234 mmol) en MeOH (10 ml), bajo nitrógeno a 0°C, se le agregó
 15 borohidruro de sodio (46.7 mg, 1.234 mmol). La mezcla de reacción
 resultante fue agitada a TA durante 2 h, y después fueron eliminados los
 solventes bajo una presión reducida. El residuo fue recogido en EtOAc (25
 ml), y extraído con una solución de NaHCO₃ aq saturada (30 ml) y se
 separaron las capas. La capa acuosa fue extraída con EtOAc (20 ml x 2), y
 20 los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (30 ml),
 se secaron y los solventes fueron eliminados bajo una presión reducida,
 para dar 1-(2-aminopiridin-4-il)etanol (**22**) (77 mg, 45%) como un aceite
 amarillo: m/z 139 ($M+H$)⁺ (ES^+).

4-(1-(4-Nitronaftalen-1-iloxi)etil)piridin-2-amina (23)

5



A una solución agitada de 1-(2-aminopiridin-4-il)etanol (22) (73 mg, 0.528 mmol) en DMF (1.5 ml), bajo nitrógeno a 0°C, se le agregó

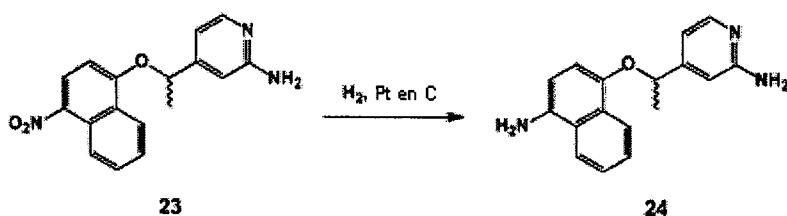
10 hidruro de sodio (32 mg, 0.793 mmol, 60% en p.). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 40 mins., y se añadió gota por gota una solución de 1-fluoro-4-nitronaftaleno (101 mg, 0.528 mmol) en DMF (1.5 ml). La mezcla roja obscuro resultante se agitó a 0°C durante otros 5 mins., y después a TA. Después de otros 40 mins., la reacción fue extinguida con la adición de

15 1.0 ml de una solución de NH₄Cl. Se añadieron agua (20 ml) y EtOAc (20 ml), y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, se secaron y los solventes fueron eliminados bajo una presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía de columna (12 g),

20 eluyéndolo con 0 a 80% EtOAc en iso-hexano, para dar 4-(1-(4-nitronaftalen-1-iloxi)etil)piridin-2-amina (23) (94.6 mg, 57%) como una goma color naranja: m/z 310 (M+H)⁺ (ES⁺).

4-(1-(4-Aminonaftalen-1-iloxi)etil)piridin-2-amina (24)

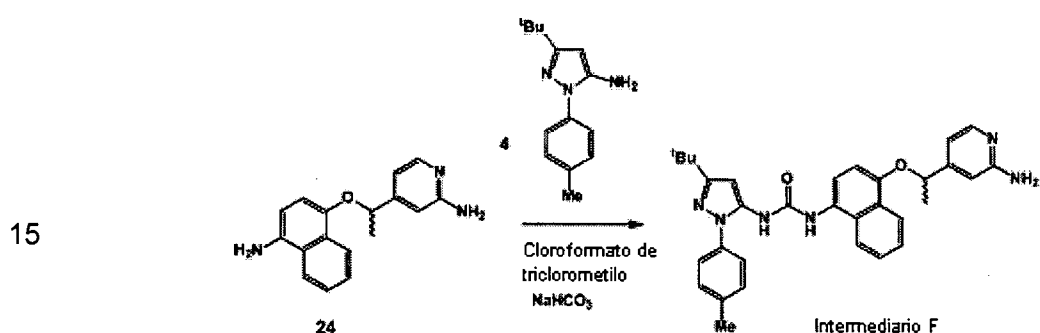
25



Se hizo pasar 4-(1-(4-Nitronaftalen-1-iloxi)etil)piridin-2-amina (23) (91 mg, 0.294 mmol) en MeOH (15 ml) y AcOH (3.0 ml) a través de un H-cube de Thales (1.0 ml.min⁻¹, 30°C, 55 mm 10% Pt/C Cat-Cart, modo 5 hidrógeno completo). Los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida, dejando un sólido púrpura, que después fue sometido a captura y liberación de SCX para dar 4-(1-(4-aminonaftalen-1-iloxi)etil)piridin-2-amina (24) (81 mg, 99%) como un aceite púrpura: m/z 280 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermediario F:

10 1-(4-(1-(2-Aminopiridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea

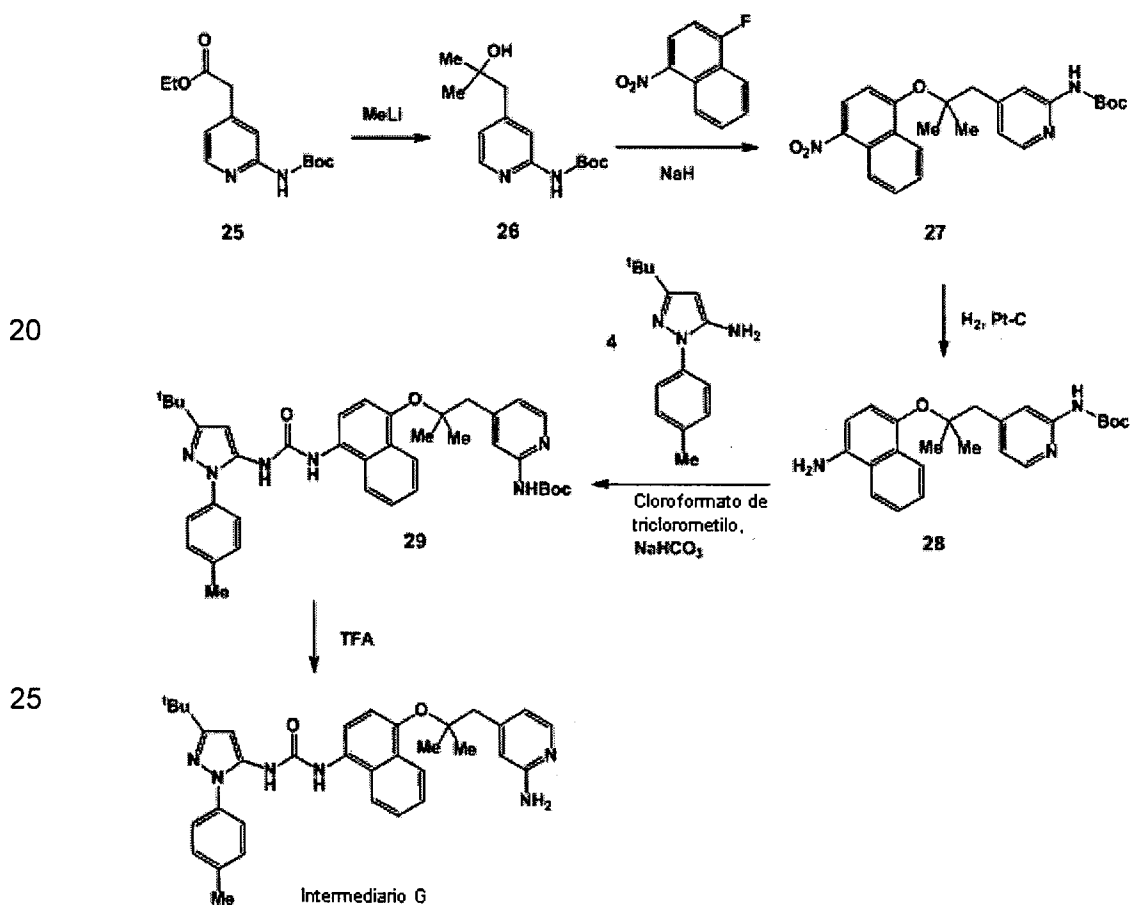


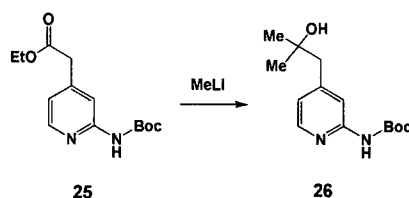
A una solución de 3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-amina (4) (WO 2000043384) (57 mg, 0.250 mmol) en DCM (6.0 ml) se le agregó una 20 solución acuosa saturada de NaHCO₃ (4.0 ml), y la mezcla se agitó vigorosamente. La mezcla se enfrió a 0°C y después se le agregó triclorometilcloroformato (0.091 ml, 0.750 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1.5 hora. Las capas se separaron, el extracto orgánico se secó y los solventes fueron eliminados bajo una 25 presión reducida para producir un aceite, el cual se dejó secar al alto vacío, a 35°C durante 35 mins. adicionales. El aceite resultante fue recogido en THF (5.0 ml), y después se agregó a 4-(1-(4-aminonaftalen-1-iloxi)etil)piridin-2-amina (24) (81 mg, 0.290 mmol). Se agregó DIPEA (179

µl, 1.029 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas.
 Se añadieron agua (15 ml) y EtOAc (10 ml), y se separaron la mezcla de
 reacción y las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml). Los
 extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (20 ml), se
 5 secaron y los solventes fueron eliminados bajo una presión reducida. El
 residuo resultante fue disuelto en MeOH (5.0 ml) y AcOH (2.0 ml) y se
 sometió a captura y liberación de SCX. La mezcla cruda fue purificada por
 cromatografía de columna (12 g), eluyendo con 0 a 10% MeOH en DCM,
 para dar 1-(4-(1-(2-aminopiridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-
 10 tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea (**Intermediario F**) (63 mg, 38%) como un polvo
 color beige: m/z 535 ($M+H$)⁺ (ES^+).

Intermediario G:

1-(4-(1-(2-Aminopiridin-4-il)-2-metilpropan-2-iloxi)naftalen-1-
 15 il)-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea



terc-Butil 4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2-ilcarbamato (26)

WO 2007089512

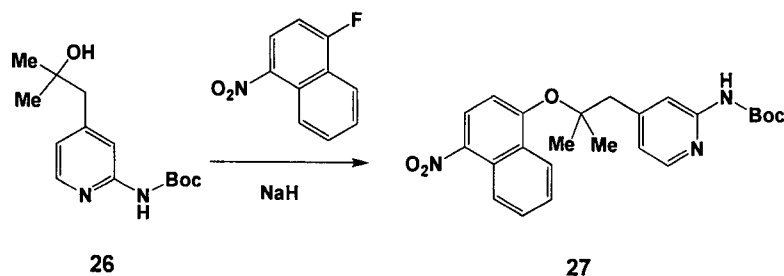
5

A una solución de 2-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)piridin-4-il)acetato de etilo (**25**) (WO 2007089512) (1.56 g, 5.58 mmol) en THF (140 ml), a -78°C bajo nitrógeno, se le agregó metilitio (1.6 M en dietil éter, 17.44 ml, 27.9 mmol), durante 12 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 3 horas y la reacción fue extinguida por medio de la adición cuidadosa de 5.0 ml de iso-propanol. Se añadieron agua (200 ml) y EtOAc (150 ml), y se separaron las capas. La capa acuosa fue extraída con EtOAc (100 ml x 2), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron y los solventes fueron eliminados bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía de columna (80 g) eluyéndolo con de 0 a 80% EtOAc en iso-hexano, para dar *terc*-butil 4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2-ilcarbamato (**26**) (293 mg, 19%) como un polvo de color beige: m/z 267 ($M+H$)⁺ (ES^+).

20

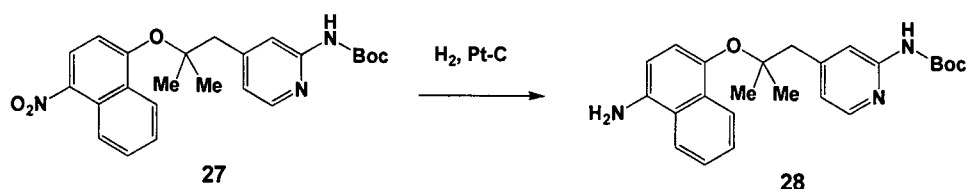
terc-Butil 4-(2-metil-2-(4-nitronaftalen-1-iloxi)propil)piridin-2-ilcarbamato (27)

25



A una solución agitada de *tert*-butil 4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2-ilcarbamato (**2**) (292 mg, 1.10 mmol) en DMF (5.0 ml), a 0°C bajo nitrógeno, se le agrego hidruro de sodio (132 mg, 3.29 mmol, 60% en p.). La mezcla resultante color naranja se agitó a 0°C durante 45 min, y después se le agregó gota a gota de 1-fluoro-4-nitronaftaleno (210 mg, 1.10 mmol) en DMF (5.0 ml), durante 2 min. La mezcla color café obscura se agitó a 0°C durante 5 min, y después a TA. Después de 90 min, la reacción fue extinguida con la adición de 4.0 ml de una solución acuosa de NH₄Cl. Se añadieron dietil éter (40 ml), EtOAc (40 ml) y agua (40 ml), y se separaron las capas. La capa acuosa fue extraída con una mezcla de dietil éter y EtOAc (1:1, 30 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (50 ml), se secaron y los solventes fueron eliminados bajo una presión reducida. La mezcla cruda fue purificada por cromatografía de columna (40 g) eluyéndola con 0 a 70% EtOAc en iso-hexano, para dar *tert*-butil 4-(2-metil-2-(4-nitronaftalen-1-iloxi)propil)piridin-2-ilcarbamato (**27**) (79 mg, 15%) como una espuma anaranjada: m/z 438 (M+H)⁺ (ES⁺).

tert-Butil 4-(2-(4-aminonaftalen-1-iloxi)-2-metilpropil)piridin-2-ilcarbamato (**28**)



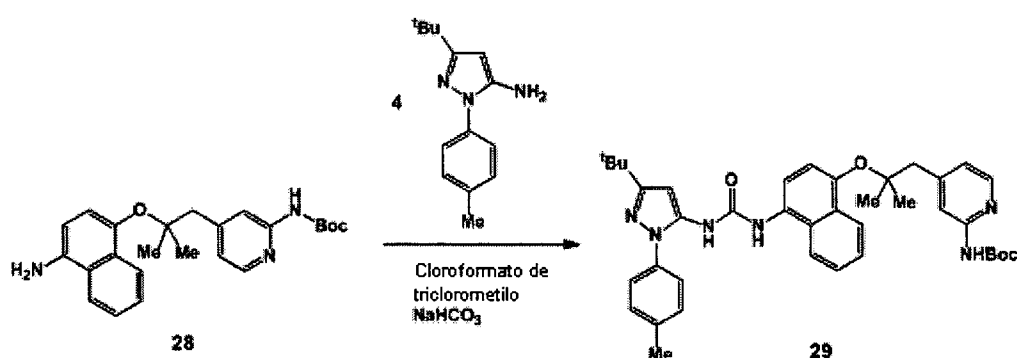
Se hizo pasar *tert*-Butil 4-(2-metil-2-(4-nitronaftalen-1-iloxi)propil)piridin-2-ilcarbamato (**27**) (100 mg, 0.229 mmol) en MeOH (30 ml) y AcOH (8.0 ml) a través de un H-cube de Thales (1.0 ml.min⁻¹, 30°C,

55 mm 10% Pt/C Cat-Cart, modo hidrógeno completo). Los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida para dar *tert*-butil 4-(2-(4-aminonaftalen-1-iloxi)-2-metilpropil)piridin-2-ilcarbamato (**28**) (92 mg, 99%) como un aceite púrpura: m/z 408 ($M+H$)⁺ (ES⁺).

5

tert-Butil 4-(2-(4-(3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)-2-metilpropil)piridin-2-ilcarbamate (**29**)

10



15

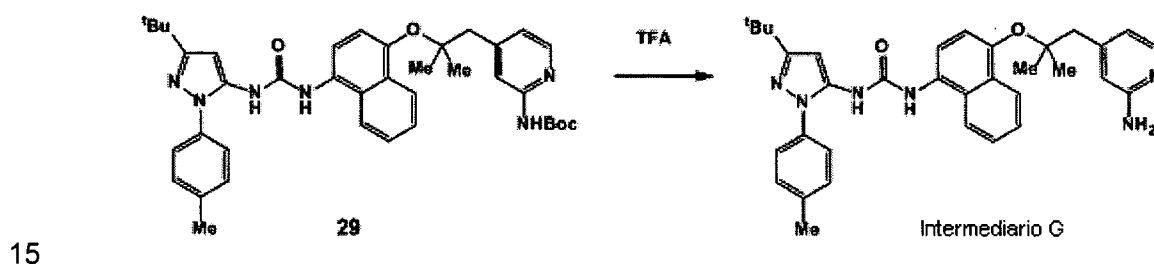
A una solución de 3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-amina (**4**) (WO 2000043384) (250mg, 1.090 mmol) en DCM (25 ml) se le agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ ac.(17 ml), y la mezcla fue agitada vigorosamente. La mezcla se enfrió a 0°C y después se le agregó triclorometilcloroformato (395 μ l, 3.27 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 90 min. Después se separaron las capas, se secó el extracto orgánico y los solventes fueron eliminados bajo presión reducida para producir un aceite café anaranjado, el cual fue secado al alto vacío, a 30°C durante 30 min. Entonces el aceite resultante fue recogido en THF (4.0 ml), y se agregó a *tert*-butil 4-(2-(4-aminonaftalen-1-iloxi)-2-metilpropil)piridin-2-ilcarbamato (**28**) (92 mg, 0.23 mmol). Después se agregó DIPEA (118 μ l, 0.677 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a TA durante más de 17 horas. Se añadieron agua (15 ml) y EtOAc (15 ml), a la mezcla púrpura y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con

25

EtOAc (10 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (20 ml), se secaron y los solventes fueron eliminados bajo una presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía de columna (40 g) eluyendo con 0 a 50% EtOAc en iso-hexano, para dar *tert*-butil 4-(2-(4-(3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)-2-metilpropil)piridin-2-ilcarbamato (**29**) (24 mg, 14%) como una espuma púrpura: m/z 663 ($M+H$)⁺ (ES^+).

Intermediario G:

1-4-(1-(2-aminopiridin-4-il)-2-metilpropan-2-iloxi)naftalen-1-il)-3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea



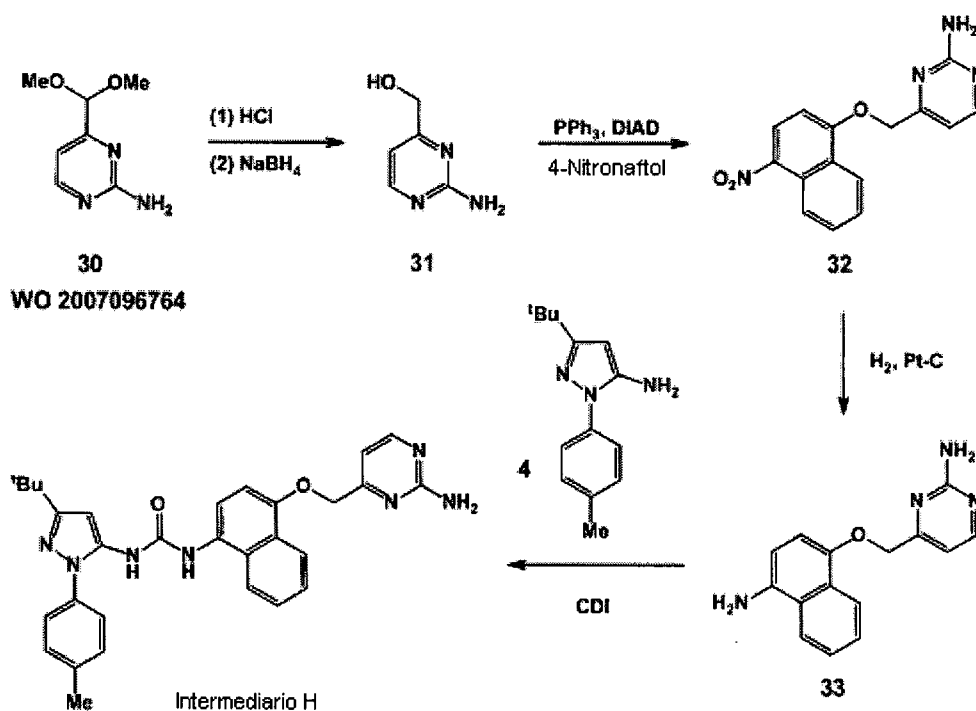
TFA (1.0 ml) fue agregado a una solución agitada de *tert*-butil 4-(2-(4-(3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)-2-metilpropil)piridin-2-ilcarbamato (**29**) (24.4 mg, 0.031 mmol) en DCM (2.0 ml). La mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante otros 15 min, y después a TA. Después de 2 horas, los solventes fueron eliminados bajo presión reducida, para dejar un residuo oscuro, que fue regresado en MeOH (3.0 ml) y después se sometió a la captura y liberación de SCX para dar 1-4-(1-(2-aminopiridin-4-il)-2-metilpropan-2-iloxi)naftalen-1-il)-3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea (**Intermediario G**) como un sólido púrpura (20 mg, 98%): m/z 563 ($M+H$)⁺ (ES^+).

25

Intermediario H:

1-(4-((2-aminopirimidin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea

5

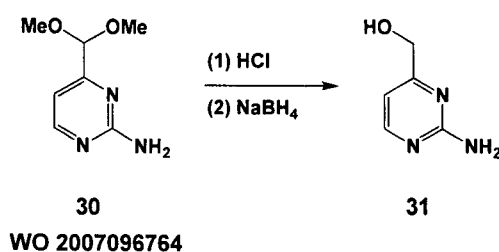


10

15

(2-Aminopirimidin-4-il)metanol (31)

20

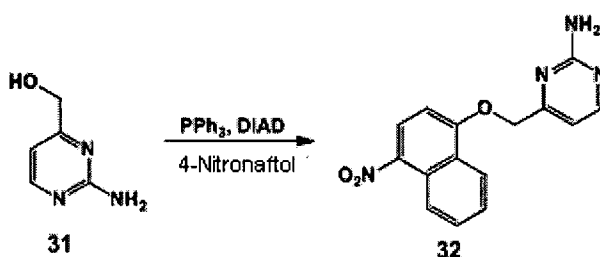


Se agregó HCl acuoso (2M, 207 ml, 828 mmol) a 4-(dimetoximetil)pirimidin-2-amina (30) (WO 2007096764) (14.0 g, 83 mmol). La mezcla fue colocada en un baño de aceite precalentado a 48°C durante 16 hr. La mezcla fue enfriada a TA y se neutralizó con Na₂CO₃ sólido que produjo un precipitado a pH 7. Se agregó EtOAc (300 ml), y el sólido se removió por filtración. Después de la separación de la capa orgánica, se

extrajo la capa acuosa con 1% MeOH en THF (4 x 300 ml). Los orgánicos se combinaron, se secaron, se filtraron y fueron evaporados para dar un aldehído crudo (ca. 4.0 g). Este material fue suspendido en MeOH (100 ml), THF (100 ml) y agua (100 ml) y fue tratado con NaBH₄ (1.565 g, 41.4 mmol). Después de agitarlo durante 1 hora, se agregó NaOH (1M, 20 ml) y se dejó reposar la mezcla a TA durante 48 hr. Los solventes fueron evaporados para dar un sólido amarillo que fue dividido entre agua (50 ml) y EtOAc (100 ml). Se eliminó por filtración el sólido formado en la interfaz y la capa acuosa fue extraída con THF (3 x 300 ml), se secó, filtró y evaporó para dar un sólido amarillo. El material fue suspendido en THF (100 ml) y MeOH (50 ml) y absorbido sobre gel de sílice (20 g) y se sometió a cromatografía de columna (80 g) eluyéndolo con 15% MeOH en DCM para dar (2-aminopiridin-4-il)MeOH (**31**) como un sólido blanquecino (720 mg, 7%): m/z 126 (M+H)⁺ (ES⁺).

4-((4-Nitronaftalen-1-iloxi)metil)pirimidin-2-amina (32)

5

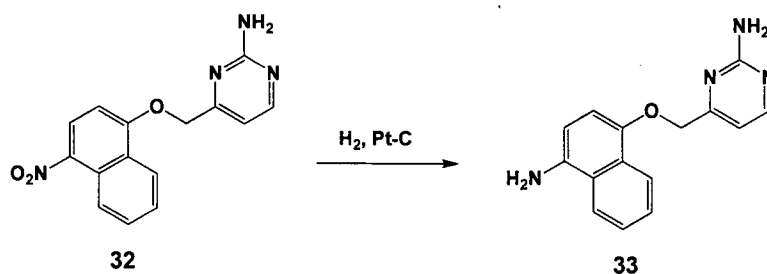


Una mezcla de 4-nitronaftol (741 mg, 3.92 mmol), (2-aminopirimidin-4-il)metanol (**31**) (700 mg, 3.92 mmol) y PPh_3 (1233 mg, 4.70 mmol) en THF (20 ml) se enfrió a $-50\text{ }^\circ\text{C}$ bajo nitrógeno y fue tratada gota a gota durante 5 min con DIAD (996 μl , 4.70 mmol). Después de terminar la adición, se dejó que la mezcla se calentara a TA y se agitó durante 1 hora. Durante este tiempo se firma un precipitado amarillo.

Después de agitarlo durante una noche, los volátiles fueron evaporados y el residuo triturado a partir de MeOH (50 ml). El sólido amarillo pálido fue recogido por filtración y se lavó con dietil éter (50 ml) para dar 4-((4-nitronaftalen-1-iloxi)metil)pirimidin-2-amina (**32**) (1.1 g, 93 %): m/z 297 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

20

4-((4-Aminonaftalen-1-iloxi)metil)pirimidin-2-amina (33)



25

Una solución de 4-((4-nitronaftalen-1-iloxi)metil)pirimidin-2-amina (**32**) (1.10 g, 3.71 mmol) en un DCM (50 ml) y AcOH (40 ml) se hizo

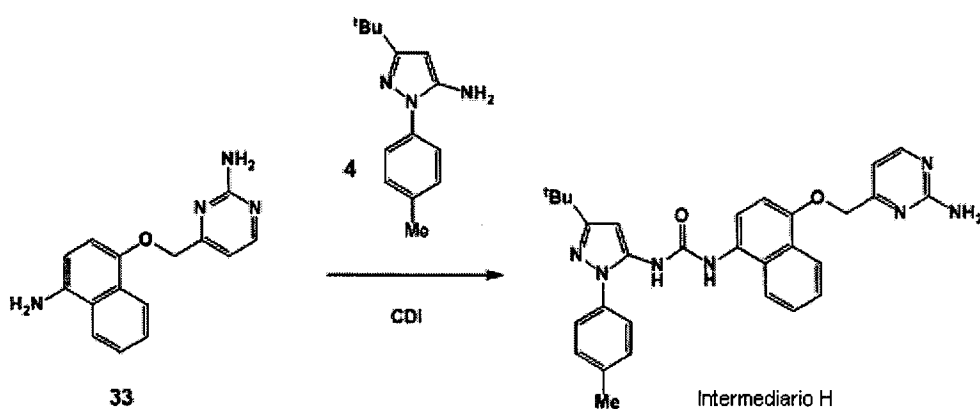
pasar a través de un H-cube de Thales a $1.0 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ (modo de hidrógeno completo, 55mm 10% Pt/C, 40 °C). El análisis LC-MS de la solución presentó principalmente material de partida y producto ca. 20%. El DCM fue evaporado y la solución volvió a someterse a las anteriores condiciones de reducción a TA. El análisis presento ca. 70% de producto junto con ca. 20% sobre la reducción y ca. 10% de material de partida. Los volátiles fueron evaporados para dar 4-((4-aminonaftalen-1-iloxi)metil)pirimidin-2-amina (**33**) como un sólido púrpura (0.90 g, 64 % de rendimiento): m/z 267 ($M+H$)⁺ (ES^+).

10

Intermediario H:

1-(4-((2-aminopirimidin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea

15



20

A una solución de 3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-amina (**4**) (WO 2000043384) (0.98 g, 4.26 mmol) en DCM (4.0 ml) fue agregada gota a gota durante 1 h, a una suspensión de CDI (0.69 g, 4.26 mmol) en DCM (3.0 ml) y la solución se agitó a TA durante 2 h. Esta solución fue agregada por gotas a una solución de 4-((4-aminonaftalen-1-iloxi)metil)pirimidin-2-amina (**33**) (0.9 g, 2.366 mmol) en DCM (10 ml). Después de agregar cada alícuota de 1.0 ml, la reacción se agitó durante 1 hora, y la mezcla monitoreada por LC-MS para asegurar el consumo de la

3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-amina activada por CDI, sin sobre acilación. La reacción fue extinguida con MeOH (20 ml), se añadió sílice (20 g) y se evaporaron los volátiles. El residuo se sometió a cromatografía de columna (100 g) eluyéndolo con de 50 a 100% de EtOAc en iso-hexano.

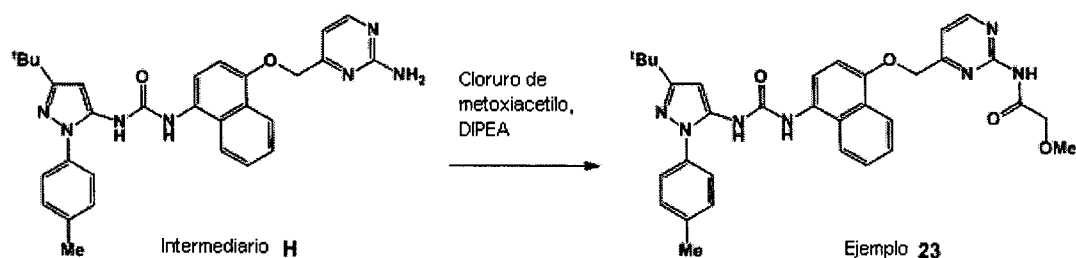
- 5 Las fracciones combinadas fueron trituradas de DCM (20 ml) y se recogió el sólido, y se lavó con dietil éter (50 ml) para dar 1-(4-((2-aminopirimidin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea (**Intermediario H**) como un sólido púrpura (0.48 g, 38 %): m/z 523 ($M+H$)⁺ (ES^+).

10

EJEMPLO 23

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

15



20

Una suspensión de 1-(4-((2-aminopirimidin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea (**Intermediario H**) (52 mg, 0.100 mmol) en DCM (1.0 ml) y DMF (100 μ l) fue tratada con cloruro de metoxiacetilo (27 μ l, 0.299 mmol) seguido por

25 DIPEA (52. μ l, 0.299 mmol). Después de agitarlo durante una noche a TA, los volátiles fueron evaporados y el residuo suspendido en una mezcla de MeOH (2.0 ml) y AcOH (2.0 ml). La suspensión fue sometida a captura y liberación de SCX. De la elución resultó un material muy pequeño, por lo

que se removió el SCX del cartucho y se extrajo con MeOH (50 ml). Después de la evaporación, se obtuvo un sólido blanquecino y fue triturado a partir de MeOH (1.0 ml) y dietil éter (5.0 ml) para dar *N*-(4-((4-(3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)pirimidin-2-il)-2-

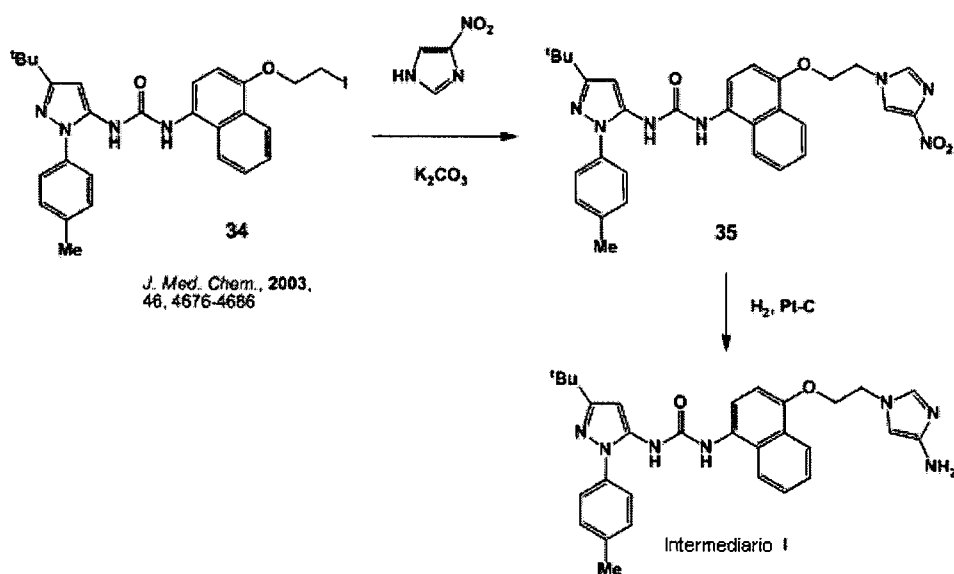
5 metoxi acetamida (**Ejemplo 23**) como un sólido blanco (12 mg, 19 % rendimiento): m/z 594 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.27 (9H, s), 2.40 (3H, s), 3.34 (3H, s), 4.24 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.02 (1H, d), 7.35 (2H, d), 7.44 (3H, m), 7.60 (3H, m), 7.95 (1H, m), 8.36 (1H, m), 8.59 (1H, br s), 8.68 (1H, d), 8.80 (1H, br s), 10.44 (1H, br s).

10

Intermediario I:

1-(4-(2-(4-Amino-1*H*-imidazol-1-il)etoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea

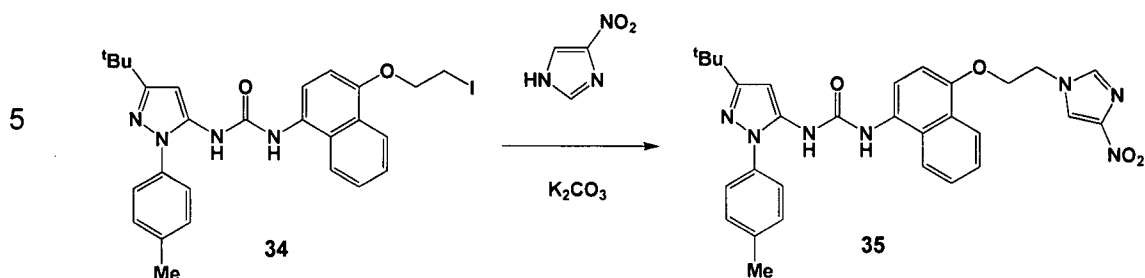
15



20

25

1-(3-*tert*-Butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)-3-(4-(2-(4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etoxi)naftalen-1-il)urea (35)

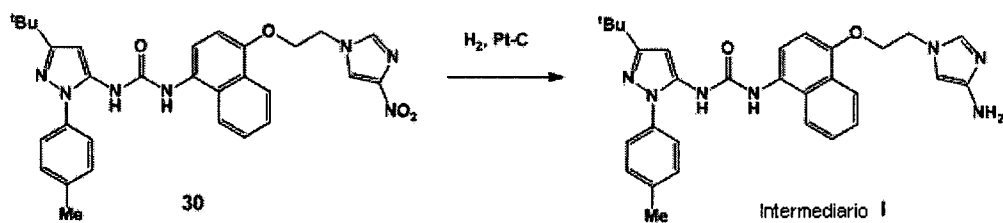


Una mezcla de 1-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)-3-(4-(2-
 10 yodoetoxi)naftalen-1-il)urea (*J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 4676-4686) (400
 mg, 0.704 mmol), carbonato de potasio (292 mg, 2.111 mmol) y 4-
 nitroimidazol (88 mg, 0.774 mmol) en DMF (2.0 ml) fue colocada en un
 baño de aceite precalentado a 50°C y se agitó durante 16 hr. La mezcla se
 enfrió a temperatura ambiente, luego se vertió en agua (5.0 ml) y se extrajo
 15 con EtOAc (5.0 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas,
 filtradas y evaporadas, y el residuo resultante fue sometido a cromatografía
 de columna (40 g), eluyéndolas con EtOAc para dar 1-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-
 1*H*-pirazol-5-il)-3-(4-(2-(4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etoxi)naftalen-1-il)urea (**35**)
 como un sólido café (276 mg, 60%): *m/z* 554 (*M*+*H*)⁺ (*ES*⁺).

Intermediario I:

1-(4-(2-(4-Amino-1*H*-imidazol-1-il)etoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea

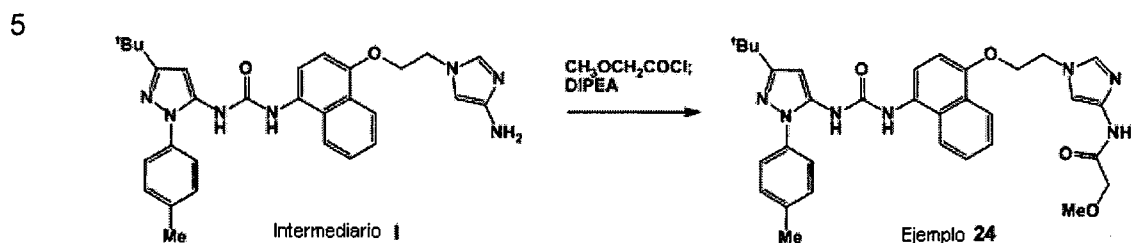
5



10

Una solución de 1-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)-3-(4-(2-(4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etoxi)naftalen-1-il)urea (**30**) (158 mg, 0.253 mmol) en DCM/ MeOH/ AcOH (1:1:2, 6.0 ml) se hizo pasar a través de un Thales H-cube (10% Pt/C Cat-Cart., 30mm) a 1.0 ml.min⁻¹ en modo de hidrógeno completo a 50°C. Los solventes fueron evaporados bajo presión

15 reducida para dar 1-(4-(2-(4-amino-1*H*-imidazol-1-il)etoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea (**Intermediario I**) como un aceite café claro (150 mg, 100%): m/z 524 (M+H)⁺ (ES⁺).

EJEMPLO 24**N-(1-(2-(4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)etil)-1*H*-imidazol-4-il)-2-metoxiacetamida**

10 A una suspensión de 1-(4-(2-(4-amino-1*H*-imidazol-1-il)etoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea (Intermediario I) (50 mg, 0.095 mmol) en DCM (2.0 ml) se le agregó DIPEA (33 μ l, 0.191 mmol) y cloruro de 2-metoxiacetilo (10 μ l, 0.105 mmol). La mezcla se agitó a TA durante una noche y después se dividió

15 entre una solución ac. de NaHCO₃ (5.0 ml) y DCM (2.0 ml). Las capas fueron separadas a través de un cartucho separador de fases y los orgánicos fueron recogidos y evaporados bajo una presión reducida. El residuo resultante fue sometido a captura y liberación de SCX y cromatografía de columna (12 g), eluyéndolo con 0 a 10% MeOH en

20 EtOAc. La trituración con EtOAc (5.0 ml) dio N-(1-(2-(4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido) naftalen-1-iloxi)etil)-1*H*-imidazol-4-il)-2-metoxiacetamida (**Ejemplo 24**) como un sólido blanco (8 mg, 14%): m/z 596 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.26 (9 H, s), 2.38 (3 H, s), 3.29 (3 H, s), 3.93 (2 H, s), 4.37 (2 H, t), 4.47 (2 H, t), 6.34 (1 H, s), 6.93 (1 H, d), 7.34 (2 H, m), 7.41-7.45 (3 H, m), 7.48-7.62 (4 H, m), 7.88 (1 H, d),

25 8.13-8.15 (1 H, dd), 8.54 (1 H, s), 8.75 (1 H, s), 9.84 (1 H, s).

Pruebas biológicas

Todos los ejemplos de compuesto demostraron valores de EC₅₀ de menos de 1µM contra liberación de TNFα inducida por LPS en células U937 diferenciadas (ver a continuación para detalles del ensayo). A continuación se presentan los resúmenes de las propiedades del ejemplo 1 establecidas utilizando tanto ensayos *in vitro* como *in vivo*.

Prueba *in vitro* para el Ejemplo 1

10

Enzima		Células U937 diferenciadas Liberación de TNFα inducida por LPS		Células THP1 Liberación de TNFα inducida por LPS
IC ₅₀ (nM)		EC ₅₀ (nM) ¹	Ensayo MTT	IC ₅₀ (nM)
Subtipo alfa	Subtipo gama		4, 24 h (10 µg/ml)	
5.3	402	0.88	Negativo ²	2.3

15

- 1.- 50% de concentración efectiva con relación al efecto de 10 µg/ml BIRB796 (como 100%).
2: ningún efecto tóxico significativo observado en el ensayo MTT

20

La siguiente es una descripción de estos ensayos:

Ensayo de inhibición de enzimas

La actividad inhibidora de enzimas del compuesto fue determinada por transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) usando péptidos sintéticos marcados fluoróforos tanto donadores como aceptores (Z-LYTE, Invitrogen). En resumen, p38 MAPK gama fosforilado y recombinante (MAPK12 :Millipore) fue eluindo en regulador de pH HEPES, mezclado con el compuesto a concentraciones finales deseadas y se incubó durante dos horas a temperatura ambiente. El

péptido FRET (2 μ M) y ATP (100 μ M) después fueron agregados a la mezcla de enzima/compuesto y se incubaron durante una hora. Se añadió un reactivo de desarrollo (proteasa) durante una hora antes de la detección en un lector de microplaca de fluorescencia. La proteasa específica del

5 sitio sólo escinde al péptido no fosforilado y elimina la señal de FRET. Los niveles de fosforilación de cada reacción fueron calculados usando la relación de emisión de cumarina (donador) sobre emisión de fluoresceína (aceptor) con altas relaciones indicando una alta fosforilación y bajas relaciones, bajos niveles de fosforilación. El porcentaje de inhibición de

10 cada reacción se calculó con relación al control no inhibido, y después se calculó el 50% de concentración inhibidora (valor IC_{50}) a partir de la curva de concentración-respuesta.

Para p38 MAPK alfa (MAPK14: Invitrogen), se evaluó la actividad enzimática en forma indirecta determinando la

15 activación/fosforilación de la molécula corriente abajo, MAPKAP-K2. La proteína p38 MAPK α fue mezclada con su objetivo inactivo MAPKAP-K2 (Invitrogen) y el compuesto durante dos horas a temperatura ambiente. El péptido FRET (2 μ M), que es un objetivo de fosforilación para MAPKAP-K2, y ATP (10 μ M) después fueron agregados a la mezcla de

20 enzimas/compuesto y se incubó durante una hora. Después se agregó un reactivo de desarrollo y la mezcla se incubó durante una hora antes de la detección por fluorescencia completando el protocolo de ensayo.

Liberación de TNF alfa inducida por LPS en células U937:

25 potencia

Células U937, línea celular monocítica humana, fueron diferenciadas a células tipo macrófago por incubación con acetato de forbol miristato (PMA; 100 ng/ml) durante 48 a 72 horas. Cuando era apropiado,

las células fueron pre incubadas con concentraciones finales del compuesto durante 2 horas. Después las células fueron estimuladas con 0.1ug/ml de LPS (de *E. Coli*: O111:B4, Sigma) durante 4 hrs., y el sobrenadante se recogió para la determinación de la concentración de TNF α por medio de ELISA sándwich (sistemas Duo-set, R&D). También se utilizó la línea celular THP-1 humana monocítica para este ensayo. Células THP-1 fueron estimuladas con 1 ug/ml de LPS (de *E. Coli*: O111:B4, Sigma) durante 4 hrs., y el sobrenadante se recogió para la determinación de la concentración de TNF α . La inhibición de la producción de TNF α fue calculada como un porcentaje de la que se logró con 10 μ g/ml de BIRB796 a cada concentración del compuesto de prueba por medio de la comparación con control de vehículo. Se determinó el 50% de concentración efectiva (EC₅₀) a partir de la curva de concentración-respuesta resultante.

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

Células THP-1, una línea celular monocítica humana, fueron estimuladas con 1 μ g/ml de LPS (de *E. Coli*; O111:B4, Sigma) durante 4 hrs. y el sobrenadante fue recogido para la determinación de la concentración de TNF α por medio de ELISA sándwich (Duo-set, R&D systems). La inhibición de la producción de TNF α fue calculada a cada concentración por medio de la comparación con control de vehículo. Se determinó el 50% de concentración inhibidora (IC₅₀) a partir de la curva de concentración-respuesta resultante.

Ensayo MTT

Células U937 diferenciadas fueron pre incubadas con el compuesto durante 4 hrs. en 5% FCS o 10% FCS durante 24 hrs. y 72 hrs. El sobrenadante fue reemplazado con 200ul de un nuevo medio y se
 5 agregó 10 ul de la solución principal de MTT (5 mg/ml) a cada pozo. Después de 1 hr. de incubación se removió el medio, se agregó 200 ul de DMSO a cada pozo y las placas fueron agitadas ligeramente durante 1 h antes de leer la absorbancia a 550 nm.

La pérdida de porcentaje de la viabilidad celular fue calculada
 10 para cada pozo con relación al vehículo (0.5% DMSO)-tratamiento. En consecuencia se tabula un aumento aparente en la viabilidad celular para el tratamiento con fármaco con relación al vehículo como un porcentaje negativo.

15 Prueba *in vivo* para el ejemplo 1

Neutrofilia inducida por LPS en el ratón: duración de acción

Ratones no sometidos a ayuno fueron dosificados por ruta intra traqueal con vehículo o la sustancia de prueba en los puntos de
 20 tiempo ("pre-dosis") indicados con respecto al inicio del tratamiento de LPS. En T = 0, se colocaron ratones en una cámara de exposición y fueron expuestos a LPS. Ocho horas después de la estimulación con LPS, los animales fueron anestesiados ligeramente, se colocó una cánula en la tráquea y se les extrajo BALF por infusión y extracción de 1 ml de PBS en
 25 los pulmones *via* un catéter traqueal. Se midieron conteos de células blancas totales y diferenciales en las muestras de BALF utilizando un hemocitómetro de Neubaur. Se prepararon frotis de citospina de las muestras de BALF por centrifugado a 200 rpm durante 5 mins. a

temperatura ambiente y se tiñeron usando un sistema de tinción de DiffQuik (Dade Behring). Las células fueron contadas usando microscopía de inmersión en aceite.

Los resultados se muestran en las figuras 1 y 2. Los datos para los números de neutrófilo se reportan como el número total y diferencial (sustancia de prueba con relación al vehículo) de células por ml de BALF, promedio $\pm$ S.E.M. (n=8).

Sumario

Los estudios biológicos *in vitro* demuestran que el compuesto del ejemplo 1 es un potente inhibidor de los subtipos alfa y gama de p38 MAP quinasa con buena eficiencia en un modelo *in vitro* de la actividad anti inflamatoria (Liberación de TNFalfa inducida por LPS a partir de células U937 y células THP-1). A partir de los resultados de MTT se puede concluir que el compuesto no exhibe una toxicidad celular importante en las concentraciones utilizadas.

Los estudios biológicos *in vivo* demuestran que el compuesto del ejemplo 1 es efectivo en la inhibición de la acumulación de neutrófilos inducida por LPS en un modelo animal, con una larga duración del efecto, como lo demuestra la significativa inhibición incluso 12 o más horas pre-dosificación.

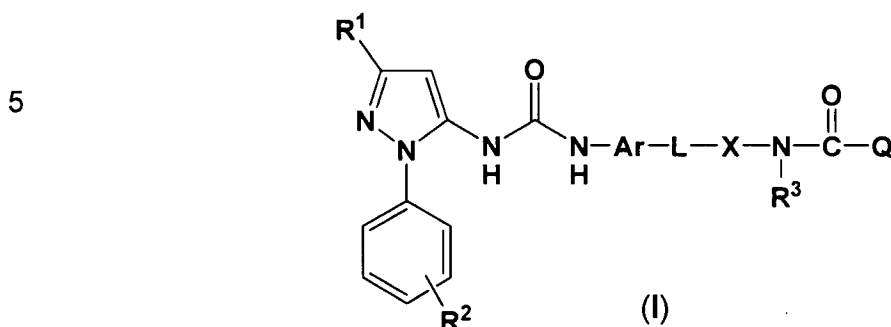
En la descripción y las siguientes reivindicaciones, a menos que el contexto indique otra cosa, la palabra "comprende" y variaciones como "que comprende" o "comprendiendo" deberán considerarse como implicando la inclusión de un entero establecido, paso, grupo de enteros o grupo de pasos, pero no la exclusión de cualquier otro entero, paso, grupo de enteros o grupo de pasos.

Todas las patentes y solicitudes de patente aquí mencionadas están incorporadas como referencia en su totalidad.

La solicitud de la cual forman parte esta descripción y reivindicaciones se puede usar como una base para prioridad con respecto
5 a cualquier solicitud posterior. Las reivindicaciones de dicha solicitud posterior se pueden referir a cualquier característica o combinación de características descritas en la presente. Pueden tener la forma de un producto, composición, procedimiento, o las reivindicaciones de uso pueden incluir, como ejemplo y sin limitación, las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I):



en donde R^1 es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con un grupo
 10 hidroxilo; R^2 es H o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con un grupo
 hidroxilo; R^3 es H, alquilo de C_{1-6} o alquil C_{0-3} cicloalquil C_{3-6} ; Ar es un
 anillo naftilo o fenilo cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente
 sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de
 alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , amino, mono o di-alquilamino de C_{1-4} ; L es
 15 una cadena alquilenos de C_{1-8} saturada o insaturada ramificada o no
 ramificada, en donde uno o más carbonos se reemplaza opcionalmente
 con -O- y la cadena está opcionalmente sustituida con uno o más átomos
 de halógeno, X es un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene
 por lo menos un átomo de nitrógeno e incluye opcionalmente 1 ó 2
 20 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N;
 Q se selecciona entre: a) una cadena alquilo de C_{1-10} saturada o
 insaturada, ramificada o no ramificada, en donde por lo menos un carbono
 (por ejemplo 1, 2 ó 3 carbonos) se reemplaza con un heteroátomo
 seleccionado entre O, N, S (O)_p, en donde dicha cadena está
 25 opcionalmente sustituida con uno o más grupos independientemente
 seleccionados entre oxo, halógeno, un grupo arilo, un grupo heteroarilo o
 un grupo heterociclilo, cada grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo tiene 0 a
 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-}

6, haloalquilo de C₁₋₆, amino, mono o di-alquilamino de C₁₋₄, con la condición de que el átomo enlazado directamente al carbonilo en -NR³C(O)- no sea un oxígeno o un átomo de azufre; y b) un alquilC₀₋₈ heterociclilo, dicho grupo heterociclilo comprende al menos un heteroátomo
 5 seleccionado de O, N y S y está opcionalmente sustituido por uno o dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, amino, mono y di-alquilamino de C₁₋₄; y p es 0, 1 o 2; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los estereoisómeros y tautómeros de los mismos.

10 2.- Un compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Ar es naftilo.

3.- Un compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado además porque R¹ es *terc*-butilo.

15 4.- Un compuesto de fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque R² es metilo.

5.- Un compuesto de fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado además porque R² está en la posición para.

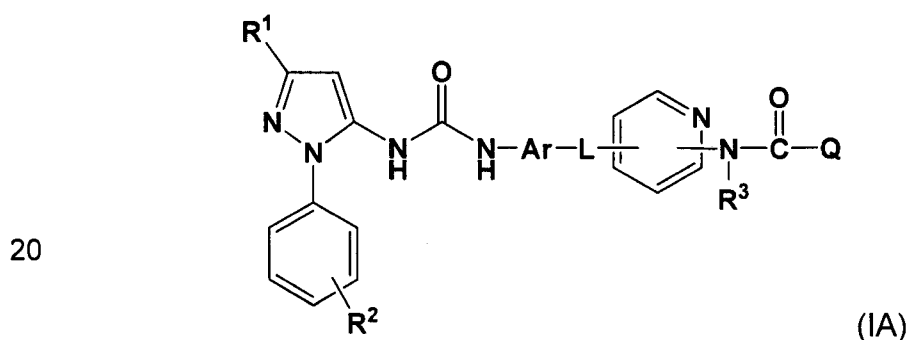
20 6.- Un compuesto de fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado además porque L representa -(CH₂)_nO(CH₂)_m- en donde n y m son independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7, con la condición de que n + m sea cero o un entero de 1 a 7.

25 7.- Un compuesto de fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado además porque R³ es H.

8.- Un compuesto de fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado además porque Q se selecciona de: $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}-\text{alquiloC}_{1-6}$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{alquiloC}_{1-7}$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquiloC}_{1-4})\text{alquiloC}_{1-5}$, y $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CHN}[(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3]_2$.

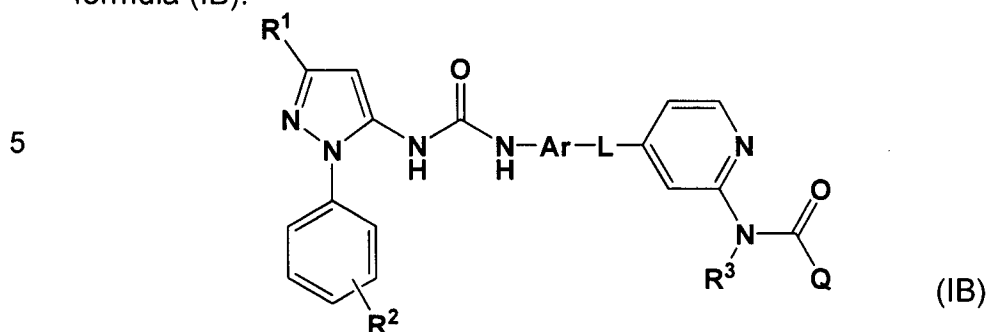
9.- Un compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque Q se selecciona entre: $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$; $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$; $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$; $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_3$; $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{SCH}_3$; $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$; $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$; $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$; $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$; y $-\text{NHC}(\text{O})\text{CHN}[(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3]_2$.

10.- Un compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto es de la fórmula (IA):



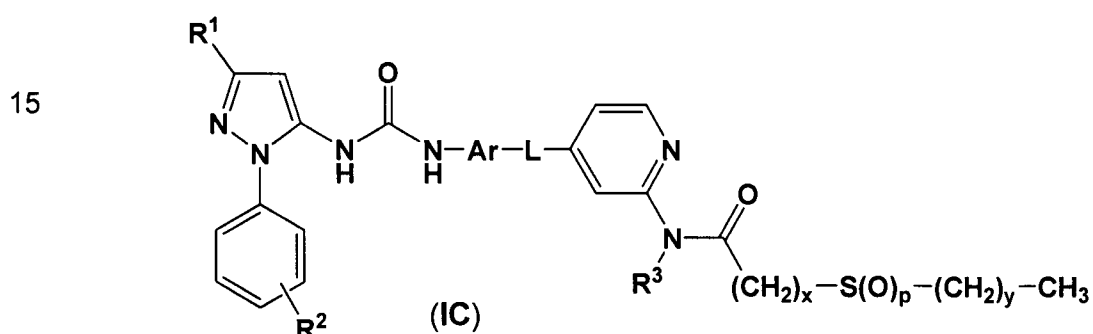
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los estereoisómeros y tautómeros de los mismos.

11.- Un compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado además porque el compuesto es de la fórmula (IB):



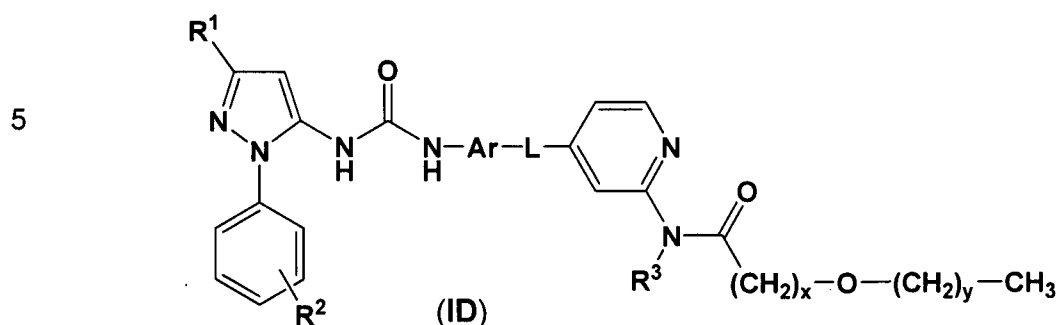
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los estereoisómeros y tautómeros de los mismos.

12.- Un compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto es de la fórmula (IC):



20 en donde x es un entero de 1 a 6 e y es cero o un entero de 1 a 5, con la condición de que x + y sea un entero de 1 a 6, por ejemplo, x sea e y sea 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los estereoisómeros y tautómeros de los mismos.

13.- Un compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto es de la fórmula (ID):



en donde x es un entero de 1 a 6 e y es cero o un entero de 1 a 5, con la
10 condición de que x + y sea un entero de 1 a 6, por ejemplo, x sea 1 e y sea 0, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los estereoisómeros y tautómeros de los mismos.

14.- Un compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto se selecciona
15 de: *N*-(4-((4-(3-(3-*tert*-Butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil) piridin-2-il)-2-metoxiacetamida; Metil 4-((4-(3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-ilurea; *N*-(4-((4-(3-(3-*tert*-Butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil) piridin-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida; (*S*)-*N*-(4-((4-(3-(3-*tert*-Butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)
20 1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi) metil)piridin-2-il)-2-metoxipropanamida; (*R*)-*N*-(4-((4-(3-(3-*tert*-Butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi) metil)piridin-2-il)-2-metoxipropanamida; *N*-(4-((4-(3-(3-*tert*-Butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil) piridin-2-il)-2-(metiltio)acetamida; *N*-(4-((4-(3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-morfolinoacetamida; *N*-(4-((4-(3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida; *N*-(4-((4-(3-(3-*tert*-Butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida;

25

N-(4-((4-(3-(3-*terc*-Butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamida; *N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-Butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(2-metoxietilamino)acetamida; *N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-Butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(dimetilamino)acetamida; *N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-Butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(metilamino)acetamida; *N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-Butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-((4-metoxibencil)(metil)amino)acetamida; 1-(4-((3-Metilureidopiridin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea; *N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-Butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-3-il)-2-metoxiacetamida; *N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-Butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-3-il)-2-(2-metoxietoxi)acetamida; *N*-(4-(2-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)etil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida; *N*-(4-(2-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)etil)piridin-2-il)-2-(2-metoxietoxi)acetamida; 4-(2-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)etil)-1-metil-3-(piridin-2-il)urea; 4-(2-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)etil)-3-(piridin-2-il)urea; *N*-(4-(2-(4-(3-(3-*terc*-Butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)etil)piridin-3-il)-2-(2-metoxietoxi)acetamida; *N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-Butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)pirimidin-2-il)-2-metoxiacetamida; y *N*-(1-(2-(4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)etil)-1*H*-imidazol-4-il)-2-metoxiacetamida.

- 25 15.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de reivindicaciones 1 a 14, en combinación con uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

16.- Un compuesto de fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso como un medicamento.

17.- Un compuesto de fórmula (I) de conformidad con
5 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso en el tratamiento o prevención de una condición seleccionada de: EPOC (incluyendo bronquitis crónica y enfisema), asma, asma infantil, la fibrosis quística, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis alérgica, rinitis, sinusitis, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis, dermatitis alérgica, dermatitis por
10 contacto, psoriasis, colitis ulcerosa, inflamación de articulaciones secundaria a artitis reumatoide u osteoartritis, artritis reumatoide, pancreatitis, caquexia, inhibición del crecimiento y metástasis de tumores incluyendo carcinoma de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de mama, carcinoma gástrico, carcinoma colorrectal y melanoma maligno.

18.- El uso de un compuesto de fórmula (I) como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una condición seleccionada de EPOC (incluyendo bronquitis crónica y enfisema), asma, asma infantil, la fibrosis quística, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática,
20 rinitis alérgica, rinitis, sinusitis, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis, dermatitis alérgica, dermatitis por contacto, psoriasis, colitis ulcerosa, inflamación de articulaciones secundaria a artitis reumatoide u osteoartritis, artritis reumatoide, pancreatitis, caquexia, inhibición del crecimiento y metástasis de tumores incluyendo carcinoma de pulmón de células no pequeñas,
25 carcinoma de mama, carcinoma gástrico, carcinoma colorrectal y melanoma maligno.

19.- Un método para el tratamiento de una condición seleccionada de: EPOC (incluyendo bronquitis crónica y enfisema), asma,

asma infantil, la fibrosis quística, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis alérgica, rinitis, sinusitis, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis, dermatitis alérgica, dermatitis por contacto, psoriasis, colitis ulcerosa, inflamación de articulaciones secundaria a artitis reumatoide u osteoartritis, artritis reumatoide, pancreatitis, caquexia, inhibición del crecimiento y metástasis de tumores incluyendo carcinoma de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de mama, carcinoma gástrico, carcinoma colorrectal y melanoma maligno, que comprende administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una composición farmacéutica de la reivindicación 15.

FIGURA 1. Efecto del ejemplo 1 del compuesto en la acumulación de neutrófilos inducida por LPS en BAL

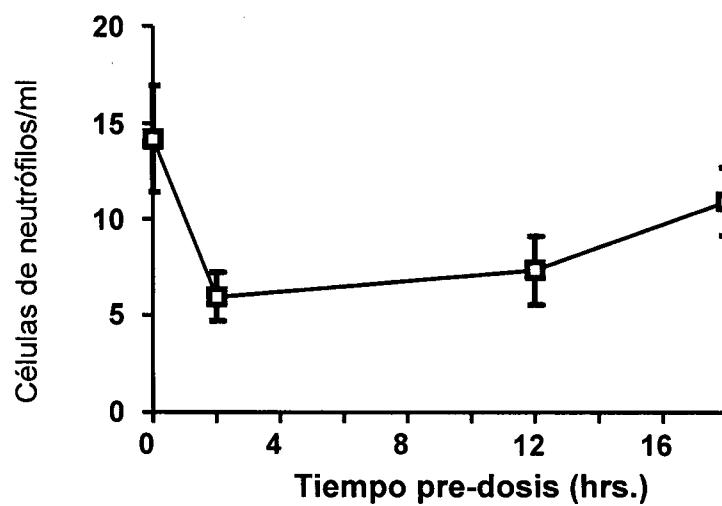
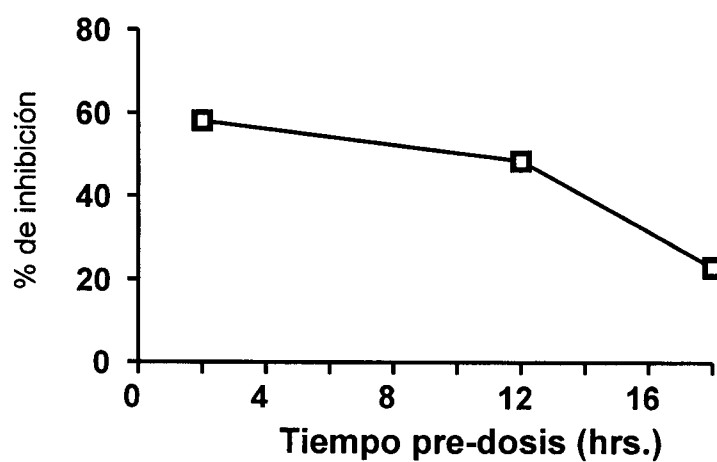


FIGURA 2. Efecto del ejemplo 1 del compuesto en la acumulación de neutrófilos inducida por LPS en BAL



FIGURAS

**FIGURA 1. Efecto en la acumulación de neutrófilos inducida por LPS
[número de neutrófilos en BAL]**

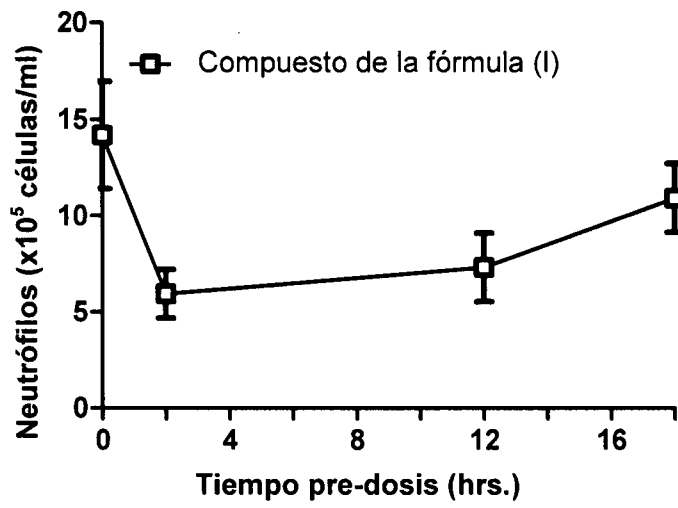


**FIGURA 2. Efecto en la acumulación de neutrófilos inducida por LPS
[inhibición %]**

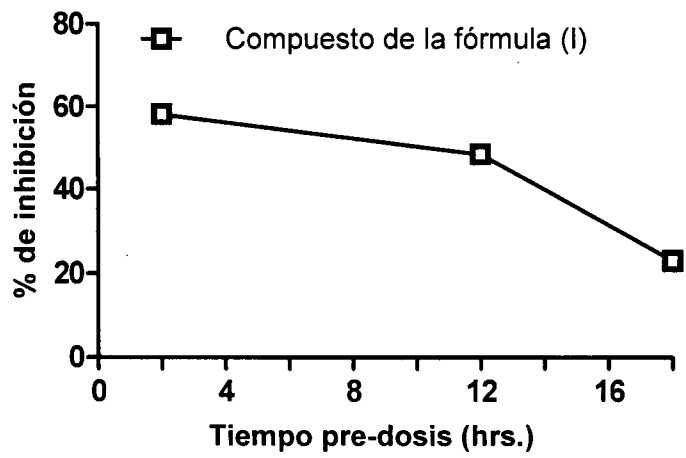


Figura 3: MOMA2* -Acumulación de macrófagos en BALF

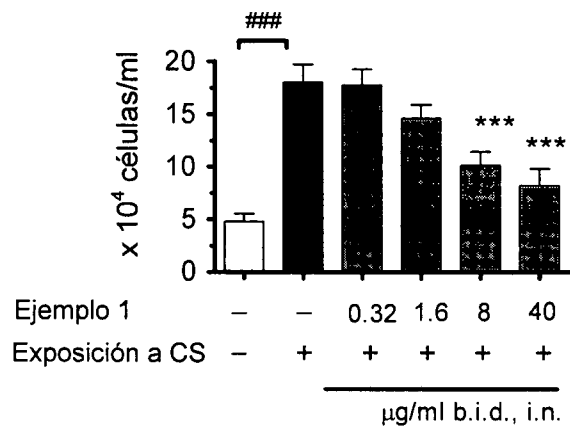


Figura 4: Acumulación de neutrófilos en BALF

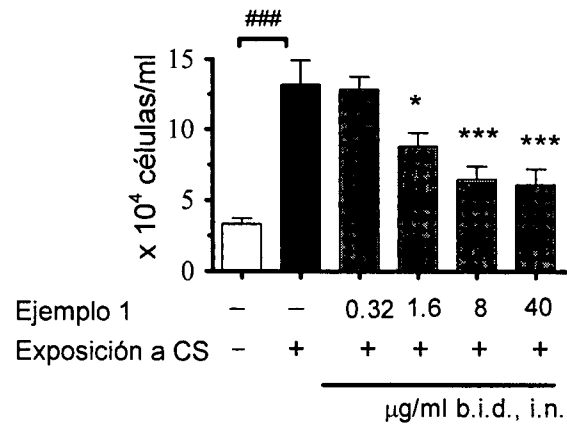
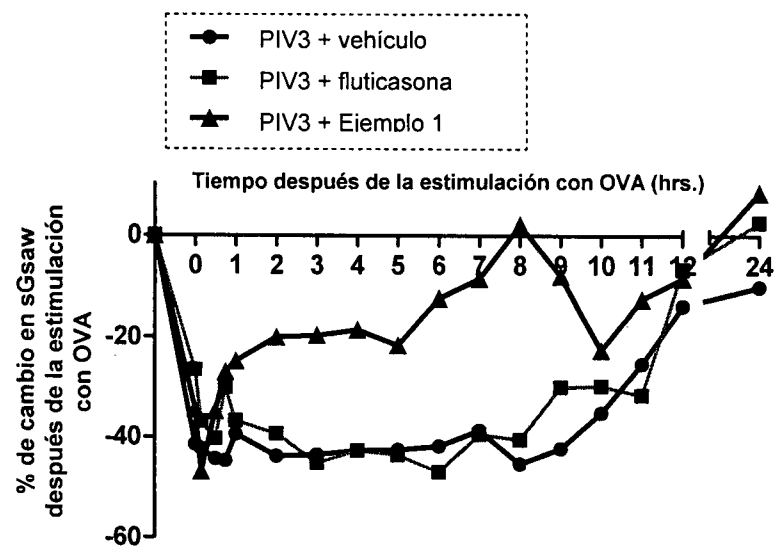


Figura 5





No. 11-037018- -00000-0000

Fecha: 2011-03-25 17:36:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 118

S

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que solicita una patente
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art .33 Decisión 486/00, Circular Única

- 1 ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - 16 ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resume)
 - 117 ☒ Dibujos de ser estos pertinentes.
 - 2 ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño Industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que Incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación grafica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
RESPIVERT LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	11 037018
	Solicitud internacional	PCT/GB2009/051304
	Fecha inicio fase nacional	02/05/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

208869

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 11 037018

121

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 03 JUN 2011
adpa11



122

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
RESPIVERT LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	11 037018
	Solicitud internacional	PCT/GB2009/051304
	Fecha inicio fase nacional	02/05/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	E 08870

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

103 JUN, 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11