

95104

CAVELIER
ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

C/ Radicacion : 00002439 00000001 Folios: 187
BC Fecha (AMD): 2000-04-12 17:22:43 DNO: (57) (1) 347-3611
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN 1211 (57) (1) 310-4995
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

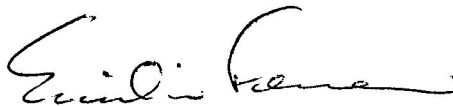
TRAMITE: 02 - EVENTO: 01 - ACTUACION: 09

Referencia : Expediente No. 00.002.439
Solicitante : **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS INC.**
Asunto : Solicitud de patente para: **COMPUESTOS
HETEROCICLICOS AROMATICOS COMO AGENTES
ANTIINFLAMATORIOS.**
Fecha de solicitud : 18 de enero de 2000.

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado de la solicitud en referencia, atentamente, presento con este escrito copia certificada de la solicitud de patente estadounidense número 60/116.400 del 19 de enero de 1999 junto con la respectiva traducción de su descripción, reivindicaciones y certificaciones, de la cual se reclama prioridad en esta solicitud de patente.

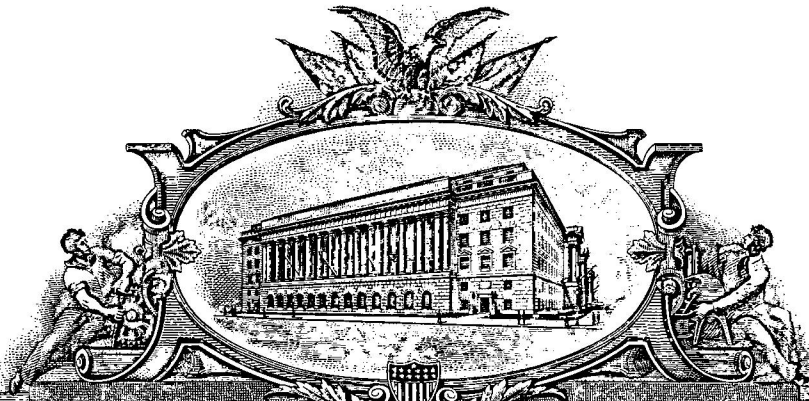
2. Ruego a la Señora Jefe se sirva aceptar este escrito con sus anexos, y se continúe con el trámite de la solicitud.

Bogotá, 12 ABR. 2000
Señora Jefe,


EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO: 7612-801-014-7
RCB/MRM-130

105
96



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME;

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

December 22, 1999

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/116,400

FILING DATE: *January 19, 1999*



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

W. Montgomery
W. MONTGOMERY
Certifying Officer

A/PROV

10.6
97

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (b)(2)

01/19/99
1.525 U.S. PTO

Docket: 9/148PV Number		Type a plus sign (+) inside this box		+
INVENTORS(S)/APPLICANT(S)				
LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)	
CIRILLO	Pier	F.	180 Washington Road Woodbury, CT 06798	
GILMORE	Thomas	A.	160 Christian Road Middlebury, CT 06762	
TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)				
AROMATIC HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS ANTIINFLAMMATORY AGENTS				
CORRESPONDENCE ADDRESS				
Dr. R.P. Raymond Boehringer Ingelheim Corp. 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368 Ridgefield				
STATE	Connecticut	ZIP CODE	06877	COUNTRY USA
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)				
☒ Specification	Number of Pages	89	☐ Small Entity Statement	
☐ Drawing(s)	Number of Sheets		☐ Other (specify)	
METHOD OF PAYMENT (check one)				
☐ A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fee			PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT (\$)	\$150.00
☒ The Commissioner is hereby authorized to charge the filing fee and credit Deposit Account Number A duplicate copy of this request is enclosed for the convenience of the Assistant Commissioner.			02-2955	

1.525 U.S. PTO
01/19/99

65/67/78

The Invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

☒ No.
☐ Yes, the Name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE: *Mary Ellen M. Devlin* Date:

January 19, 1999

TYPED or PRINTED NAME: Mary-Ellen M. Devlin

Registration No.: 27,928
(if appropriate)

☒ Additional inventors are being named on separately numbers sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

Burden Hour Statement: This form is estimated to take .2 hours to complete. Time will vary depending upon the need of the individual case. Any comments on the amount of time you are required to complete this form should be sent to the Office of Assistance Quality and Enhancement Division, Patent and Trademark Office, Washington, DC 20231 and to the Office of Information and Regulatory Affairs, Office of Management and Budget (Project 0651-00XX), Washington, DC 20503. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Commissioner of Patents and Trademarks, Washington, DC 20231

98

[illegible]

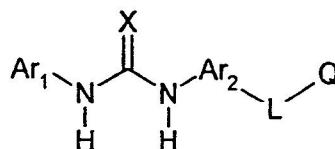
G:\LEGAL\Patent\docs\9_148pv cvrshd.doc

Aromatic Heterocyclic Compounds as Antiinflammatory Agents

5

TECHNICAL FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to novel aromatic heterocyclic compounds of formula (I):



10

(I)

wherein Ar₁, Ar₂, X, L and Q are defined below, which inhibit a mitogen-activated protein (MAP) kinase denominated p38 involved in inflammatory processes and are thus useful for treating diseases and pathological conditions involving inflammation such as chronic inflammatory disease. This invention also relates to processes for preparing these compounds and to pharmaceutical compositions comprising these compounds.

20

BACKGROUND OF THE INVENTION

Tumor necrosis factor (TNF) and interleukin-1 (IL-1) are important biological entities collectively referred to as proinflammatory cytokines. These, along with several other related molecules, mediate the inflammatory response associated with the immunological recognition of infectious agents. The inflammatory response plays an important role in limiting and controlling pathogenic infections.

25

111
102

al., 1997, *Clin Exp Immunol.* 109, 54). IL-1 and TNF are both involved in periodontal disease. The destructive process associated with periodontal disease may be due to a dysregulation of both IL-1 and TNF (Howells, 1995, *Oral Dis.* 1, 266).

- 5 Proinflammatory cytokines such as TNF α and IL-1 β are also important mediators of septic shock and associated cardiopulmonary dysfunction, acute respiratory distress syndrome (ARDS) and multiple organ failure. TNF α has also been implicated in cachexia and muscle degradation, associated with HIV infection (Lahdiverta *et al.*, 1988, *Amer. J. Med.*, 85, 289). Obesity is associated with an increase incidence of
- 10 infection, diabetes and cardiovascular disease. Abnormalities in TNF α expression have been noted for each of the above conditions (Loffreda, *et al.*, 1998, *FASEB J.* 12, 57). It has been proposed that elevated levels of TNF α are involved in other eating related disorders such as anorexia and bulimia nervosa. Pathophysiological parallels are drawn between anorexia nervosa and cancer cachexia (Holden, *et al.*, 1996, *Med*
- 15 *Hypotheses* 47, 423). An inhibitor of TNF α production, HU-211, was shown to improve the outcome of closed brain injury in an experimental model (Shohami, *et al.*, 1997, *J Neuroimmunol.* 72, 169). Atherosclerosis is known to have an inflammatory component and cytokines such as IL-1 and TNF have been suggested to promote the disease. In an animal model an IL-1 receptor antagonist was shown to
- 20 inhibit fatty streak formation (Elhage *et al.*, 1998, *Circulation*, 97, 242).

The abnormal expression of inducible nitric oxide synthetase (iNOS) has been associated with hypertension in the spontaneously hypertensive rat (Chou *et al.*, 1998, *Hypertension*, 31, 643). IL-1 has a role in the expression of iNOS and therefore may

25 also have a role in the pathogenesis of hypertension (Singh *et al.*, 1996, *Amer. J. Hypertension*, 9, 867).

IL-1 has also been shown to induce uveitis in rats which could be inhibited with IL-1 blockers. (Xuan *et al.*, 1998, *J. Ocular Pharmacol. and Ther.*, 14, 31). Cytokines

30 including IL-1, TNF and GM-CSF have been shown to stimulate proliferation of acute myelogenous leukemia blasts (Bruserud, 1996, *Leukemia Res.* 20, 65). IL-1 was shown to be essential for the development of both irritant and allergic contact

112

103

- dermatitis. Epicutaneous sensitization can be prevented by the administration of an anti- IL-1 monoclonal antibody before epicutaneous application of an allergen (Muller, *et al.*, 1996, *Am J Contact Dermat.* 7, 177). Data obtained from IL-1 knock out mice indicates the critical involvement in fever for this cytokine (Kluger *et al.*, 1998, *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 25, 141). A variety of cytokines including TNF, IL-1, IL-6 and IL-8 initiate the acute-phase reaction which is stereotyped in fever, malaise, myalgia, headaches, cellular hypermetabolism and multiple endocrine and enzymic responses (Beisel, 1995, *Am J Clin Nutr.* 62, 813). The production of these inflammatory cytokines rapidly follows trauma or pathogenic organism invasion.
- Other proinflammatory cytokines have been correlated with a variety of disease states. IL-8 correlates with influx of neutrophils into sites of inflammation or injury. In consequence, IL-8 has a role in acute respiratory response syndrome (ARDS) and in cerebral reperfusion injury (Matsumoto, *et al.*, 1997, *Journal of Leukocyte Biology* 62, 581). Blocking antibodies against IL-8 have demonstrated a role for IL-8 in the neutrophil associated tissue injury in acute inflammation (Harada *et al.*, 1996, *Molecular Medicine Today* 2, 482). Rhinovirus triggers the production of various proinflammatory cytokines, predominantly IL-8, which results in symptomatic illnesses such as acute rhinitis (Winther *et al.*, 1998, *Am J Rhinol.* 12, 17).
- Other diseases that are effected by IL-8 include myocardial ischemia and reperfusion, inflammatory bowel disease and many others.
- The proinflammatory cytokine IL-6 has been implicated with the acute phase response. IL-6 is a growth factor in a number in oncological diseases including multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias (Treon, *et al.*, 1998, *Current Opinion in Hematology* 5: 42). It has also been shown to be an important mediator of inflammation within the central nervous system. Elevated levels of IL-6 are found in several neurological disorders including AIDS demementia complex, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, CNS trauma and viral and bacterial meningitis (Gruol, *et al.*, 1997, *Molecular Neurobiology* 15: 307). IL-6 also plays a significant role in osteoporosis. In murine models it has been shown to effect

bone resorption and to induce osteoclast activity (Ershler *et al.*, 1997, *Development and Comparative Immunol.* 21: 487). Marked cytokine differences, such as IL-6 levels, exist in vivo between osteoclasts of normal bone and bone from patients with Paget's disease (Mills, *et al.*, 1997, *Calcif Tissue Int.* 61, 16). A number of cytokines
5 have been shown to be involved in cancer cachexia. The severity of key parameters of cachexia can be reduced by treatment with anti IL-6 antibodies or with IL-6 receptor antagonists (Strassmann, *et al.*, 1995, *Cytokines Mol Ther.* 1, 107). Several infectious diseases, such as influenza, indicate IL-6 and IFN alpha as key factors in both symptom formation and in host defense (Hayden, *et al.*, 1998, *J Clin Invest.* 101,
10 643). Overexpression of IL-6 has been implicated in the pathology of a number of diseases including multiple myeloma, rheumatoid arthritis, Castleman's disease, psoriasis and post-menopausal osteoporosis (Simpson, *et al.*, 1997, *Protein Sci.* 6, 929). Compounds that interfered with the production of cytokines including IL-6, and TNF were effective in blocking a passive cutaneous anaphylaxis in mice (Scholz *et al.*, 1998, *J. Med. Chem.*, 41, 1050).
15

GM-CSF is another proinflammatory cytokine with relevance to a number of therapeutic diseases. It influences not only proliferation and differentiation of stem cells but also regulates several other cells involved in acute and chronic inflammation.
20 Treatment with GM-CSF has been attempted in a number of disease states including burn-wound healing, skin-graft resolution as well as cytostatic and radiotherapy induced mucositis (Masucci, 1996, *Medical Oncology* 13: 149). GM-CSF also appears to play a role in the replication of human immunodeficiency virus (HIV) in cells of macrophage lineage with relevance to AIDS therapy (Crowe *et al.*, 1997, *Journal of Leukocyte Biology* 62, 41). Bronchial asthma is characterised by an
25 inflammatory process in lungs. Involved cytokines include GM-CSF amongst others (Lee, 1998, *J R Coll Physicians Lond* 32, 56).

Interferon γ (IFN γ) has been implicated in a number of diseases. It has been
30 associated with increased collagen deposition that is a central histopathological feature of graft-versus-host disease (Parkman, 1998, *Curr Opin Hematol.* 5, 22). Following kidney transplantation, a patient was diagnosed with acute myelogenous

114

105

leukemia. Retrospective analysis of peripheral blood cytokines revealed elevated levels of GM-CSF and IFN γ . These elevated levels coincided with a rise in peripheral blood white cell count (Burke, *et al.*, 1995, *Leuk Lymphoma*. 19, 173). The development of insulin-dependent diabetes (Type 1) can be correlated with the accumulation in pancreatic islet cells of T-cells producing IFN γ (Ablumunits, *et al.*, 1998, *J Autoimmun*. 11, 73). IFN γ along with TNF, IL-2 and IL-6 lead to the activation of most peripheral T-cells prior to the development of lesions in the central nervous system for diseases such as multiple sclerosis (MS) and AIDS dementia complex (Martino *et al.*, 1998, *Ann Neurol*. 43, 340). Atherosclerotic lesions result in arterial disease that can lead to cardiac and cerebral infarction. Many activated immune cells are present in these lesions, mainly T-cells and macrophages. These cells produce large amounts of proinflammatory cytokines such as TNF, IL-1 and IFN γ . These cytokines are thought to be involved in promoting apoptosis or programmed cell death of the surrounding vascular smooth muscle cells resulting in the atherosclerotic lesions (Geng, 1997, *Heart Vessels Suppl* 12, 76). Allergic subjects produce mRNA specific for IFN γ following challenge with *Vespula* venom (Bonay, *et al.*, 1997, *Clin Exp Immunol*. 109, 342). The expression of a number of cytokines, including IFN γ has been shown to increase following a delayed type hypersensitivity reaction thus indicating a role for IFN γ in atopic dermatitis (Szepletowski, *et al.*, 1997, *Br J Dermatol*. 137, 195). Histopathologic and immunohistologic studies were performed in cases of fatal cerebral malaria. Evidence for elevated IFN γ amongst other cytokines was observed indicating a role in this disease (Udomsangpetch *et al.*, 1997, *Am J Trop Med Hyg*. 57, 501). The importance of free radical species in the pathogenesis of various infectious diseases has been established. The nitric oxide synthesis pathway is activated in response to infection with certain viruses via the induction of proinflammatory cytokines such as IFN γ (Akaike, *et al.*, 1998, *Proc Soc Exp Biol Med*. 217, 64). Patients, chronically infected with hepatitis B virus (HBV) can develop cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Viral gene expression and replication in HBV transgenic mice can be suppressed by a post-transcriptional mechanism mediated by IFN γ , TNF and IL-2 (Chisari, *et al.*, 1995, *Springer Semin Immunopathol*. 17, 261). IFN γ can selectively inhibit cytokine induced bone resorption. It appears to do this via the intermediacy of nitric oxide (NO) which is an

HS
106

important regulatory molecule in bone remodeling. NO may be involved as a mediator of bone disease for such diseases as: the rheumatoid arthritis, tumor associated osteolysis and postmenopausal osteoporosis (Evans, *et al.*, 1996, *J Bone Miner Res.* 11, 300). Studies with gene deficient mice have demonstrated that the IL-5 12 dependent production of IFN γ is critical in the control of early parasitic growth. Although this process is independent of nitric oxide the control of chronic infection does appear to be NO dependent (Alexander *et al.*, 1997, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 352, 1355). NO is an important vasodilator and convincing evidence exists for its role in cardiovascular shock (Kilbourn, *et al.*, 1997, *Dis Mon.* 43, 277). IFN γ 10 is required for progression of chronic intestinal inflammation in such diseases as Crohn's disease and inflammatory bowel disease (IBD) presumably through the intermediacy of CD4+ lymphocytes probably of the TH1 phenotype (Sartor 1996, *Aliment Pharmacol Ther.* 10 Suppl 2, 43). An elevated level of serum IgE is associated with various atopic diseases such as bronchial asthma and atopic 15 dermatitis. The level of IFN γ was negatively correlated with serum IgE suggesting a role for IFN γ in atopic patients (Teramoto *et al.*, 1998, *Clin Exp Allergy* 28, 74).

The enzyme denominated p38 is a Ser/Thr mitogen-activated protein (MAP) kinase which plays a role in the signal transduction cascade leading to the production of 20 proinflammatory cytokines. p38 (also called reactivating kinase, p38 MAP kinase, or cytokine suppression binding protein, CSBP) is also involved in the response of a variety of cellular systems to various stimuli. These include the growth of recombinant yeast in high salt (Kumar, S., *et al.*, 1995, *J. Biol. Chem.* 270: 29043-29046), the phosphorylation of heat shock protein, HSP27, in arsenite-treated rat 25 PC12 cells (Cuenda, A., *et al.*, 1995, *FEBS Lett.* 364: 229-233), and the aggregation of stimulated human platelets (Saklatvala, J., *et al.*, 1996, *J. Biol. Chem.* 271: 6586-6589).

A class of inhibitors specific for p38 has been described (Lee, J.C., *et al.*, 1994, 30 *Nature* 372: 739-746). These compounds exhibit potent antiinflammatory properties. They lead to the inhibition of proinflammatory cytokines such as TNF α and IL-1 β in a variety of both cellular and *in vivo* systems. As a consequence these compounds

116

107

have been termed Cytokine Suppressive Antiinflammatory Drugs or CSAIDs. A strong correlation has been found between compound interaction with p38 and the inhibition of the proinflammatory cytokine, IL-1 β , from stimulated monocytes (Lee, *et al.*, 1994).

5

CSAIDs have shown efficacy in a number of animal models of inflammation and in human clinical trials. These include the collagen-induced model in mice, the adjuvant-induced arthritis model in rats, and the endotoxin-induced shock murine model (Badger, A.M., *et al.*, 1996, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 279: 1453-1461). Inhibition of both human and mouse TNF α release was also observed from the peritoneal cavities of mice treated with human monocytes and stimulated with lipopolysaccharide (LPS) (Griswold, D.E., *et al.*, 1996, *J. Immunol. Methods* 195: 1-5). Recent patent publications disclose the suggestion that a CSAID analogue, bindarit, might be useful in the treatment of patients suffering from systemic *lupus erythematosus* (WO 9716185, 970509). Bindarit also shows potent activity on the second phase of adjuvant-induced arthritis (Guglielmotto, A., *et al.*, 1993, *Biochem. Mol. Biol. Internat.* 29: 746-756).

Therapeutic potential exists for CSAIDs in the modulation of other diseases. CSAIDs demonstrated efficacy in a cauterized rat eye model in which neovascularization was determined by corneal imaging, indicating therapeutic potential for angiogenesis (Haynes, W.L., *et al.*, 1992, *Exp. Eye Res.* 55: 189-191). Efficacy has been demonstrated for CSAIDs in a rat model of bone resorption, indicating potential therapy for various bone remodeling disorders such as osteoporosis (Votta, B.J., and Bertolini, D.R., 1994, *Bone* 15: 533-538). Proinflammatory cytokines such as TNF α and IL-1 β are important mediators of septic shock and associated cardiopulmonary dysfunction, acute respiratory distress syndrome (ARDS) and multiple organ failure. CSAIDs significantly ameliorated the cardiac depression, pulmonary hypertension bronchoconstriction and hypoxia induced by LPS administration in a porcine model of endotoxemia (Triplett, E.A., *et al.*, 1996, *Shock* 6: 357-364).

U.S. Pat. No. 5,162,360 discloses N-substituted aryl-N'-heterocyclic substituted urea compounds which are described as being useful for treating hypercholesterolemia and atherosclerosis.

- 5 None of the p38 inhibitors reported to date has yet gone on to be an approved therapeutic. Therefore a need exists for new inhibitors of p38 with optimized efficacy, pharmacokinetic and safety profiles. Here we describe a new, novel class of inhibitors of p38.

10 BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

The work cited above supports the principle that inhibition of p38 and subsequent suppression of cytokine production will be beneficial in the treatment of various disease states.

15

It is therefore an object of the invention to provide novel compounds which inhibit the release of inflammatory cytokines such as interleukin-1 and tumor necrosis factor by virtue of inhibiting the Ser/Thr mitogen-activated protein kinase denominated p38.

- 20 It is a further object of the invention to provide methods for treating diseases and pathological conditions involving inflammation such as chronic inflammatory disease.

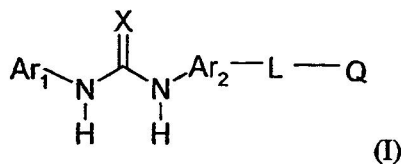
It is yet a further object of the invention to provide processes of preparation of the above-mentioned novel compounds.

25

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention is directed to compounds of the formula (I):

30



118

109

- Ar₁ is a heterocyclic group selected from the group consisting of pyrrole,
 5 pyrrolidine, pyrazole, imidazole, oxazole, thiazole, furan, and thiophene;
 and wherein Ar₁ may be substituted by one or more R₁, R₂ or R₃;

Ar₂ is:

- 10 phenyl, naphthyl, quinoline, isoquinoline, tetrahydronaphthyl, tetrahydroquinoline,
 tetrahydroisoquinoline, benzimidazole, benzofuran, indanyl, indenyl and indole
 each being optionally substituted with one to three R₂ groups;

- 15 L, a linking group, is a:

C₁₋₁₀ saturated or unsaturated branched or unbranched carbon chain;

wherein one or more methylene groups are optionally independently replaced
 by O, N or S; and

- wherein said linking group is optionally substituted with 0-2 oxo groups and
 20 one or more C₁₋₄ branched or unbranched alkyl which may be substituted by one or
 more halogen atoms;

Q is selected from the group consisting of:

- 25 a) phenyl, naphthyl, pyridine, pyrimidine, pyridazine, imidazole, benzimidazole,
 furan, thiophene, pyran, naphthyridine, oxazo[4,5-*b*]pyridine and imidazo[4,5-*b*]pyridine, which are optionally substituted with one to three groups consisting
 of halogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy, mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino, C₁₋₆
 alkyl-S(O)_m and phenylamino wherein the phenyl ring is optionally substituted
 30 with one to two groups consisting of halogen, C₁₋₆ alkyl and C₁₋₆ alkoxy;
- b) tetrahydropyran, tetrahydrofuran, 1,3-dioxolanone, 1,3-dioxanone, 1,4-dioxane,
 morpholine, thiomorpholine, thiomorpholine sulfoxide, thiomorpholine sulfone,
 piperidine, piperidinone, tetrahydropyrimidone, cyclohexanone, cyclohexanol,

60116400-041899

119
110

pentamethylene sulfide, pentamethylene sulfoxide, pentamethylene sulfone, tetramethylene sulfide, tetramethylene sulfoxide and tetramethylene sulfone which are optionally substituted with one to three groups consisting of C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy, mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino-C₁₋₃ alkyl, phenylamino-C₁₋₃ alkyl and C₁₋₃ alkoxy-C₁₋₃ alkyl;

- 5
- c) C₁₋₆ alkoxy, secondary or tertiary amine wherein the amino nitrogen is covalently bonded to groups selected from the group consisting of C₁₋₃ alkyl and C₁₋₅ alkoxyalkyl and phenyl wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two groups consisting of halogen, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy or mono- or
- 10 di-(C₁₋₃ alkyl)amino, C₁₋₆ alkyl-S(O)_t, phenyl-S(O)_t, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two groups consisting of halogen, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy or mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino;

R₁ is selected from the group consisting of:

15

- (a) C₃₋₁₀ branched or unbranched alkyl, which may optionally be partially or fully halogenated, and optionally substituted with one to three phenyl, naphthyl or heterocyclic groups selected from the group consisting of pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, isoxazolyl and isothiazolyl; each such phenyl, naphthyl or heterocycle,
- 20 selected from the group hereinabove described, being substituted with 0 to 5 groups selected from the group consisting of halogen, C₁₋₆ branched or unbranched alkyl which is optionally partially or fully halogenated, C₃₋₈ cycloalkyl, C₅₋₈ cycloalkenyl, hydroxy, cyano, C₁₋₃ alkyloxy which is optionally partially or fully halogenated, NH₂C(O) and di(C₁₋₃)alkylaminocarbonyl;
- 25 (b) C₃₋₇ cycloalkyl selected from the group consisting of cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, cycloheptanyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl and bicycloheptanyl, which may optionally be partially or fully halogenated and which may optionally be substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups, or an
- 30 analog of such cycloalkyl group wherein one to three ring methylene groups are replaced by groups independently selected from O, S, CHOH, >C=O, >C=S and NH;

555773 00497703

120

111

00146400 00191099

- (c) C₃₋₁₀ branched alkenyl which may optionally be partially or fully halogenated, and which optionally be substituted with one to three C₁₋₅ branched or unbranched alkyl, phenyl, naphthyl or heterocyclic groups, with each such heterocyclic group being independently selected from the group consisting of pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, isoxazolyl and isothiazolyl, and each such phenyl, naphthyl or heterocyclic group being substituted with 0 to 5 groups selected from halogen, C₁₋₆ branched or unbranched alkyl which is optionally partially or fully halogenated, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, cycloheptanyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl and bicycloheptanyl, hydroxy, cyano, C₁₋₃ alkyloxy which is optionally partially or fully halogenated, NH₂C(O), mono- or di(C₁₋₃)alkylaminocarbonyl;
- (d) C₅₋₇ cycloalkenyl, selected from the group consisting of cyclopentenyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, cycloheptenyl, cycloheptadienyl, bicyclohexenyl and bicycloheptenyl, wherein such cycloalkenyl group may optionally be substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups;
- (e) cyano; and,
- (f) methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl and propoxycarbonyl;

R₂ is selected from the group consisting of:

- a C₁₋₆ branched or unbranched alkyl which may optionally be partially or fully halogenated, acetyl, aroyl, C₁₋₄ branched or unbranched alkoxy, which may optionally be partially or fully halogenated, halogen, methoxycarbonyl and phenylsulfonyl;

R₃ is selected from the group consisting of:

- a) a phenyl, naphthyl or heterocyclic group selected from the group consisting of pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, tetrahydrofuryl, isoxazolyl, isothiazolyl, quinolinyl,

isouquinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzpyrazolyl, benzothiofuranyl, cinnolyl, pterindinyl, phthalazinyl, naphthypyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, purinyl and indazolyl wherein such phenyl, naphthyl or heterocyclic group is optionally substituted with one to five groups selected from the group consisting of a C₁₋₆ branched or unbranched alkyl, phenyl, naphthyl, heterocycle selected from the group hereinabove described, C₁₋₆ branched or unbranched alkyl which is optionally partially or fully halogenated, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, cycloheptanyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl, bicycloheptanyl, phenyl C₁₋₅ alkyl, naphthyl C₁₋₅ alkyl, halo, hydroxy, cyano, C₁₋₃ alkyloxy which may optionally be partially or fully halogenated, phenyloxy, naphthyloxy, heteraryloxy wherein the heterocyclic moiety is selected from the group hereinabove described, nitro, amino, mono- or di-(C₁₋₃)alkylamino, phenylamino, naphthylamino, heterocyclylamino wherein the heterocyclyl moiety is selected from the group hereinabove described, NH₂C(O), a mono- or di-(C₁₋₃)alkyl aminocarbonyl, C₁₋₅ alkyl-C(O)-C₁₋₄ alkyl, amino-C₁₋₅ alkyl, mono- or di-(C₁₋₃)alkylamino-C₁₋₅ alkyl, amino-S(O)₂, di-(C₁₋₃)alkylamino-S(O)₂, R₁₂-C₁₋₅ alkyl, R₁₃-C₁₋₅ alkoxy, R₁₄-C(O)-C₁₋₅ alkyl, R₁₅-C₁₋₅ alkyl(R₁₆)N; a fused aryl selected from the group consisting of benzocyclobutanyl, indanyl, indenyl, dihydronaphthyl, tetrahydronaphthyl, benzocycloheptanyl and benzocycloheptenyl, or a fused heterocyclyl selected from cyclopentenopyridine, cyclohexanopyridine, cyclopentanopyrimidine, cyclohexanopyrimidine, cyclopentanopyrazine, cyclohexanopyrazine, cyclopentanopyridazine, cyclohexanopyridazine, cyclopentanoquinoline, cyclohexanoquinoline, cyclopentanoisoquinoline, cyclohexanoisoquinoline, cyclopentanoindole, cyclohexanoindole, cyclopentanobenzimidazole, cyclohexanobenzimidazole, cyclopentanobenzoxazole, cyclohexanobenzoxazole, cyclopentanoimidazole, cyclohexanoimidazole, cyclopentanothiophene and cyclohexanothiophene; wherein the fused aryl or fused heterocyclyl ring is substituted with 0 to 3 groups independently selected from phenyl, naphthyl and heterocyclyl selected from the group consisting of pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, isoxazolyl, and isothiazolyl, C₁₋₆

122

113

- 5 branched or unbranched alkyl which is optionally partially or fully halogenated,
halo, cyano, C₁₋₃ alkyloxy which is optionally partially or fully halogenated,
phenyloxy, naphthyloxy, heterocyclyloxy wherein the heterocyclyl moiety is
selected from the group hereinabove described, nitro, amino, mono- or di-(C₁₋
3)alkylamino, phenylamino, naphthylamino, heterocyclylamino wherein the
heterocyclyl moiety is selected from the group hereinabove described, NH₂C(O),
a mono- or di-(C₁₋₃)alkyl aminocarbonyl, C₁₋₄ alkyl-OC(O), C₁₋₅ alkyl-C(O)-C₁₋₄
branched or unbranched alkyl, an amino-C₁₋₅ alkyl, mono- or di-(C₁₋
3)alkylamino-C₁₋₅ alkyl, R₁₇-C₁₋₅ alkyl, R₁₈-C₁₋₅ alkoxy, R₁₉-C(O)-C₁₋₅ alkyl, and
10 R₂₀-C₁₋₅ alkyl(R₂₁)N;
- c) cycloalkyl selected from the group consisting of cyclopentanyl, cyclohexanyl,
cycloheptanyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl and bicycloheptanyl, which the
cycloalkyl may optionally be partially or fully halogenated and which may
optionally be substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups;
- 15 d) C₅₋₇ cycloalkenyl, selected from the group consisting of cyclopentenyl,
cyclohexenyl, cyclohexadienyl, cycloheptenyl, cycloheptadienyl, bicyclohexenyl
and bicycloheptenyl, wherein such cycloalkenyl group may optionally be
substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups; or,
- 20 e) acetyl, aroyl, alkoxycarbonylalkyl or phenylsulfonyl;
- f) C₁₋₆ branched or unbranched alkyl which may optionally be partially or fully
halogenated;
- 25 or R₁ and R₂ taken together may optionally form a fused phenyl or pyridinyl ring,
- each R₁₁, R₁₆, R₂₁ is independently selected from the group consisting of:
- 30 hydrogen and C₁₋₄ branched or unbranched alkyl which may optionally be partially
or fully halogenated;

123

114

each R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{17} , R_{18} , R_{19} and R_{20} is independently selected from the group consisting of:
morpholine, piperidine, piperazine, imidazole and tetrazole;

5 $m = 0, 1, 2$;

$r = 0, 1, 2$;

$t = 0, 1, 2$;

10

$X = O$ or S and

physiologically acceptable acids or salts thereof.

A preferred subgeneric aspect of the invention comprises compounds of the
15 formula(I) wherein Ar_2 is naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl or indenyl.

A more preferred subgeneric aspect of the invention comprises compounds of the formula(I) wherein Ar_2 is naphthyl.

20 A yet more preferred subgeneric aspect of the invention comprises compounds of the formula (I), as described in the immediate previous paragraph, wherein:

Ar_1 is thiophene or pyrazole;

Ar_2 is 1-naphthyl;

L is C_{1-6} saturated or unsaturated branched or unbranched carbon chain

25 wherein

one or more methylene groups are optionally independently replaced by O,N or S; and

wherein said linking group is optionally substituted with 0-2 oxo groups and one or more C_{1-4} branched or unbranched alkyl which may be substituted by one or more

30 halogen atoms;

00415400-01999

124
115

R₁ is C₁₋₄alkyl branched or unbranched, cyclopropyl or cyclohexyl which may optionally be partially or fully halogenated and which may optionally be substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups;

R₃ is C₁₋₄alkyl branched or unbranched, cyclopropyl, phenyl, pyridinyl each being optionally substituted as described in claim 1, alkoxycarbonylalkyl; C₁₋₆alkyl branched or unbranched; cyclopropyl or cyclopentyl optionally substituted as described in claim 1.

A yet further preferred subgeneric aspect of the invention comprises compounds of the formula (I), as described in the immediate previous paragraph, wherein Ar₁ is pyrazole.

A still yet further preferred subgeneric aspect of the invention comprises compounds of the formula (I), as described in the immediate previous paragraph, wherein L is C₁₋₅ saturated carbon chain wherein one or more methylene groups are optionally independently replaced by O,N or S; and wherein said linking group is optionally substituted with 0-2 oxo groups and one or more C₁₋₄ branched or unbranched alkyl which may be substituted by one or more halogen atoms;

Particularly preferred embodiments of L are propoxy, ethoxy, methoxy, methyl, propyl, C₃₋₅ acetylene or methylamino each being optionally substituted are described herein.

A more particularly preferred embodiment of L is ethoxy optionally substituted.

The following compounds are representative of the compounds of formula(I):

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(*cis*-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

1001-1002

126

117

- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(morpholin-4-yl-methyl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 5 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-thiazolidin-3-yl-propyl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)propyl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 10 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-pyridin-4-yl-ethyl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-pyridin-4-yl-ethenyl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 15 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(morpholin-4-yl)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 20 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(methoxymethyloxy)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 25 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(morpholin-4-yl)-3-methylpropyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 30 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(morpholin-4-yl)-3,3-dimethylpropyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)butyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 35 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(furan-2-ylcarbonyloxy)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(piperdin-1-yl)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 40 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-methoxymethylmorpholin-4-yl)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 45 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(pyridin-4-yl-methoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

128

119

- 1-[5-(1-methylcyclohex-1-yl)-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 5 1-[5-*tert*-butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-butyl-2-benzyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 10 1-[5-*tert*-butyl-2-(4-chlorophenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-butyl-2-butyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 15 1-[5-*tert*-butyl-2-(ethoxycarbonylmethyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 20 1-[5-*tert*-butyl-2-(4-methyl-3-carbamylphenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-butyl-2-(4-methyl-3-(2-ethoxycarbonylvinyl)phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 25 1-[5-*tert*-butyl-2-(4-methyl-3-(morpholin-4-yl)methylphenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-butyl-2-(4-methyl-3-dimethylaminomethylphenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 30 1-[5-*tert*-butyl-2-(3-(2-morpholin-4-yl-ethyl)phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 35 1-[5-*tert*-butyl-2-(3-(tetrahydropyran-4-ylamino)phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-butyl-2-(3-dimethylaminomethylphenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 40 1-[5-*tert*-butyl-2-(4-(tetrahydropyran-4-ylamino)phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-butyl-2-(4-(3-benzylureido)phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 45 1-[5-*tert*-butyl-2-(2-chloropyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

SECRET - 004970

- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-methylaminopyridin-4-yl)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 5 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(1-oxo-tetrahydrothiophen-3-yl)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(thiazolidin-3-yl)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 10 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(tetrahydropyran-4-yl)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-methylaminopyrimidin-4-ylmethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 15 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(2-methylaminopyrimidin-4-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(4-methoxybenzimidazol-1-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 20 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(4-methylaminobenzimidazol-1-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(2-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 25 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-[1,8]naphthyridin-4-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 30 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-*b*]pyridin-5-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-pyridin-3-yl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-methylaminopyrimidin-4-ylmethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 35 1-[5-*tert*-Butyl-2-(2-methylpyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(2-methylaminopyrimidin-4-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 40 1-[5-*tert*-Butyl-2-(2-methylpyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(4-methoxybenzimidazol-1-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-(2-methylpyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(4-methylaminobenzimidazol-1-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 45 1-[5-*tert*-Butyl-2-(2-methylpyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(2-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

132

123

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(morpholin-4-yl)-2-methylethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

- 5 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(morpholin-4-yl)-1-methylethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-thiomorpholin-4-ylethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

10

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(1-oxothiomorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

- 15 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-3-methylnaphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(morpholin-4-yl-carbonyloxy)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

- 20 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(tetrahydropyran-4-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(1-oxo-tetrahydrothiophen-3-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

25

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-morpholin-4-yl-propyl)naphthalen-1-yl]-urea;

- 30 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(morpholin-4-yl-methyl)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-pyridin-4-yl-ethyl)naphthalen-1-yl]-urea;

- 35 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(morpholin-4-yl)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;

40

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)butyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;

- 45 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(piperdin-1-yl)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-methoxymethylmorpholin-4-yl)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;

90116400-011009

133

124

- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(pyridin-4-yl-methoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 5 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-pyridin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-pyridin-4-yl-propoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 10 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-imidazol-1-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 15 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(pyridin-4-yl-methylamino)naphthalen-1-yl]-urea;
- 20 1-[5-*iso*-Propyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-cyclohexyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 25 1-[5-(2,2,2-trifluoroethyl)-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 30 1-[5-(1-methylcycloprop-1-yl)-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-(1-methylcyclohex-1-yl)-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 35 1-[5-*tert*-butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-butyl-2-(4-chlorophenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 40 1-[5-*tert*-butyl-2-butyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 45 1-[5-*tert*-butyl-2-(4-methyl-3-carbamylphenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-butyl-2-(4-methyl-3-(morpholin-4-yl)methylphenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

~~134~~

125

40 ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea.

135

126

- Any compounds of this invention containing one or more asymmetric carbon atoms may occur as racemates and racemic mixtures, single enantiomers, diastereomeric mixtures and individual diastereomers. All such isomeric forms of these compounds are expressly included in the present invention. Each stereogenic carbon may be in
- 5 the R or S configuration, or a combination of configurations.

Some of the compounds of formula (I) can exist in more than one tautomeric form. The invention includes all such tautomers.

- 10 The term "aroyl" as used in the present specification shall be understood to mean "benzoyl" or "naphthoyl".

- The invention includes pharmaceutically acceptable derivatives of compounds of formula (I). A "pharmaceutically acceptable derivative" refers to any
- 15 pharmaceutically acceptable salt or ester of a compound of this invention, or any other compound which, upon administration to a patient, is capable of providing (directly or indirectly) a compound of this invention, a pharmacologically active metabolite or pharmacologically active residue thereof.
- 20 Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of this invention include those derived from pharmaceutically acceptable inorganic and organic acids and bases. Examples of suitable acids include hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, nitric, perchloric, fumaric, maleic, phosphoric, glycolic, lactic, salicylic, succinic, toluene-p-sulfuric, tartaric, acetic, citric, methanesulfonic, formic, benzoic, malonic,
- 25 naphthalene-2-sulfuric and benzenesulfonic acids. Other acids, such as oxalic acid, while not themselves pharmaceutically acceptable, may be employed in the preparation of salts useful as intermediates in obtaining the compounds of this invention and their pharmaceutically acceptable acid addition salts. Salts derived from appropriate bases include alkali metal (*e.g.*, sodium), alkaline earth metal (*e.g.*,
- 30 magnesium), ammonium and $N-(C_1-C_4 \text{ alkyl})_4^+$ salts.

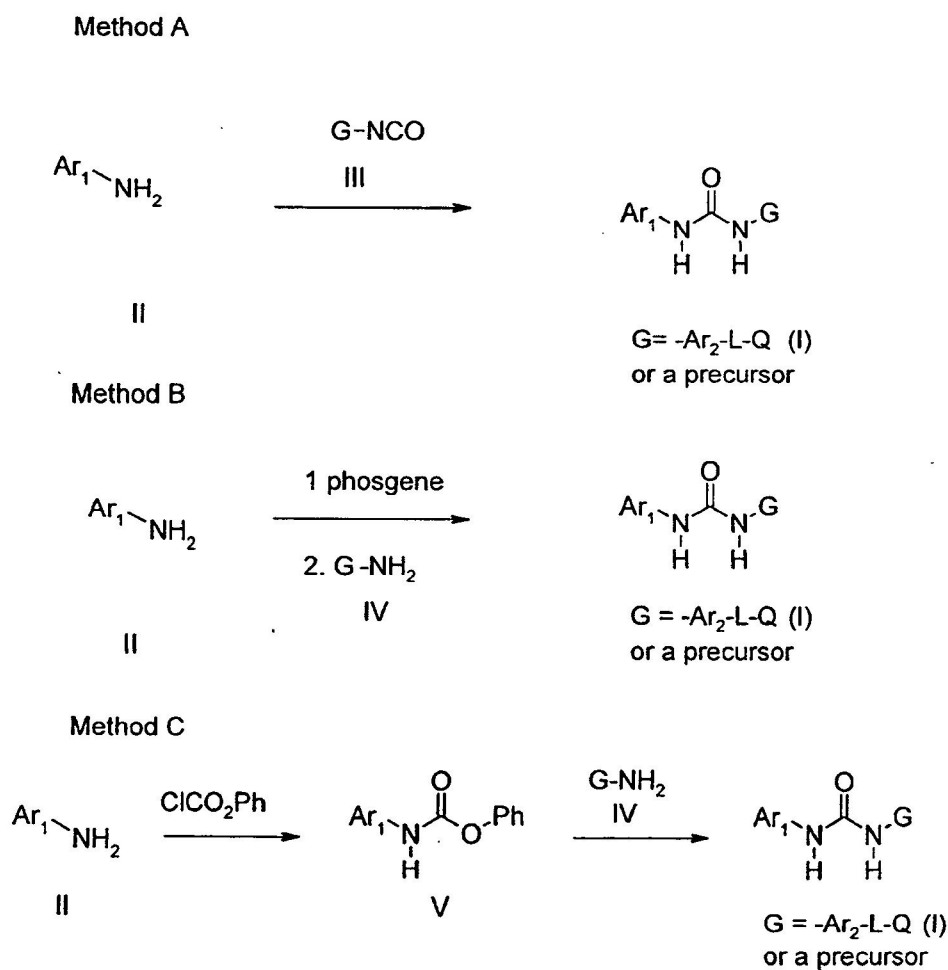
136
127

- In addition, the compounds of this invention include prodrugs of compounds of the formula (I). Prodrugs include those compounds that, upon simple chemical transformation, are modified to produce a compound of formula (I). Simple chemical transformations include hydrolysis, oxidation and reduction. Specifically, when a
- 5 prodrug of this invention is administered to a patient, the prodrug may be transformed into a compound of formula (I), thereby imparting the desired pharmacological effect.

GENERAL SYNTHETIC METHODS

- The compounds of the invention may be prepared by Method A, B, or C as illustrated
- 10 in Scheme I, preferably method C.

Scheme I



137

128

In Method A, a mixture of an aminoheterocycle of formula II and an arylisocyanate of formula III is dissolved in a non-protic, anhydrous solvent such as THF, ether, toluene, dioxane or ethyl acetate. The preferred solvent is THF. The mixture is stirred at between 0 - 45°C, preferably at 25°C, for 2-24 hr, and the volatiles are removed. Purification of the residue by recrystallization from an appropriate solvent such as ethyl acetate/hexanes, ethyl acetate/methanol, THF/petroleum ether, ethanol/water, or by silica gel chromatography, using for example, hexanes and ethyl acetate as eluents, provides the product of formula I.

In Method B, an aminoheterocycle of formula II is dissolved in a halogenated solvent, such as methylene chloride, chloroform or dichloroethane. The preferred solvent is methylene chloride. The mixture is diluted with aqueous alkali, such as sodium bicarbonate or potassium carbonate, cooled in an ice bath and phosgene is added. The mixture is vigorously stirred for 5 - 30 min, with 10 min being preferable. The organic layer is dried, with agents such as $MgSO_4$ or Na_2SO_4 , and the volatiles removed to provide the corresponding isocyanate of formula II. The isocyanate and arylamine IV are mixed in a non-protic, anhydrous solvent such as THF, ether, toluene, dioxane, methylene chloride or ethyl acetate. The preferred solvent is THF. The mixture is stirred at between 0 - 45°C, preferably at 25°C, for 2 - 24 hr, and the volatiles are removed. Purification of the residue by recrystallization or by silica gel chromatography, as above, provides the product of formula I.

In Method C, an aminoheterocycle of formula II is dissolved in a halogenated solvent, such as methylene chloride, chloroform or dichloroethane. The preferred solvent is methylene chloride. A suitable base such as triethylamine may be added, followed by phenyl chloroformate. The mixture is stirred at between 0 - 85°C, preferably at reflux temperature, for 2 - 24 hr, and the volatiles are removed providing carbamate V. The carbamate and arylamine IV are mixed in a non-protic, anhydrous solvent such as THF, ether, toluene, dioxane, methylene chloride or ethyl acetate. The preferred solvent is THF. The mixture is stirred at between 0 - 110°C, preferably at reflux temperature, for 2 - 24 hr, and the volatiles are removed. Purification of the residue as above provides the product of formula I.

138

129

The method used to produce an aminoheterocycle of formula II will depend on the nature of the desired heterocycle. In general, intermediates of formula II can be made by methods known to those skilled in the art. Some general methods are illustrated in the schemes below. Compounds G-NCO or G-NH₂ in Scheme I may be

- 5 commercially available, or may be prepared by methods known to those skilled in the art. If G is a precursor of Ar₂-L-Q, the desired final product of formula (I) may be constructed by methods known to those skilled in the art. Illustrative examples are contained in the Synthetic Examples section below.

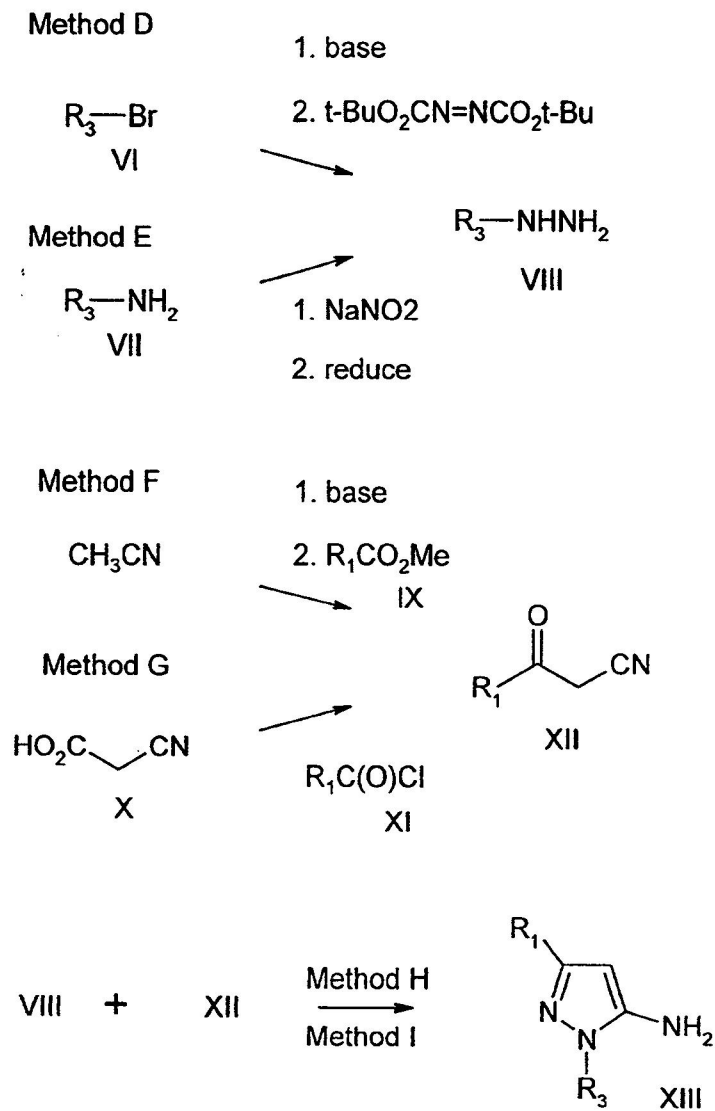
Desired aminopyrazoles of formula XIII can be prepared as described in Scheme II.

- 10 A hydrazine of formula VIII, bearing substituent R₃, may be prepared by Method D or E. In Method D, an aryl bromide of formula VI is dissolved in a non-protic, inert solvent, such as THF, 1,4-dioxane or diethyl ether, and cooled to low temperature under an inert atmosphere. The preferred temperature for the solution is -77° C. A strong base dissolved in a non-protic, inert solvent, such as hexanes, THF or ether, is
- 15 added dropwise while maintaining a reaction temperature below 0° C and preferably below -60° C. The preferred bases are alkyl lithium reagents and the most preferred is *sec*-butyl lithium. After the addition of the base, the reaction mixture is stirred for a period of time between thirty and ninety minutes or until all the starting aryl bromide has been consumed. An excess of dialkyl azodicarboxylate is added while
- 20 maintaining a reaction temperature below 0° C and preferably below -60° C. The preferred dialkyl azodicarboxylate is *di-tert*-butyl azodicarboxylate. The reaction is stirred at cold temperatures and warmed to room temperature after 0.5 hr to 2 hr. The reaction is quenched with the addition of water and the product extracted into a non-protic solvent, such as ethyl acetate, diethyl ether or chloroform. The organic layers
- 25 are dried with agents such as MgSO₄ or Na₂SO₄ and the volatiles removed. The residue is dissolved in protic solvents, such as methanol or *iso*-propanol, cooled, preferably to 0-5° C and treated with acid. Preferred acids are hydrochloric, hydrobromic, sulfuric and trifluoroacetic. The most preferred is hydrochloric in gaseous form. After the addition of excess acid the mixture is heated at the reflux
- 30 temperature of the solvent until all starting material has been consumed. After cooling the product aryl-hydrazine of formula VIII salt is filtered and dried.

139

130

Scheme II



In Method E, an aryl amine bearing R_3 of formula VII is dissolved in a concentrated aqueous acid such as hydrochloric, hydrobromic or sulfuric and cooled to ice bath temperatures. The most preferred acid is hydrochloric with concentrations between 3-8N with the most preferred concentration of 6N. A nitrosating reagent in water is added dropwise while maintaining a cold temperature. The preferred temperature is 0-5°C. The preferred reagent is sodium nitrite. The reaction is stirred between 10-90 min and a reducing agent is added while maintaining cold temperatures. The

004400-04309

~~140~~

131

preferred temperature is 0-5° C. Reducing agents include zinc, iron, samarium iodide and tin(II) chloride. The most preferred agent is tin(II) chloride dissolved in aqueous hydrochloride with a concentration of 3-8 N with a most preferred concentration of 6N. The reaction is stirred between 0.5 – 3 hr and quenched with alkali to a pH
5 between 12-14. Alkali reagents include sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide and calcium hydroxide. The most preferred alkali reagent is potassium hydroxide. The aqueous solution is extracted with a non-protic organic solvent, such as diethyl ether, chloroform, ethyl acetate and methylene chloride. The organic layers are dried with agents such as $MgSO_4$ and Na_2SO_4 and the volatiles
10 removed to provide the aryl-hydrazine (VIII) which can be carried forward without further purification.

A β -ketonitrile bearing R_1 (XII) may be prepared by Method F or G. In Method F, a metal hydride, such as sodium hydride, potassium hydride or lithium hydride, is suspended in an anhydrous, inert, non-protic solvent, such as diethyl ether, THF and dioxane, at temperatures between 35-85°C. The most preferred metal hydride is sodium hydride and the most preferred solvent is THF at a temperature of 75°C. An alkyl ester, preferably a methyl ester (IX), and acetonitrile is dissolved in an anhydrous, inert, non-protic solvent, such as diethyl ether, THF or dioxane and added dropwise to the metal hydride suspension. The preferred solvent is THF. The mixture is kept at elevated temperatures between 3-24 hours, cooled to room temperature and diluted with a non-protic solvent and aqueous acid. The organic layer is washed with water and brine, dried, with agents such as $MgSO_4$ and Na_2SO_4 , and the volatiles removed to provide the β -ketonitrile (XII) which could be used without further purification.

Alternatively, following Method G, a solution of a strong base, such as alkyl lithium reagents and metal amide reagents, such as n-butyl lithium, *sec*-butyl lithium, methyl lithium and lithium diisopropylamide, in an anhydrous, inert, non-protic solvent, such as diethyl ether, THF and dioxane, is cooled below 0° C. The preferred base is n-butyl lithium, the preferred solvent is THF and the preferred temperature is -77° C. A

741
132

5 solution of cyanoacetic acid (X) in an anhydrous, inert, non-protic solvent, such as diethyl ether, THF and dioxane, and most preferably THF, is added dropwise while maintaining a reaction temperature below 0° C and preferably at -77° C. The reaction is stirred between 10 – 45 min while warming to 0° C. The solution of the dianion of cyanoacetic is cooled to temperatures below -25° C and preferably at -77° C. An alkyl acid chloride (XI) dissolved in an anhydrous, inert, non-protic solvent, such as diethyl ether, THF and dioxane, and most preferably THF, is added. The reaction mixture is warmed to 0° C between 10 – 30 min. and quenched with aqueous acid. The product is extracted with an organic solvent, such as chloroform, ethyl acetate, ether and methylene chloride. The combined organic extracts are dried, with agents such as MgSO₄ and Na₂SO₄, and the volatiles removed to provide the β-ketonitrile (XII) which could be used without further purification.

15 The desired aminopyrazole (XIII) may then be prepared by Method H or I. In Method H, aryl hydrazine VIII and β-ketonitrile XII are mixed in an organic solvent, such as toluene, ethanol, iso-propanol or t-butanol. The preferred solvent is ethanol. An acid, such as hydrochloric acid, p-toluene sulfonic acid or sulfuric acid, is added, The preferred acid is concentrated hydrochloric acid. The mixture is heated to temperatures between 50 - 100° C, preferably at 80° C, for 10 – 24 hr and cooled to room temperature. The mixture is diluted with non-protic organic solvent, such as ethyl acetate, ether, chloroform and methylene chloride, and washed with aqueous alkali, such as sodium bicarbonate and potassium carbonate. The organic layer is dried, with agents such as MgSO₄ and Na₂SO₄, and the volatiles removed to provide a residue which is purified by recrystallization or silica gel chromatography using 20 hexanes and ethyl acetate as eluents. The product-rich fractions are collected and the volatiles removed to provide the desired amonopyrazole (XIII).

Alternatively, using Method I, aryl hydrazine VIII and β-ketonitrile XII are mixed in an organic solvent, such as toluene, ethanol, iso-propanol or t-butanol. The preferred solvent is toluene. The mixture is heated at reflux temperatures for 3 – 24 hrs with 30

142

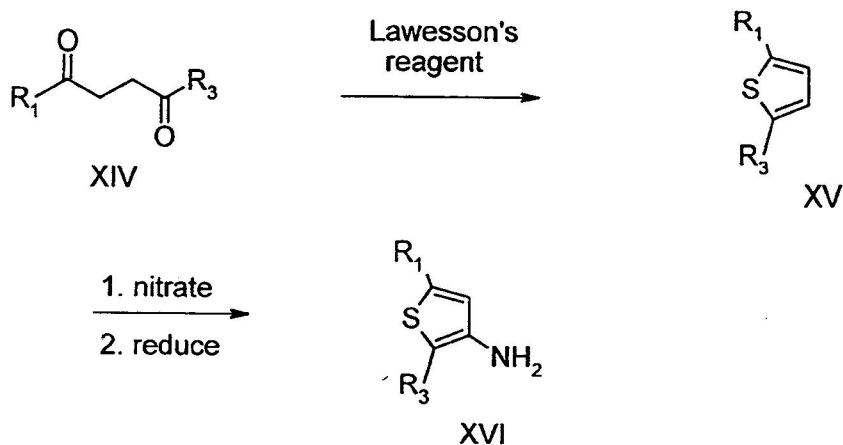
133

azeotropic removal of water and worked up as described above providing the aminopyrazole XIII.

A general synthesis for desired aminothiophenes is illustrated in Scheme III, Method J.

Scheme III

Method J



- A mixture of 1-aryl-5-alkyl-butane-1,4-dione (XIV) and a sulfating reagent, such as Lawesson's reagent or phosphorous (V) sulfide, and preferably Lawesson's reagent, is dissolved in a non-protic, anhydrous solvent, such as toluene, THF and dioxane. The preferred solvent is toluene. The mixture is heated at elevated temperatures and preferably at a solvent-refluxing temperature for 1-10 hr. The volatiles are removed and the residue is purified by silica gel chromatography using hexanes and ethyl acetate as eluent. The product-rich fractions are collected and the volatiles removed to provide the substituted thiophene XV.

143

134

- A mixture of substituted thiophene XV is dissolved in a solvent such as acetic anhydride or acetic acid. The preferred solvent is acetic anhydride. The mixture is cooled to 0–30° C and preferably to –10° C. A solution of concentrated nitric acid in a solvent such as acetic anhydride or acetic acid, with the preferred solvent being
- 5 acetic anhydride is added while cooling 0–30° C and preferably to –10° C. The mixture is stirred between 10–120 min, poured onto ice and extracted with a non-protic solvent such as diethyl ether, chloroform, ethyl acetate or methylene chloride. The organic extracts are washed with aqueous alkali, dried with agents such as MgSO_4 and Na_2SO_4 and the volatiles removed. The residue is purified by silica gel
- 10 chromatography using hexanes and ethyl acetate as eluents. The product-rich fractions are collected and the volatiles removed to provide the 2-aryl-5-alkyl-3-nitrothiophene. The 2-aryl-5-alkyl-3-nitrothiophene is reduced by metals, such as iron, tin and zinc or catalytic hydrogenation. The preferred reduction occurs with iron in acetic acid at temperatures between 50–110° C and preferably at 100° C for 5-30
- 15 min. After cooling to room temperature the reaction is diluted with water, neutralized with alkali, such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, potassium carbonate or sodium bicarbonate, and extracted with a non-protic solvent such as diethyl ether, ethyl acetate or methylene chloride. The organic extracts are dried with agents such as MgSO_4 and Na_2SO_4 and the volatiles removed to provide the desired
- 20 aminothiophene XVI.

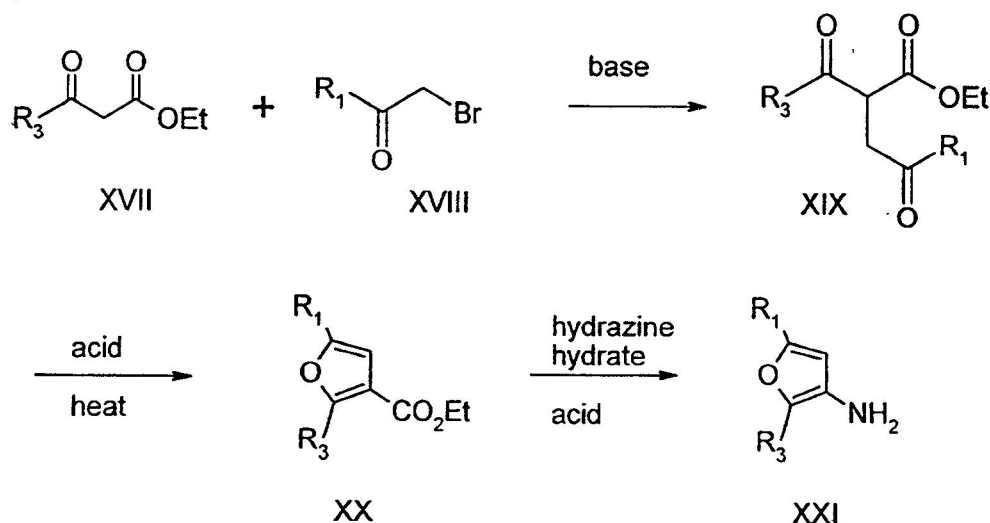
- Other desired aminoheterocycles can be prepared by methods known in the art and described in the literature. The examples that follow are illustrative and, as recognized by one skilled in the art, particular reagents or conditions could be
- 25 modified as needed for individual compounds. Intermediates used in the schemes below are either commercially available or easily prepared from commercially available materials by those skilled in the art.

- Scheme IV outlines a general scheme for desired aminofurans as described by
- 30 Stevenson et al. (J. Am. Chem. Soc., 1937, 59, 2525). An ethyl aroylacetate (XVII)

144
135

- is dissolved in a non-protic solvent, such as ether or THF, and treated with a strong base, such as sodium, sodium ethoxide or sodium hydride, and the anion is reacted with a bromomethyl alkylketone (XVIII) at low temperatures, such as 0° C. After stirring the reaction until no starting material remains, it is poured onto cold water and extracted with a non-protic solvent. The combined extracts are dried with agents such as MgSO₄ or Na₂SO₄. The diketo-ester (XIX) may be carried forward without further purification or purified by distillation or silica gel chromatography. The diketo-ester in a protic solvent, such as ethanol, is heated in the presence of a mineral acid, such as sulfuric or hydrochloric, for 5-10 hr. and extracted with a non-protic solvent. The combined extracts are dried with agents such as MgSO₄ or Na₂SO₄. The furan-ester (XX) may be carried forward without further purification or purified by distillation or silica gel chromatography. The furan-ester in a protic solvent, such as ethanol, is treated with hydrazine hydrate and the mixture heated for 2-5 days. The hydrazide is isolated as above and treated with hot formic acid and the resulting furan-amine (XXI) purified by distillation or silica gel chromatography.

Scheme IV



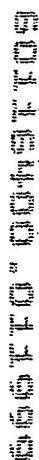
20

The synthesis of substituted 4-aminooxazoles may be achieved analogous to a procedure described by Lakhan et al. (*J. Het. Chem.*, 1988, 25, 1413) and illustrated

~~145~~
136

5

1



10

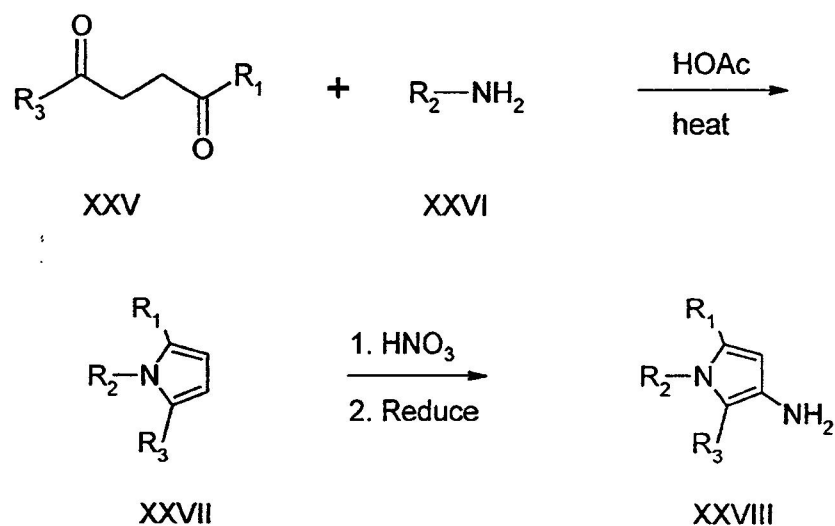
15

20

146

137

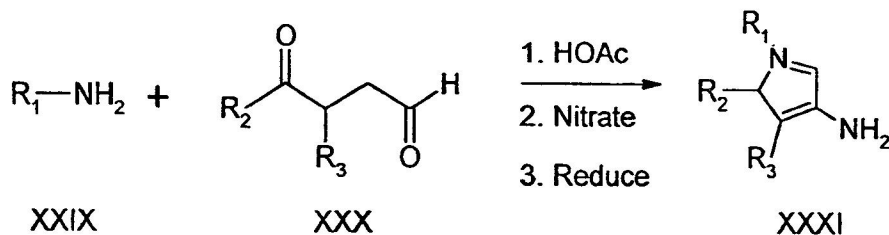
Scheme VI



- 5 In an analogous fashion, a mixture of amine XXIX and 3-aryl-2,5-dioxoalkane (XXX) in acetic acid is heated between 80-110° C for 2-24 hr. The reaction is diluted with water and extracted with an organic solvent. The combined extracts are dried with agents such as MgSO₄ or Na₂SO₄ and the volatiles removed. The resulting pyrrole is treated with a nitrating agent and subsequently reduced to XXXI as described above.
- 10 The product may be carried forward without further purification or purified by recrystallization or silica gel chromatography. This process is illustrated in Scheme VII.

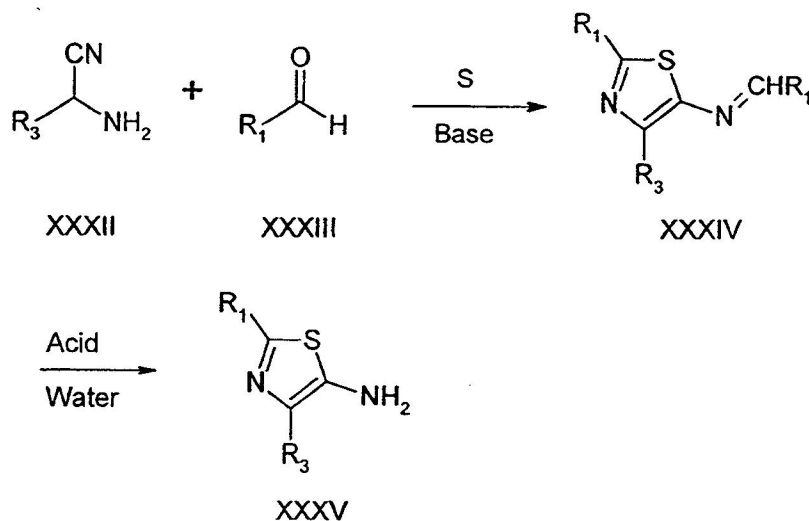
147
138

Scheme VII



- 5 Substituted 5-aminothiazoles (XXXV) may be prepared in a manner analogous to Gerwald et al., *J. Prakt. Chem.* 1973, 315, 539. As illustrated in Scheme VIII, to a mixture of aminocyanide XXXII, aldehyde XXXIII and sulfur in an anhydrous solvent, such as ethanol and methanol, is added dropwise a base, such as triethylamine. The mixture is heated at 50° C for 1-3 hr. The mixture is cooled and
- 10 the excess sulfur removed. Acetic acid is added to neutralize the mixture and the solid collected. The imine XXXIV is treated with acid, such as hydrochloric and toluenesulfonic acid, in water and an organic solvent. After the starting material is consumed the reaction is worked up and the product XXXV may be carried forward without further purification or purified by recrystallization or silica gel
- 15 chromatography.

Scheme VIII



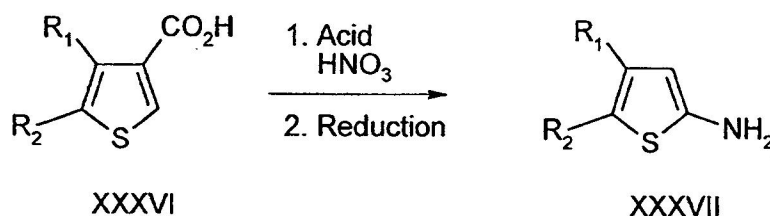
5016400-011999

148

139

A synthesis of substituted 2-aminothiophenes (XXXVII), analogous to a procedure described by Gewald et al. (*J. Prakt. Chem.*, 1973, 315, 539) is illustrated in Scheme IX. A mixture of disubstituted thiophene-3-carboxylic acid (XXXVI) in a protic solvent, such as acetic acid, at a temperature of 0-50° C is treated with a nitrating agent, such as nitric acid or potassium nitrate in concentrated sulfuric acid. After the starting material has been consumed the reaction is poured onto ice and the product extracted with a non-protic solvent. The combined extracts are dried with agents such as MgSO₄ and Na₂SO₄ and the volatiles removed. The nitrothiophene is reduced to the amine with iron in acetic acid or by catalytic hydrogenation using palladium on activated carbon. The amino-thiophene may be carried forward without further purification or purified by recrystallization or silica gel chromatography.

Scheme IX

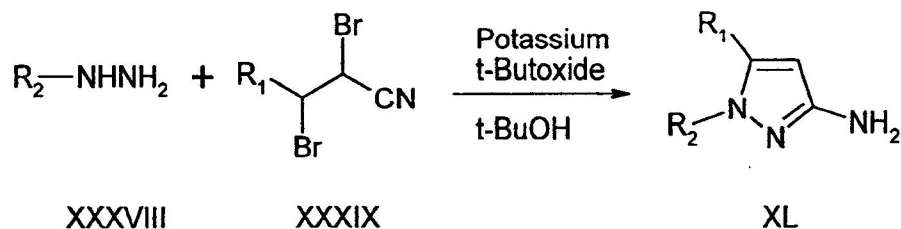


1,5-Disubstituted-3-aminopyrazoles (XL) may be prepared as shown in Scheme X, in a fashion analogous to the procedure described by Ege et al. (*J. Het. Chem.*, 1982, 19, 1267). Potassium is added to anhydrous t-butanol and the mixture cooled to 5° C. Hydrazine XXXVIII is added, followed by cyanodibromoalkane XXXIX. The mixture is heated at refluxing temperatures for 3-10 hr. The mixture is cooled to room temperature and poured onto ice water. The product is extracted with an organic solvent. The combined extracts are dried with agents such as MgSO₄ or Na₂SO₄ and the volatiles removed. The product XL may be carried forward without further purification or purified by recrystallization or silica gel chromatography.

149

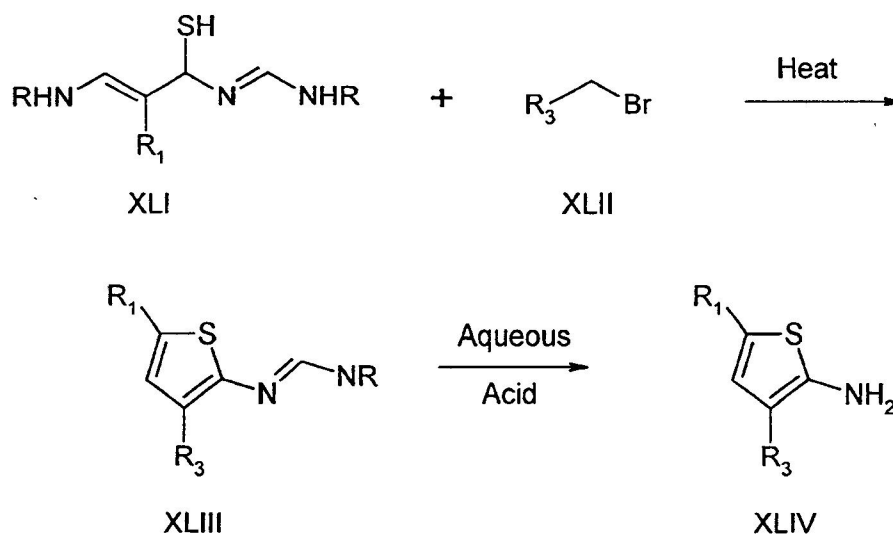
140

Scheme X



- 5 The synthesis of 2-amino-3,5-disubstituted thiophenes shown in Scheme XI, is done in a fashion analogous to Knoll et al., *J. Prakt. Chem.*, 1985, 327, 463. A mixture of substituted N-(3-aminothioacryloyl)-formamidine (XLI) and substituted bromide (XLII) in a protic solvent, such as methanol or ethanol, is heated, preferably at a reflux temperature, for 5-30 min and cooled below room temperature. The product
- 10 thiophene-imine is filtered and dried. The thiophene-imine XLIII is converted to the thiophene-amine (XLIV) by treatment with aqueous acid.

Scheme XI



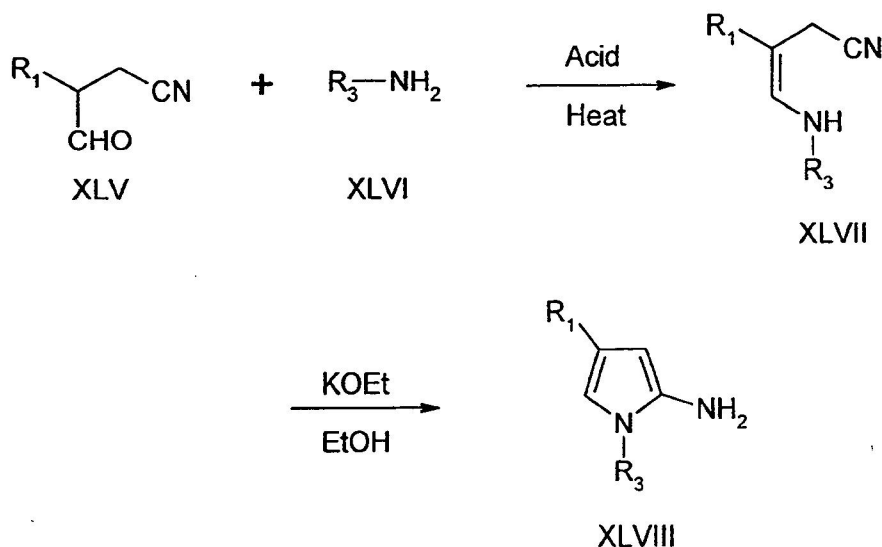
15

The synthesis of 1,4-disubstituted-2-aminopyrroles (XLVIII) may be accomplished in a manner analogous to Brodrick et al. (*J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1975, 1910),

and as illustrated in Scheme XII. The potassium salt of formyl nitrile XLV in water is treated with amine XLVI and acetic acid and the mixture heated at 50-90° C for 5-30 min. The aminonitrile XLVII is collected by filtration upon cooling and then is stirred at room temperature with a base such as ethanolic potassium ethoxide for 2-5 hr and the volatiles removed. The residue is diluted with water and extracted with an organic solvent. The combined extracts are dried with agents such as MgSO₄ and Na₂SO₄ and the volatiles removed. The product (XLVIII) may be carried forward without further purification or purified by recrystallization or silica gel chromatography.

10

Scheme XII

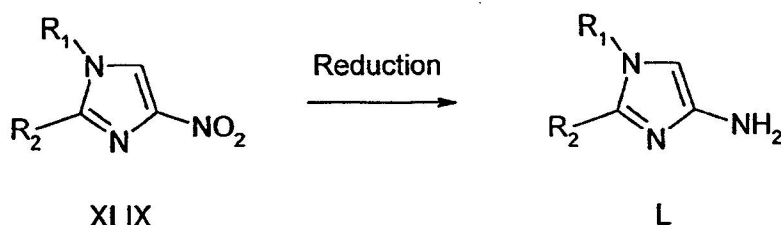


15 The preparation of 1,2-disubstituted-4-aminoimidazoles (L) by reduction of the corresponding nitro compound (XLIX), for example with iron in acetic acid or catalytic hydrogenation may be accomplished as described by Al-Shaar et al. (*J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1992, 2779) and illustrated in Scheme XIII.

20

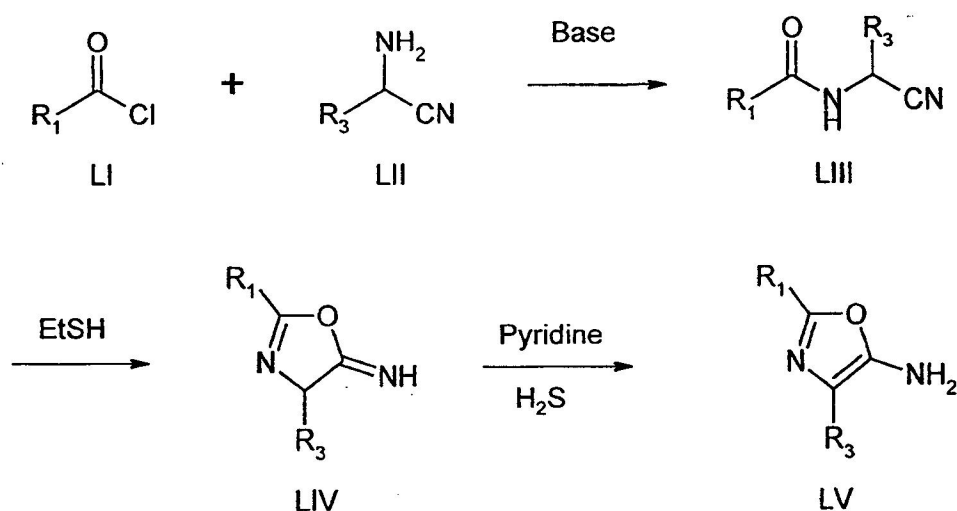
151
142

Scheme XIII



- 5 2,4-Disubstituted 5-aminooxazoles (LV) may be prepared in a manner analogous to the procedure described by Poupaert et al. (Synthesis, 1972, 622) and illustrated in Scheme XIV. Acid chloride LI is added to a cold mixture of 2-aminonitrile LII and a base such as triethylamine in a non-protic solvent, such as THF, benzene, toluene or ether. The preferred temperature is 0° C. The mixture is stirred for 12-24 hr and
- 10 washed with water. The volatiles are removed and the product LIII treated with ethylmercaptan and dry hydrogen chloride in dry methylene chloride for 5-30 min. The solid 5-imino-1,3-oxazole hydrochloride (LIV) is collected by filtration, dissolved in dry pyridine and the solution saturated with hydrogen sulfide during 4 hr at 0° C. The mixture is diluted with an organic solvent and washed with water and
- 15 dried. Removal of the volatiles provides the 5-amino-1,3-oxazole product (LV) which may be carried forward without further purification or be purified by silica gel chromatography.

Scheme XIV

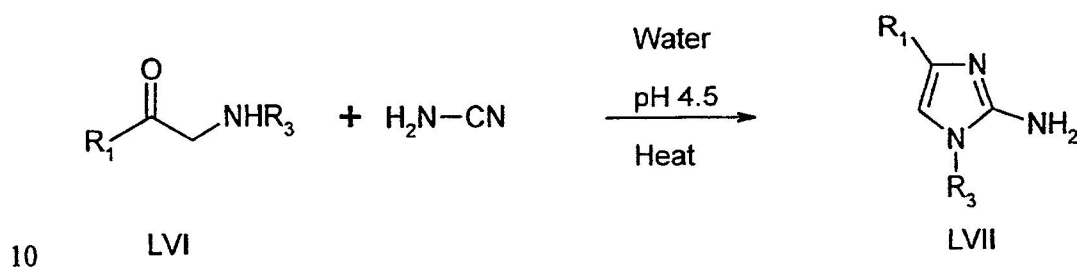


152

143

The synthesis of 1,4-disubstituted-2-aminopyrazoles may be accomplished as illustrated in Scheme XV and described in Lancini et al., *J. Het. Chem.*, 1966, 3, 152. To a mixture of substituted aminoketone (LVI) and cyanamide in water and acetic acid was added aqueous sodium hydroxide until pH 4.5 is reached. The mixture is heated at 50-90° C for 1-5 hr, cooled and basicified with ammonium hydroxide. The product LVII is collected by filtration and dried.

Scheme XV



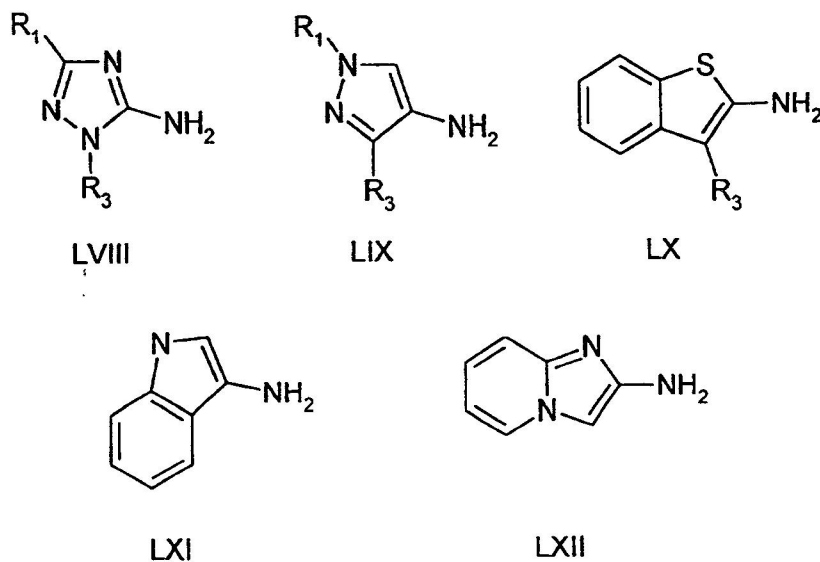
As in the cases described above, the synthesis of many other aminoheterocycles useful as intermediates may be accomplished by methods similar to those described in the literature or known to those skilled in the art. Several additional examples are illustrated in Scheme XVI. 2,5-Disubstituted-3-aminotriazoles (LVIII) have been described by Plenkiewicz et al. (*Bull. Chem. Soc. Belg.* 1987, 96, 675). 1,3-Disubstituted-4-aminopyrazoles (LIX) have been described by Guarneri et al. (*Gazz. Chim. Ital.* 1968, 98, 569). Damany et al. (*Tetrahedron*, 1976, 32, 2421) describe a 2-amino-3-substituted benzothiophene (LX). A 3-aminoindole (LXI) is described by Foresti et al. (*Gazz. Chim. Ital.*, 1975, 125, 151). Bristow et al. (*J. Chem. Soc.*, 1954, 616) describe an imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl amine (LXII).

25

153

144

Scheme XVI



5

METHODS OF THERAPEUTIC USE

The compounds of the invention effectively block inflammatory cytokine production from cells by inhibiting the enzyme p38. The inhibition of cytokine production is an attractive means for preventing and treating a variety of disorders associated with excess cytokine production, *e.g.*, diseases and pathological conditions involving inflammation. Thus, the compounds of the invention are useful for the treatment of such conditions. These encompass chronic inflammatory diseases including, but not limited to, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, Guillain-Barre syndrome, Crohn's disease, ulcerative colitis, psoriasis, graft versus host disease, systemic lupus erythematosus and insulin-dependent diabetes mellitus. The compounds of the invention can also be used to treat other disorders associated with the activity of elevated levels of proinflammatory cytokines such as responses to various infectious agents and a number of diseases of autoimmunity such as toxic shock syndrome, osteoarthritis, diabetes and inflammatory bowel diseases unrelated to those listed above are discussed in the Background of the Invention.

154

145

For therapeutic use, the compounds of the invention may be administered in any conventional dosage form in any conventional manner. Routes of administration include, but are not limited to, intravenously, intramuscularly, subcutaneously, intrasynovially, by infusion, sublingually, transdermally, orally, topically or by
5 inhalation. The preferred modes of administration are oral and intravenous.

The compounds of this invention may be administered alone or in combination with adjuvants that enhance stability of the inhibitors, facilitate administration of pharmaceutical compositions containing them in certain embodiments, provide
10 increased dissolution or dispersion, increase inhibitory activity, provide adjunct therapy, and the like, including other active ingredients. Advantageously, such combination therapies utilize lower dosages of the conventional therapeutics, thus avoiding possible toxicity and adverse side effects incurred when those agents are used as monotherapies. Compounds of the invention may be physically combined
15 with the conventional therapeutics or other adjuvants into a single pharmaceutical composition. Advantageously, the compounds may then be administered together in a single dosage form. In some embodiments, the pharmaceutical compositions comprising such combinations of compounds contain at least about 5%, but more preferably at least about 20%, of a compound of formula (I) (w/w) or a combination
20 thereof. The optimum percentage (w/w) of a compound of formula (I) may vary and is within the purview of those skilled in the art. Alternatively, the compounds may be administered separately (either serially or in parallel). Separate dosing allows for greater flexibility in the dosing regime.

25 As mentioned above, dosage forms of the compounds of this invention include pharmaceutically acceptable carriers and adjuvants known to those of ordinary skill in the art. These carriers and adjuvants include, for example, ion exchangers, alumina, aluminum stearate, lecithin, serum proteins, buffer substances, water, salts or electrolytes and cellulose-based substances. Preferred dosage forms include, tablet,
30 capsule, caplet, liquid, solution, suspension, emulsion, lozenges, syrup, reconstitutable powder, granule, suppository and transdermal patch. Methods for preparing such dosage forms are known (see, for example, H.C. Ansel and N.G.

155

146

Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th ed., Lea and Febiger (1990)). Dosage levels and requirements are well-recognized in the art and may be selected by those of ordinary skill in the art from available methods and techniques suitable for a particular patient. In some embodiments, dosage levels

5 range from about 10-1000 mg/dose for a 70 kg patient. Although one dose per day may be sufficient, up to 5 doses per day may be given. For oral doses, up to 2000 mg/day may be required. As the skilled artisan will appreciate, lower or higher doses may be required depending on particular factors. For instance, specific dosage and treatment regimens will depend on factors such as the patient's general health profile,

10 the severity and course of the patient's disorder or disposition thereto, and the judgment of the treating physician.

COPIED FOR

15

20

25

30

456

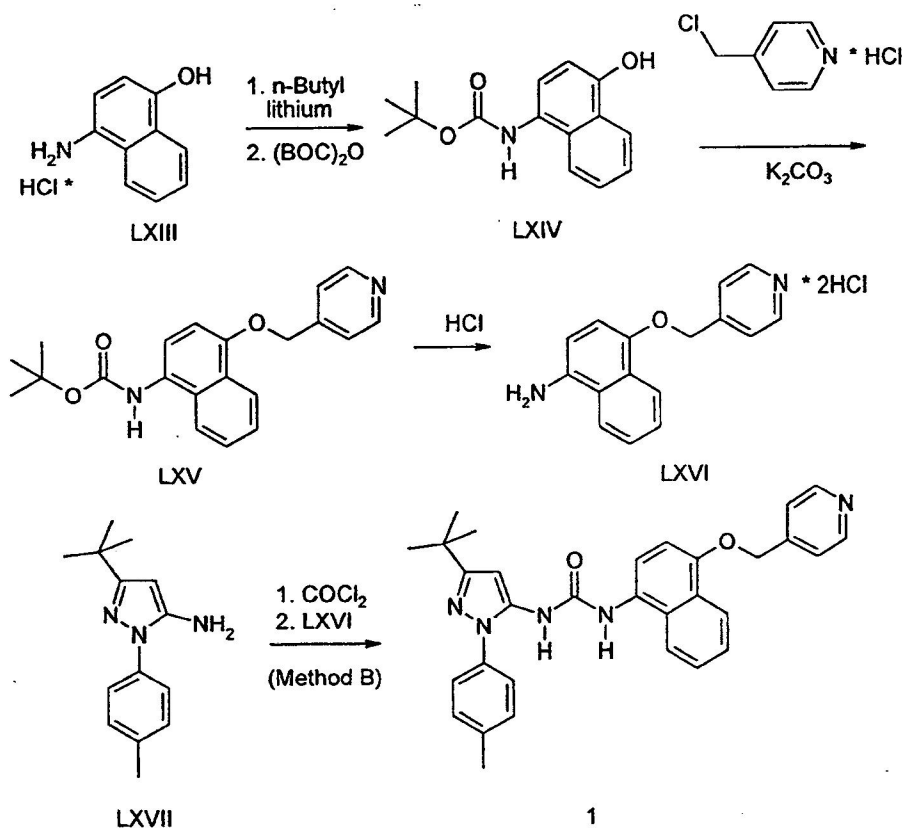
147

SYNTHETIC EXAMPLES

5

EXAMPLE 1

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea:



10

A mixture of 4-methylphenyl hydrazine hydrochloride (10.0 g) and 4,4-dimethyl-3-oxopentanenitrile (8.67 g) in 150 mL ethanol and 7 mL concentrated HCl was heated at reflux overnight, cooled to room temperature, basified to pH 12 with alkali and extracted with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with brine and dried (MgSO₄). Removal of the volatiles *in vacuo* left a residue which was triturated with hot petroleum ether (100mL) and provided 12.5 g of LXVII.

157

148

To a mixture of 4-amino-1-naphthol hydrochloride (LXIII) (172.1 g) in 750 mL anhydrous THF at -78°C was added dropwise over 60 min n-butyl lithium (490 mL of a 1.60 M solution in hexanes). After the addition was complete the mixture was allowed to warm to room temperature and then cooled to -78°C and di-tert-butyl dicarbonate $((\text{BOC})_2\text{O}$, 192 g) in 200 mL THF was added over 20 min. The mixture was slowly warmed to room temperature and stirred for 3 h and most of the volatiles removed in vacuo. The residue was diluted with ethyl acetate (1 L) and washed with water (2 X 200 mL) and brine (200 mL) and filtered through celite and dried (MgSO_4). Removal of the volatiles *in vacuo* provided LXIV (226.1 g).

A mixture of LXIV (0.397 g), 4-chloromethylpyridine hydrochloride (0.237 g) and potassium carbonate (0.996 g, powdered) in 10 mL of acetonitrile was heated at 80°C for 6 hr, cooled to room temperature and diluted with water and ethyl acetate. The organic layer was washed with water and brine and dried (MgSO_4). Removal of the volatiles *in vacuo* and purification of the residue with flash chromatography using ethyl acetate as the eluent provided 0.277 g LXV. A mixture of LXV (0.26 g) and HCl (0.6 mL of 4M HCl in dioxane) in 5 mL dioxane was stirred at room temperature for 18 hr. Removal of the volatiles *in vacuo* provided LXVI.

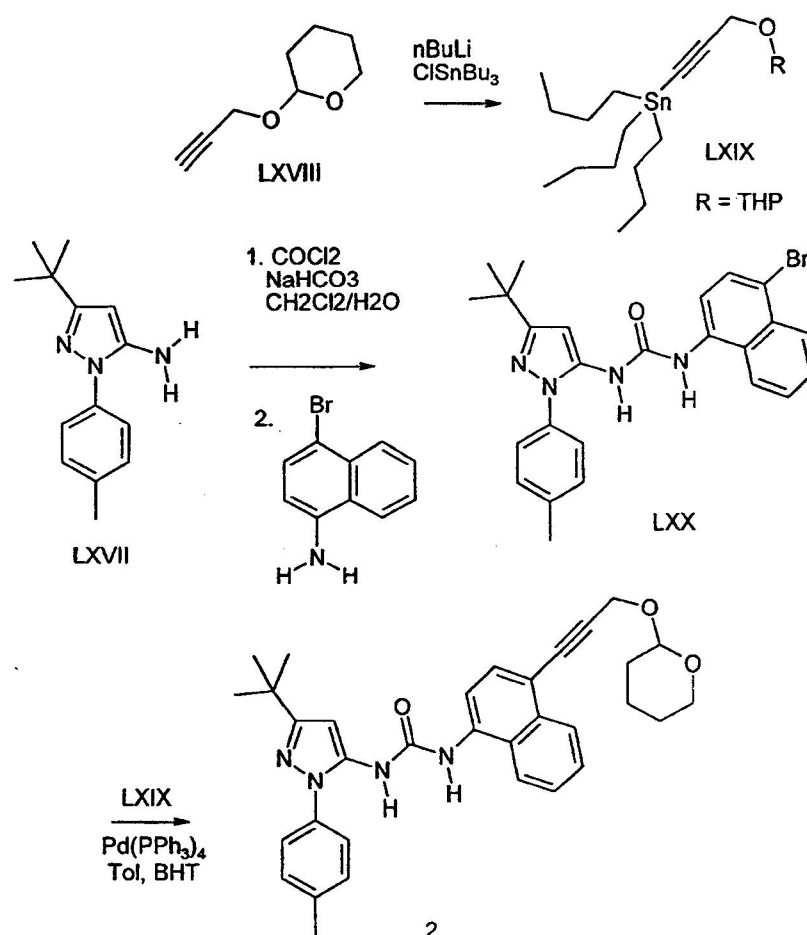
As outlined in Method B (Scheme I), a mixture of LXVII (0.076 g) and phosgene (0.68 mL of a 1.93 M solution in toluene) in 10 mL methylene chloride and 10 mL saturated sodium bicarbonate was stirred rapidly for 15 min at $0-5^{\circ}\text{C}$ and the organic layer dried (MgSO_4). Removal of the volatiles *in vacuo* left a residue which was added to a mixture of the dihydrochloride salt from above (0.104 g) and N,N-di-isopropylethylamine (0.32 mL) in 5 mL anhydrous THF. The mixture was stirred overnight and diluted with ethyl acetate and water. The organic layer was washed with water and brine and dried (MgSO_4). Removal of the volatiles *in vacuo* and purification of the residue with flash chromatography using ethyl acetate as the eluent and recrystallization of the solid with water and ethanol gave 1, m.p. $132-133^{\circ}\text{C}$.

149 158

EXAMPLE 2

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea:

5



10

Tetrahydro-2-(2-propynyloxy)-2H-pyran (LXVIII) (2.50 mL; 17.8 mmol) in 100 mL anhydrous THF at -78°C under inert atmosphere was treated with *n*-butyllithium (7.1 mL of a 2.5 M solution in hexanes), added *via* syringe. The reaction was warmed to -20°C and after 1h stirring, tributyltin chloride (4.8 mL, 17.8 mmol) was added. After

150 159

stirring at -20°C for 1 h the reaction mixture was quenched with dilute NaHCO_3 solution ($\sim 75\text{ mL}$) and extracted with ethyl ether ($3 \times 50\text{ mL}$). The combined ethereal extracts were washed with brine and dried (MgSO_4). After filtration all volatiles were removed *in vacuo* to produce LXIX as a yellow oil (4.7 g; 11.0 mmol or 62% yield).

5

A mixture LXVII (Example 1) (1.00 g; 3.76 mmol) and phosgene (5.6 mL of a 2 M solution in toluene) and 4-bromonaphthylamine were reacted according to Method B (Scheme I and Example 1). The product was purified by trituration with hot heptane to afford LXX, mp $193\text{--}194^{\circ}\text{C}$ (1.75 g, 3.67 mmol, 97% yield).

10

A mixture of LXX (970 mg, 2.03 mmol) and LXIX (1.31 g, 3.05 mmol) and BHT (50mg) in 50 mL toluene at reflux under inert atmosphere was treated with tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (350 mg, 0.305 mmol). The reaction mixture slowly changed color to black. After 40 min heating was stopped and, when the reaction mixture had cooled to ambient temperature, a 5 M aqueous solution of KF ($\sim 75\text{ mL}$) was added. The mixture was stirred vigorously for 6 h, then the product was extracted with ethyl acetate ($3 \times 50\text{ mL}$). The combined organic extracts were washed with brine and dried (MgSO_4), filtered and all volatiles were removed *in vacuo*. Column chromatography, using 25% ethyl acetate in hexane eluant, followed by recrystallization from hot ethyl acetate/ hexane afforded 780 mg of 2, mp $159\text{--}160^{\circ}\text{C}$, (1.45 mmol, 72% yield).

15

20

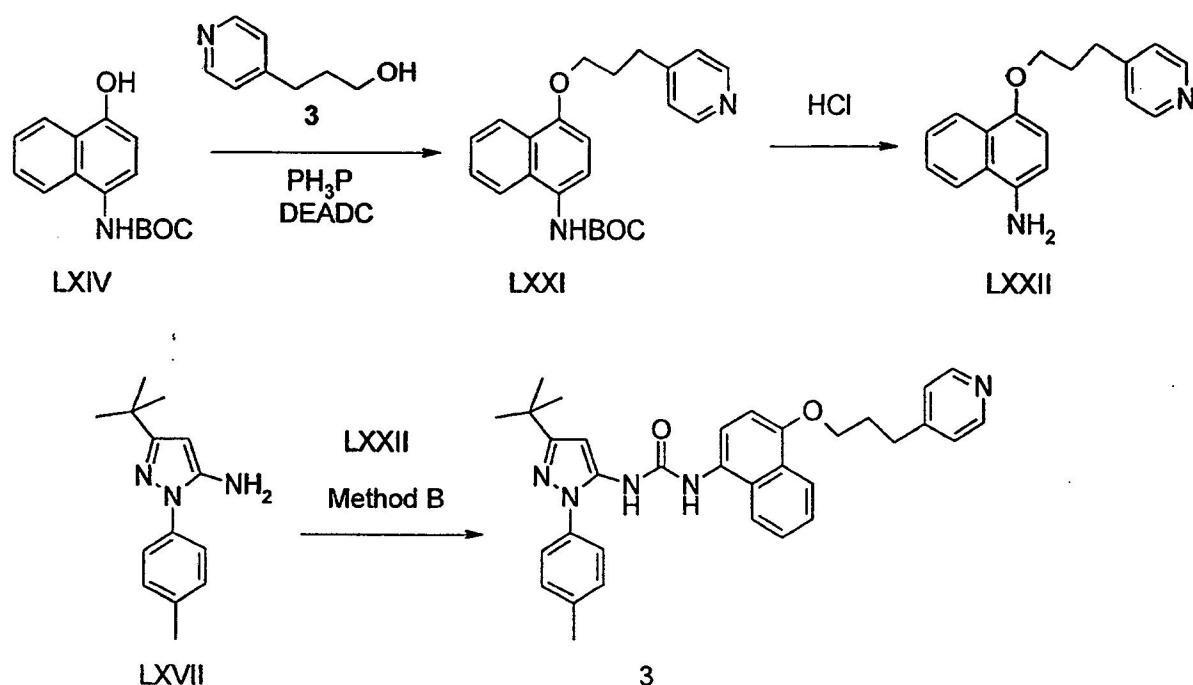
EXAMPLE 3

25

1-[5-*tert*-butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-pyridin-4-yl-propoxy)naphthalen-1-yl]-urea (3):

30

151-160

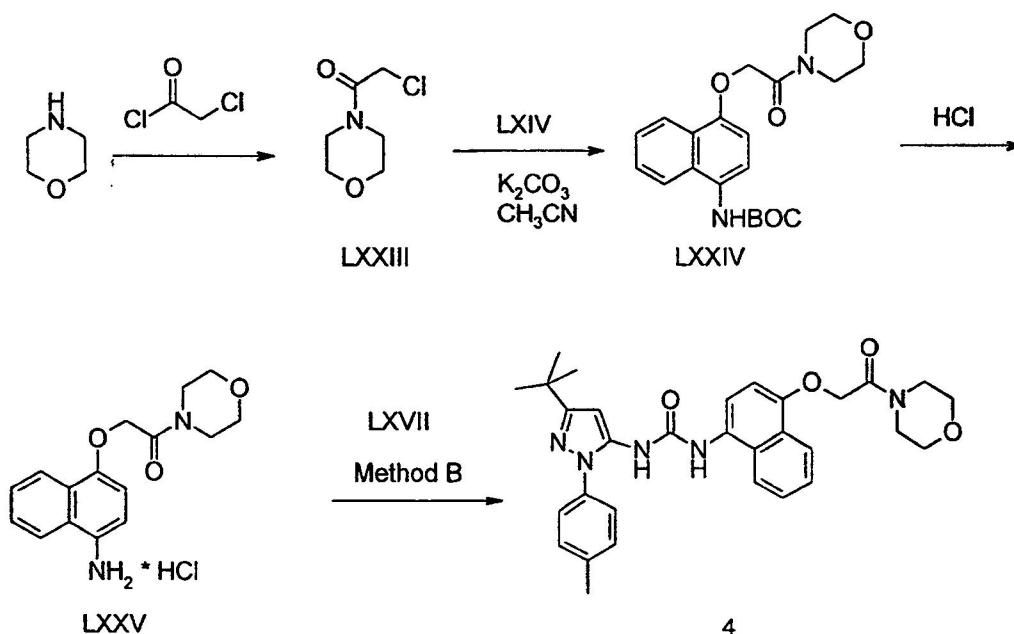


- To a mixture of LXIV (Example 1) (0.51 g), 4-pyridinyl-1-propanol (0.76 mL), and triphenylphosphine (1.5 g) in 10 mL anhydrous THF was added dropwise diethyl azodicarboxylate (DEADC, 0.90 mL). After stirring overnight, the volatiles were removed *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography using 25% hexanes in ethyl acetate as the eluent and concentration of the product-rich fractions *in vacuo* provided ether LXXI. A mixture of LXXI (0.74 g) and HCl (5 mL, 4.0 M in dioxane) in 10 mL anhydrous dioxane was stirred overnight. Collection of the precipitate by vacuum filtration provided LXXII. LXXVII (Example 1) (0.23 g), saturated NaHCO₃ (15 mL), dichloromethane (15 mL), phosgene (2.1 mL, 1.93M in toluene) and LXXII (0.32 g) were reacted according to Method B (Scheme I and Example 1). Purification of the residue by flash chromatography using 25% hexanes in ethyl acetate as the eluent, concentration of the product-rich fractions *in vacuo*, followed by recrystallization from ethyl acetate/methanol provided urea 3, m.p. 205-207 °C.

152 161

EXAMPLE 4

1-[5-*tert*-butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(morpholin-4-yl)-2-oxoethoxy)naphthalen-1-yl]-urea (4):



5

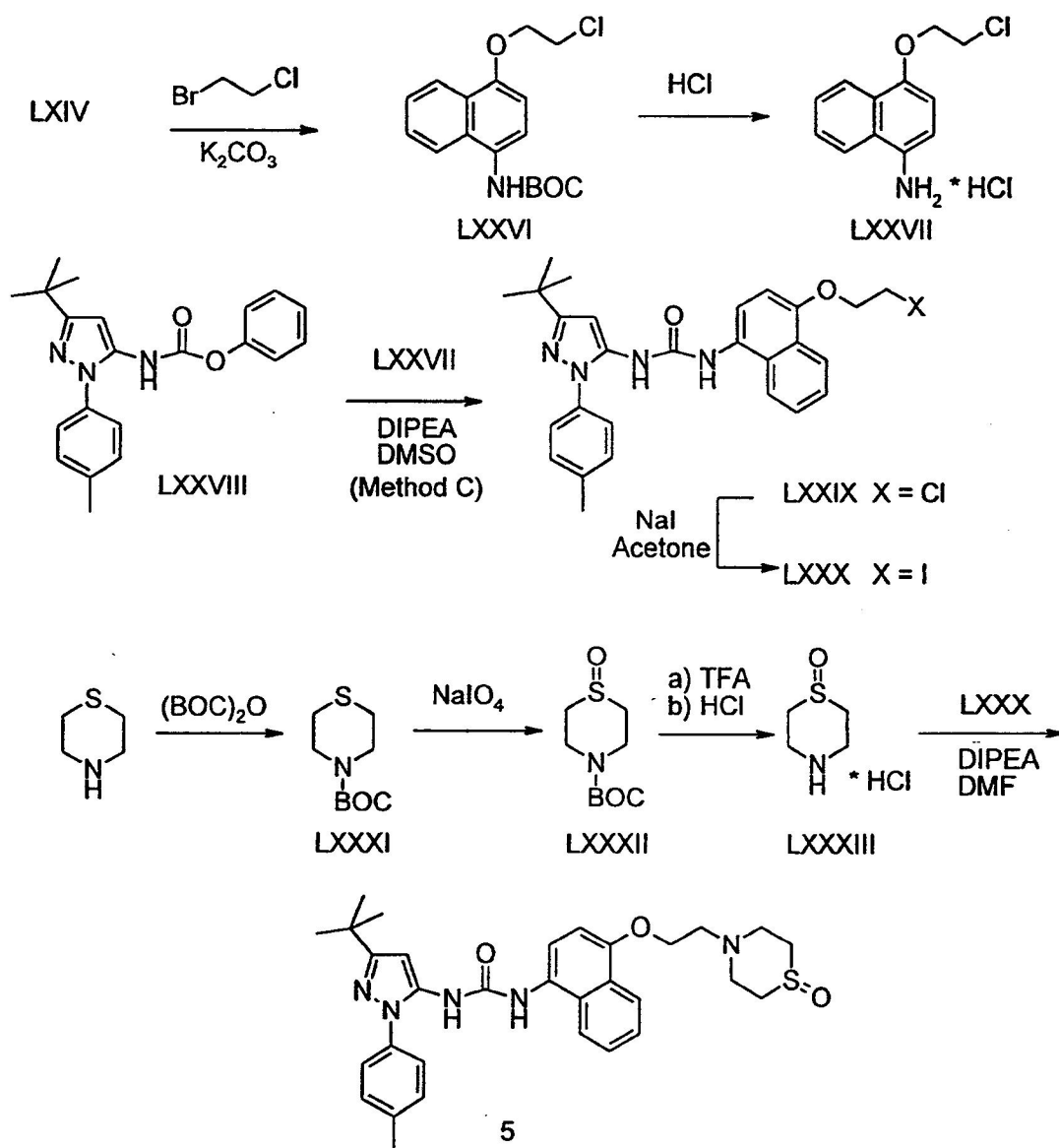
To a solution of morpholine (0.55 mL) in 5 mL of anhydrous ether at 0 °C was added chloroacetyl chloride. Collection of the precipitate by vacuum filtration provided amide LXXIII. A mixture of LXIV (Example 1) (0.44 g), LXXIII (0.30 g), and powered potassium carbonate (0.70 g) in 10 mL acetonitrile was heated to 80 °C for 3.5 hours, cooled to room temperature, and diluted with ethyl acetate and water. The organic layer was washed with water, saturated $NaHCO_3$, brine, dried ($MgSO_4$) and the volatiles removed *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography using 20% ethyl acetate in hexanes as the eluent and concentration of the product-rich fractions *in vacuo* provided ether LXXIV. A mixture of LXXIV (0.26 g) and HCl (0.7 mL, 4.0 M in dioxane) in 4 mL anhydrous dioxane was stirred overnight. Collection of the precipitate by vacuum filtration provided LXXV. LXVII (Example 1), (0.13 g), and LXXV were reacted according to Method B (Scheme I and Example

1). Trituration of the residue in hot methanol/water followed by collection of the solid by vacuum filtration provided urea 4, m.p. 240-241 °C.

EXAMPLE 5

5

1-[5-*tert*-butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(1-oxothiophosphorin-4-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea (5):



154 163

0045400-01499

A suspension of LXIV (Example 1) (5.0 g), powdered potassium carbonate (13.3 g) and 1-bromo-2-chloroethane (5.5 g) in 100 mL acetonitrile was heated at 80 °C overnight, cooled to room temperature and partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed with brine, dried (MgSO₄) and the volatiles removed *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography using 25 % ethyl acetate in hexanes as the eluent and concentration of the product-rich fractions *in vacuo* provided ether LXXVI. A mixture of LXVI (2.0 g) and HCl (15 mL, 4.0 M in dioxane) in 10 mL anhydrous dioxane was stirred overnight. Ether was added and the precipitate collected by vacuum filtration to afford LXXVII. As outlined in Method C, (Scheme I) a solution of LXXVII (1.6 g), phenyl carbamate LXXVIII, prepared from LXVII, phenyl chloroformate (1.05 equiv), pyridine (3 equiv.) in THF, (2.3 g) and diisopropylethylamine (3.1 g) in 10 mL anhydrous DMSO was stirred for one hour and diluted with ethyl acetate and water. The organic layer was washed with water, 50% NaHCO₃, brine, dried (MgSO₄), and the volatiles removed *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography using 33 % ethyl acetate in hexanes as the eluent, concentration of the product-rich fractions *in vacuo*, followed by trituration with 33% ethyl acetate in hexanes provided LXXIX. A mixture of LXXIX (1.6 g) and sodium iodide (5.0 g) in 10 mL acetone was heated at reflux for 4 days, cooled to room temperature and diluted with dichloromethane. The organics were washed with water, dried (Na₂SO₄) and the volatiles removed *in vacuo* to provide LXXX.

To a solution of thiomorpholine (0.50 g) in 25 mL of dichloromethane was added di-*tert*-butyldicarbonate. The mixture was stirred for 18 h at room temperature and the volatiles removed *in vacuo*. Recrystallization of the residue from hexanes provided LXXXI. To a solution of LXXXI (0.40 g) in 8 mL ethanol at 0 °C was added sodium periodate. The mixture was stirred at 0 °C one hour, warmed to room temperature and stirred five days. The mixture was diluted with water and extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄) and the volatiles removed *in vacuo*. Trituration of the residue with hexanes provided sulfoxide LXXXIII. To a solution of LXXXIII (0.15 g) in 5 mL dichloromethane was added trifluoroacetic acid (TFA, 0.52 mL). The mixture was stirred 5 h and the

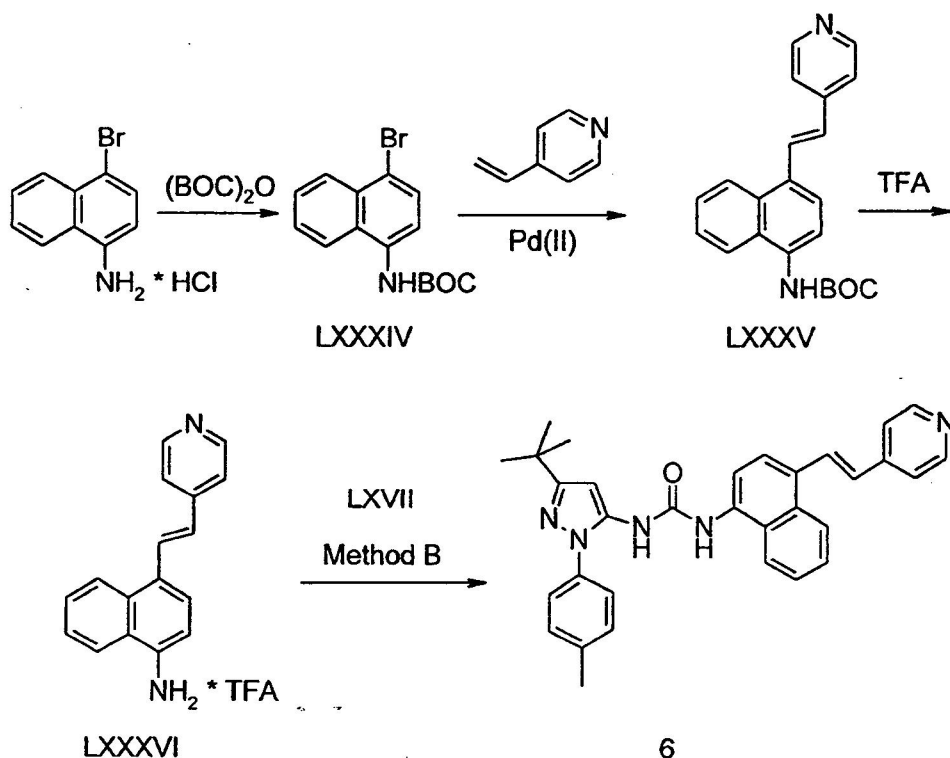
volatiles removed *in vacuo*. The residue was dissolved in methanol and HCl (4.0 M in dioxane) was added. The volatiles were removed *in vacuo* to provide sulfoxide LXXXIII. A mixture of LXXXIII (0.05 g), LXXX (0.19 g), DIPEA (0.06 mL) in 2.5 mL DMF was stirred overnight. The mixture was partitioned between ethyl acetate and water and the aqueous layer extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄) and the volatiles removed *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography using 9% methanol in ethyl acetate as the eluent and concentration of the product-rich fractions *in vacuo* provided urea 5, m.p. 205-207 °C.

10

EXAMPLE 6

1-[5-*tert*-butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-pyridin-4-ylethenyl)naphthalen-1-yl]-urea (6):

15

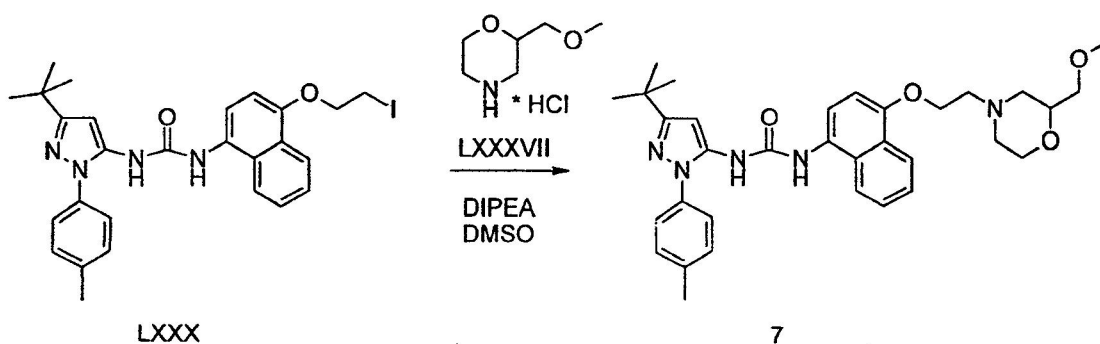


156-165

- A mixture of 4-bromoaminonaphthalene (5.0 g) and di-*tert*-butyldicarbonate (5.9 g) in 100 mL toluene was heated at 70 °C for 15 hours, cooled to room temperature and the volatiles removed *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate, washed with 0.1M HCl and brine, dried (MgSO₄) and the volatiles removed *in vacuo*. Recrystallization of the residue from hot petroleum ether provided LXXXIV. 4-Vinylpyridine (0.86 mL) was added to a suspension of LXXXIV (2.0 g) in 5 mL of triethylamine, followed by palladium (II) acetate (0.014 g) and tri-*ortho*-tolylphosphine (0.038 g). The mixture was heated at 110 °C for four hours, cooled to room temperature, diluted with water and ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried (MgSO₄) and the volatiles removed *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography using 50% ethyl acetate in hexanes as the eluent and concentration of the product-rich fractions *in vacuo* provided naphthalene LXXXV. A solution of LXXXV (0.34 g) in 10 mL TFA was stirred one hour and the volatiles removed *in vacuo* to provide LXXXVI. LXXXVI and LXVII (Example 1) were reacted according to Method B to provide 6, m.p. 203 °C (dec).

EXAMPLE 7

- 1-[5-*tert*-butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(2-(methoxymethyl)morpholin-4-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea (7):



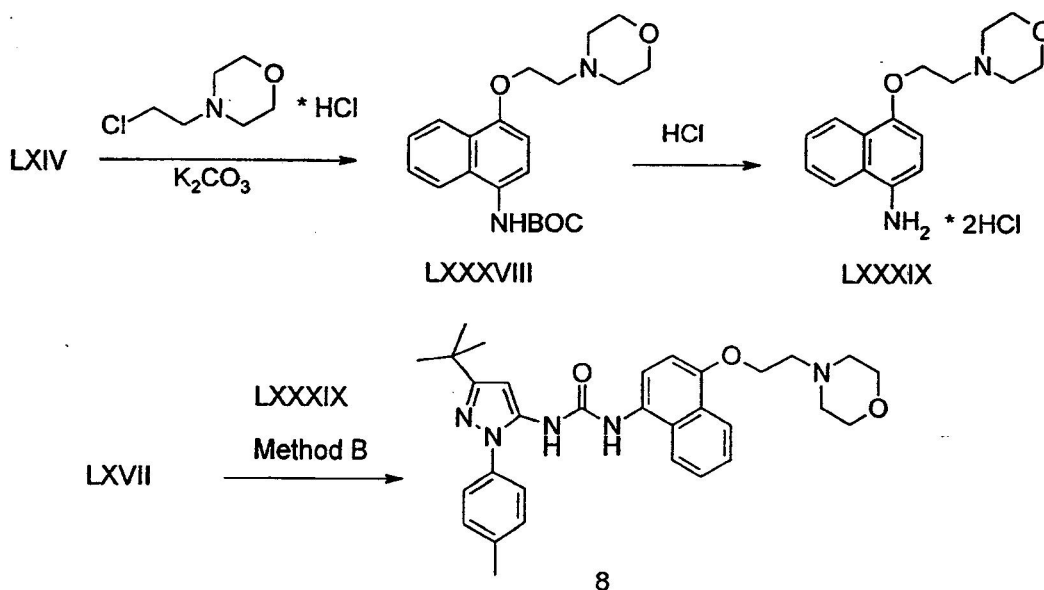
157 166

A mixture of LXXXVII (prepared by the method of Y. Jinbo *et al*; *J. Med. Chem.*, 1994, 37, 2791) (0.044 g), LXXX (see Example 5) (0.15 g) and DIPEA (0.068 g) was stirred overnight, diluted with ether and water. The organic layer was washed with brine, dried (MgSO₄) and the volatiles removed *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography using a gradient of 1-4% methanol in ethyl acetate as the eluent and concentration of the product-rich fractions *in vacuo* provided 7, m.p. 85-90 °C.

EXAMPLE 8

10

1-[5-*tert*-butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalen-1-yl]-urea (8):



15

A mixture of LXIV (Example 1) (0.464 g), 4-(2-chloroethyl)morpholine hydrochloride (0.3435 g) and powdered potassium carbonate (0.93 g) was heated in acetonitrile (15 mL) at 80° C for 3 hours, cooled to room temperature and diluted

158-167

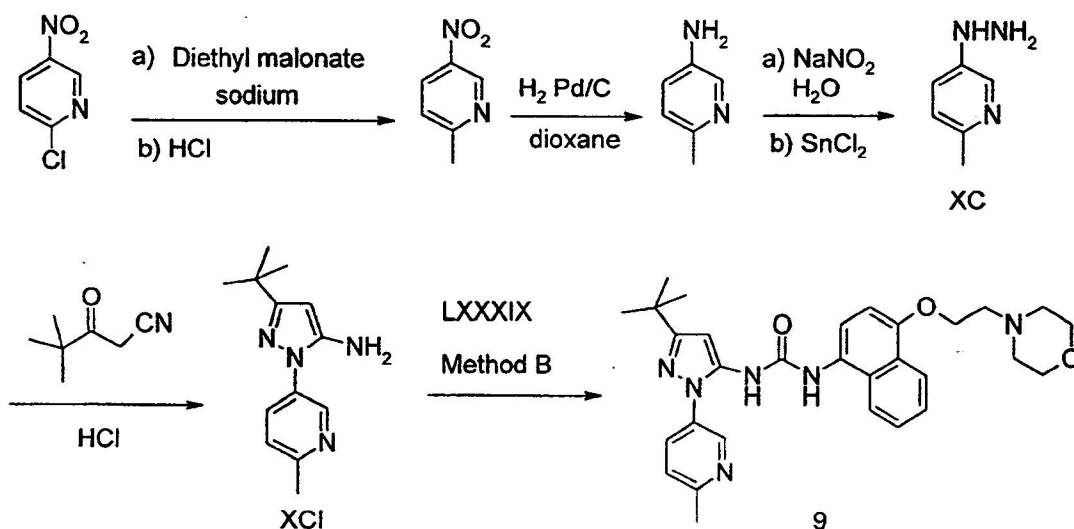
with ethyl acetate and water. The organic layer was washed with water, brine, dried (MgSO₄) and the volatile removed *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography using 12% hexanes in ethyl acetate as the eluent and concentration *in vacuo* of the product-rich fractions afforded LXXXVIII. A solution of LXXXVIII (0.511 g) and HCl (1 mL of a 4M dioxane solution) in 5 mL dioxane was stirred at room temperature 20 hours. Removal of the volatiles *in vacuo* provided the product LXXXIX, which was reacted with LXVII (Example 1) according to Method B to provide 8, m.p. 142-143 °C.

10

EXAMPLE 9

1-[5-*tert*-butyl-2-(2-methylpyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalen-1-yl]-urea (9):

15



A slurry of diethyl malonate (42 mL) and sodium (4.71 g) was warmed slowly to 90 °C and stirred at 90 °C for 2 hours and 120 °C for 30 min. before being cooled to room temperature. Toluene (200 mL) and 2-chloro-5-nitropyridine (25.0 g) were added and the mixture was heated at 110 °C for 1.5 hours and ambient temperature

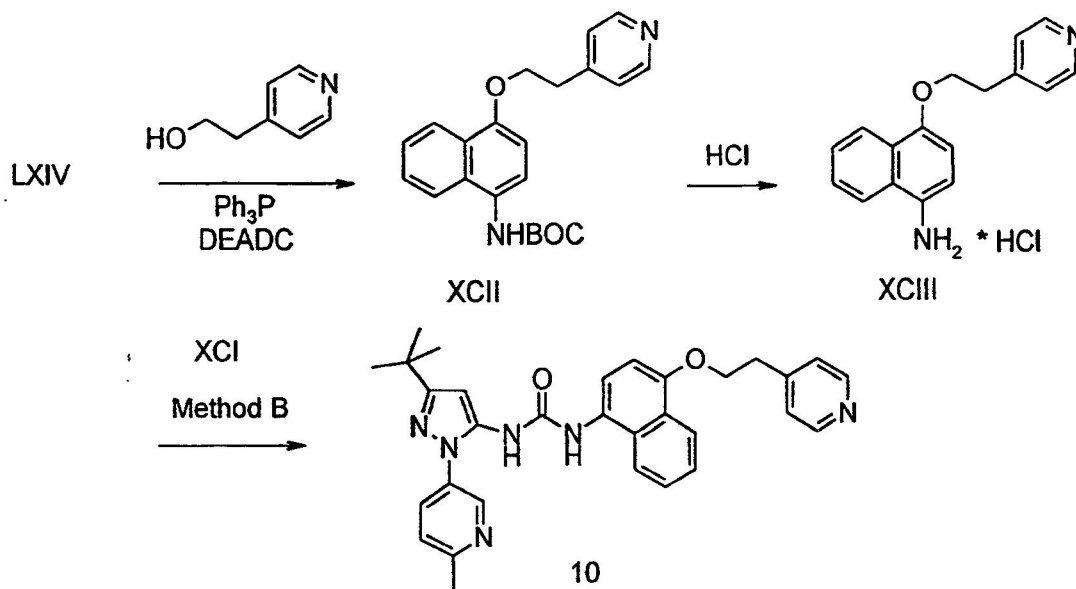
159 + 168

for 17 h. After removal of the volatiles *in vacuo*, 6 N HCl (200 mL) was added and the mixture heated to reflux for 4 h and cooled to room temperature. The solution was neutralized with solid sodium carbonate, extracted with ethyl acetate (6x100 mL), dried over solid magnesium sulfate, and concentrated to a dark solid. This material was purified by flash chromatography using 20% ethyl acetate in petroleum ether as the eluent. Concentration *in vacuo* of the product-rich fractions afforded 2-methyl-5-nitropyridine. A mixture of 2-methyl-5-nitropyridine (13.0 g) and 10% Pd on activated carbon (0.1 g) in 1,4-dioxane (150 mL) was hydrogenated at 50 psi for 24 hours and filtered over celite. Removal of the volatiles *in vacuo* provided 2-methyl-5-aminopyridine. A solution of this compound (9.90 g) was dissolved in 6 N HCl (100 mL), cooled to 0 °C, and vigorously stirred throughout the procedure. Sodium nitrite (6.32 g) in water (50 mL) was added. After 30 min, tin (II) chloride dihydrate (52.0 g) in 6 N HCl (100 mL) was added and the reaction slurry was stirred at 0 °C for 3 hours. The pH was adjusted to pH 14 with 40% aqueous potassium hydroxide solution and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried (MgSO₄) and removal of the volatiles *in vacuo* provided hydrazine XC. A solution of XC (8.0 g) and 4,4-dimethyl-3-oxopentanenitrile (10.0 g) in ethanol (200 mL) and 6 N HCl (6 mL) was refluxed for 17 hours and cooled to room temperature. Solid sodium hydrogen carbonate was added to neutralize the solution. The slurry was filtered and removal of the volatiles *in vacuo* provided a residue which was purified by column chromatography using ethyl acetate as the eluent. Concentration *in vacuo* of the product-rich fractions afforded XCI, which was reacted with LXXXIX (Example 8) according to Method B to provide 9, m.p. 121-123 °C.

EXAMPLE 10

1-[5-*tert*-butyl-2-(2-methylpyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-pyridin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea (10)

160 169

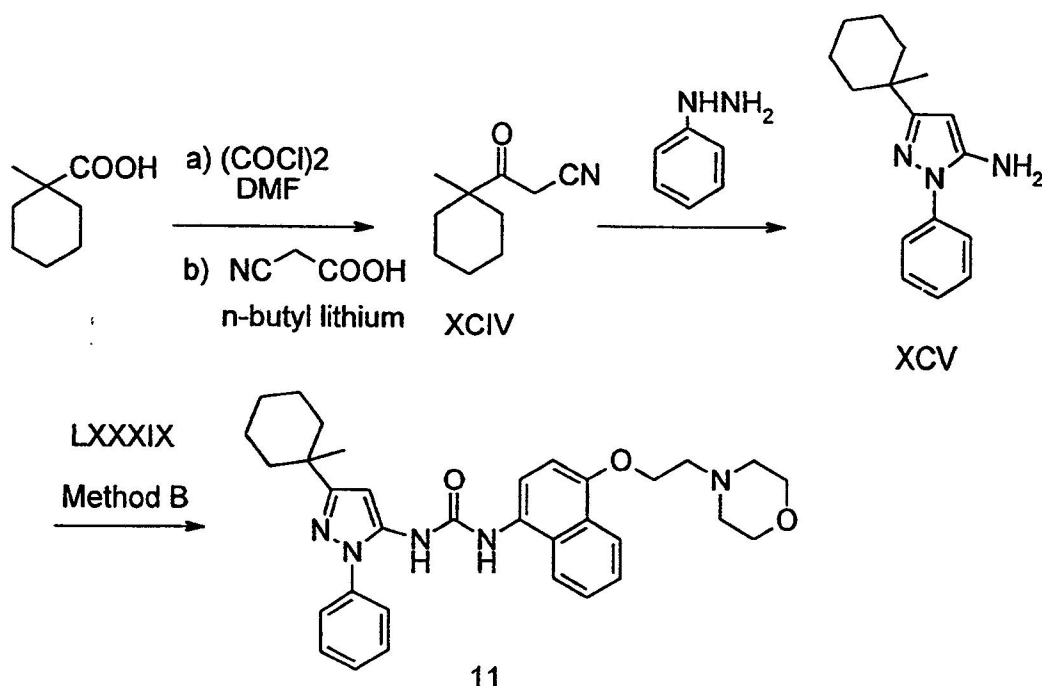


To a solution of LXIV (Example 1) (0.962 g), 2-(pyridin-4-yl)ethanol (1.4 g) and triphenylphosphine (2.90 g) in THF (25 mL) was added dropwise DEADC (1.8 mL). The mixture was stirred overnight and the volatiles removed *in vacuo*. Purification of the residue with flash chromatography using ethyl acetate as the eluent and concentration *in vacuo* of the product-rich fractions provided XCII. To a solution of XCII (1.4 g) in dioxane (15 mL) was added HCl (10 mL of a 4M dioxane solution). The solution was stirred overnight and product XCIII was filtered and dried. This was reacted with XCI (Example 9) according to Method B to provide 10, m.p. 189-190 °C.

EXAMPLE 11

1-[5-(1-methylcyclohex-1-yl)-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea (11):

161 170



- To a solution of cyclohexane-1-methyl-1-carboxylic acid (1.31 g) in 5 mL
- 5 methylene chloride was added oxalyl chloride solution (5.5 mL of a 2.0 M methylene chloride solution) and 1 drop of anhydrous DMF. The mixture was refluxed for 3 hours under inert atmosphere and cooled to room temperature. Cyanoacetic acid (1.57 g) in ethyl acetate was dried (MgSO₄) and the volatiles removed *in vacuo*. The residue and 2,2-bipyridine (~10 mg) in anhydrous THF (70
- 10 mL) was cooled to -70 °C and treated with *n*-BuLi (2.5 M in Hexanes) slowly, while allowing the reaction mixture to reach 0 °C. When the red color persists at 0 °C (ie. after 15.0 mL of *n*-BuLi solution), the solution was re-cooled to -70 °C and the acid chloride solution from above (9.21 mmol) was added *via* syringe in one portion. The mixture was warmed to room temperature, stirred 0.5 hours, poured
- 15 onto 1 N aq. HCl (200 mL) and extracted with chloroform (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO₃, brine and dried (MgSO₄). Removal of volatiles *in vacuo* provided a residue which was purified by column chromatography using hexanes and ethyl acetate as the eluent. Concentration *in vacuo* of the product-rich fractions provided XCIV. A solution of

162/7f

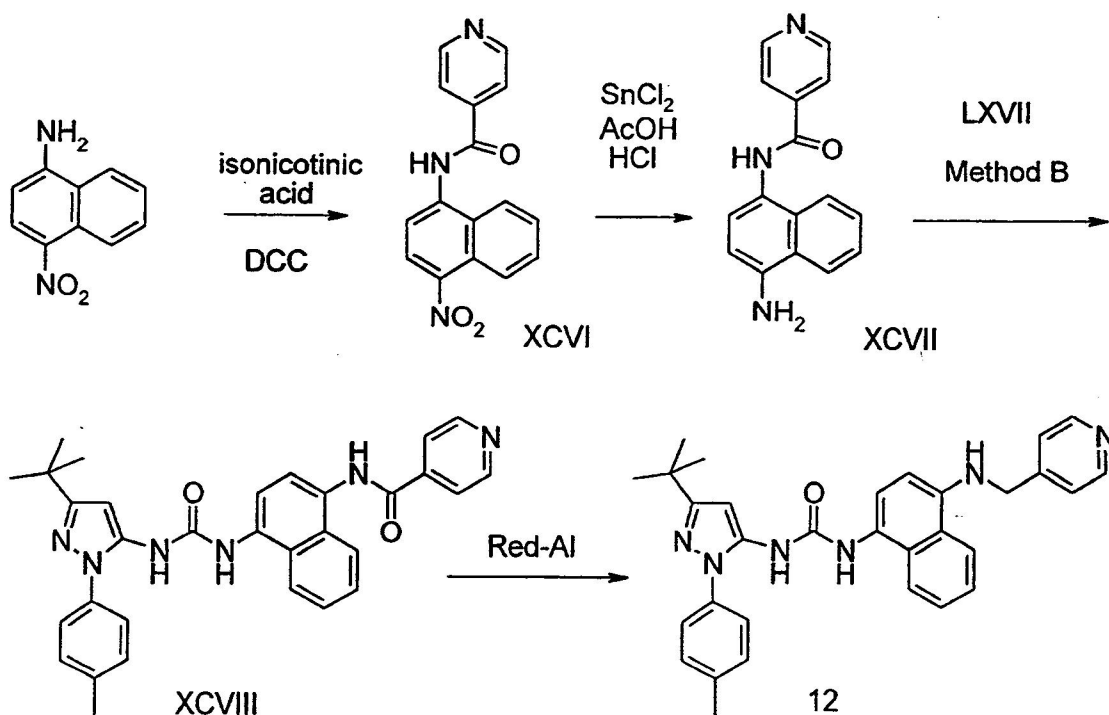
XCIV (0.80 g) and phenylhydrazine (0.48 mL) in toluene (5 mL) was heated with azeotropic removal of water overnight and the volatiles removed *in vacuo*.

Purification of the residue with flash chromatography using ethyl acetate and hexanes as the eluent and concentration *in vacuo* of the product-rich fractions

- 5 provided XCV, which was reacted with LXXXIX (Example 8) according to Method B to provide 11, m.p. 147-149 °C.

EXAMPLE 12

- 10 1-[5-*tert*-butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(pyridin-4-yl-methylamino)naphthalen-1-yl]-urea (12):



163 + 72

Isonicotinic acid (1.13 g) and DCC (2.5 g) were mixed together in methylene chloride (80 mL) under an inert atmosphere and at room temperature. After 30 min 4-nitro-1-naphthylamine (1.70 g) was added to this suspension as well as a catalytic amount of DMAP (~50 mg). After 2 days the suspension was filtered through Celite, the

5 volatiles removed *in vacuo* and the residue purified by column chromatography to afford XCVI. A mixture of XCVI (0.299 g) in acetic acid (6 mL) was treated at room temperature with a solution of tin chloride (1.55 g) in 6 mL of concentrated HCl. After stirring for 1.5 hours, the mixture was poured slowly into 200 mL 15% aqueous NaOH solution and extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL). Drying (MgSO₄),

10 removal of volatiles *in vacuo* and purification of the residue by column chromatography using 5% methanol in ethyl acetate as the eluent afforded XCVII, which was reacted with LXVII (Example 1) according to Method B to provide XCVIII. To a suspension of XCVIII (0.101 g) in anhydrous THF (7 mL) at room temperature was added dropwise Red-Al (65% w/w solution in toluene; 0.27 mL)

15 under an inert atmosphere. The mixture was then refluxed for 1 h (dark red color), cooled and methanol was added dropwise until no more evolution of H₂ was detected. Removal of most of the solvent *in vacuo* provided a residue which was purified by column chromatography using hexanes, 50% ethyl acetate in hexanes and finally ethyl acetate as the eluents. Concentration of the product-rich fractions *in vacuo* furnished

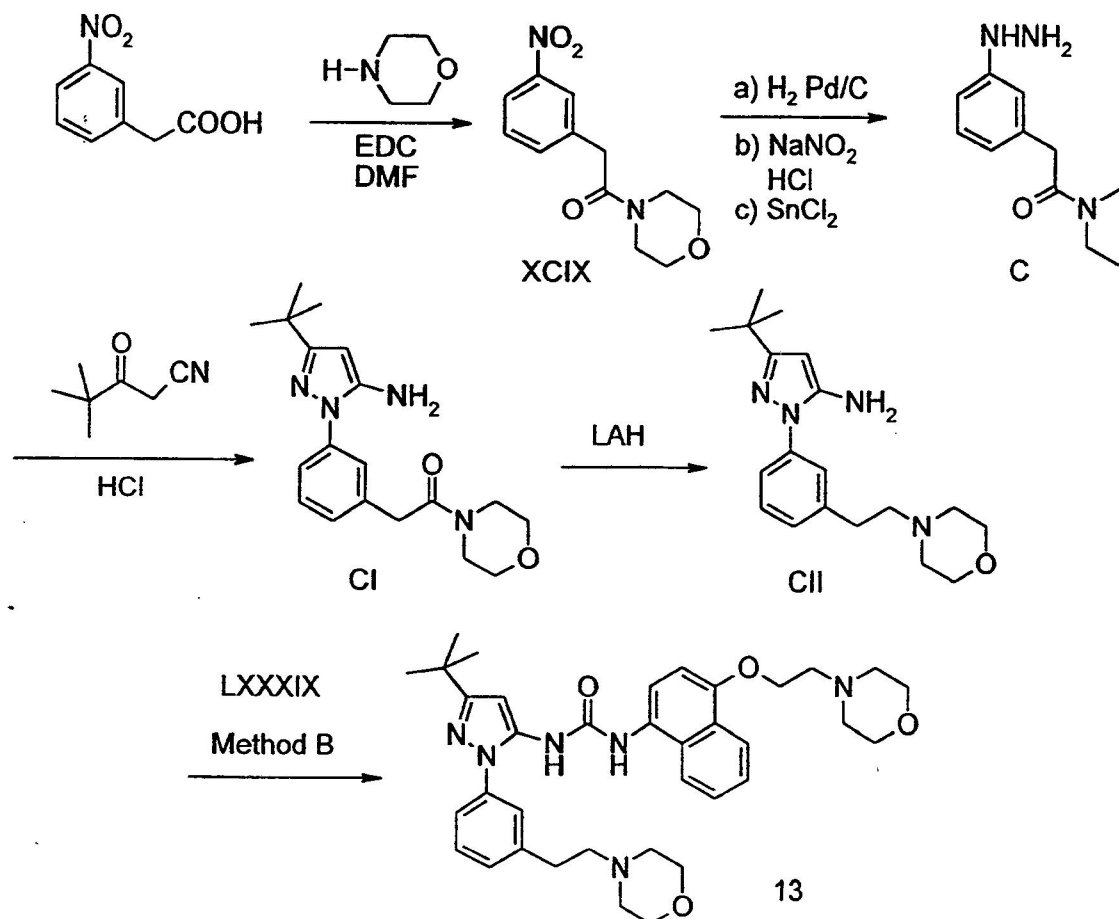
20 solid 12, m.p. 174-177 °C.

EXAMPLE 13

164/173

1-[5-tert-butyl-2-(3-(2-morpholin-4-yl-ethyl)phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea (13):

5



- A mixture of 3-nitrophenylacetic acid (5.02g), morpholine (4.83 mL) and EDC (10.62 g) in 80 mL DMF at room temperature was stirred for 6 hours and diluted with water and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with water and brine and dried (MgSO₄). Removal of the volatiles *in vacuo* provided XCIX. A mixture of XCIX (6.7g) and 10% Pd on carbon (0.1 g) in ethyl acetate (100 mL) was hydrogenated at 45 psi for 15 hours and filtered over celite.
- Removal of the volatiles *in vacuo* furnished an amine (5.7 g) which was dissolved in 6 N HCl (40 mL), cooled to 0 °C, and vigorously stirred. Sodium nitrite (2.11g)

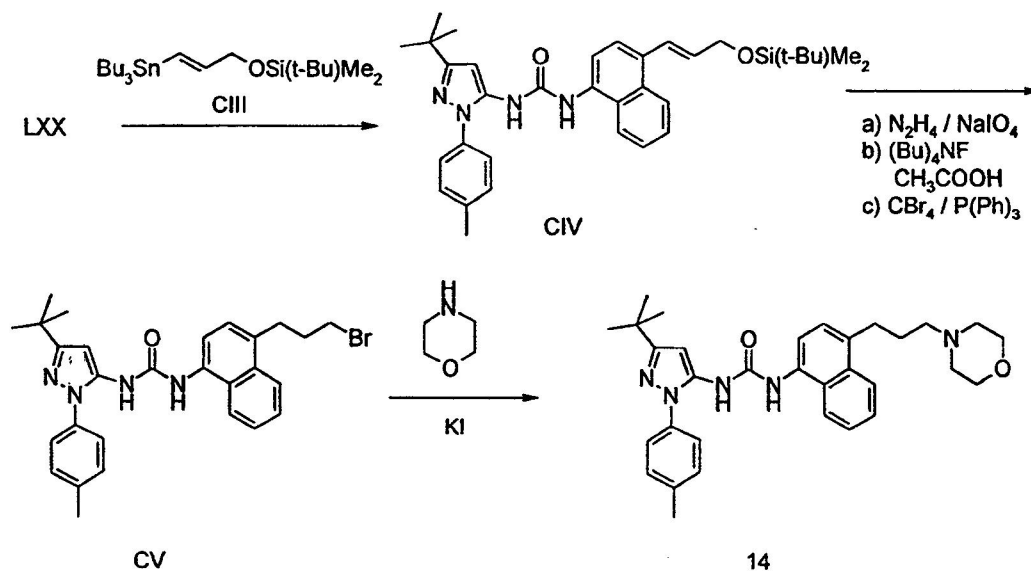
165-174

in water (5 mL) was added in a dropwise fashion. After 30 min, tin (II) chloride dihydrate (52.0 g) in 6 N HCl (100 mL) was added *via* addition funnel and the reaction slurry was stirred at 0 °C for 3 hours. The pH was adjusted to 14 with 40% aqueous sodium hydroxide solution and the solution extracted with ethyl acetate. The organic layers were dried (MgSO₄). Removal of the volatiles *in vacuo* provided C. A solution of C (2 g) and 4,4-dimethyl-3-oxopentanenitrile (1.1 g) in ethanol (80 mL) containing 6 N HCl (2 mL) was refluxed for 17 hours, cooled to room temperature and the pH was adjusted to 14 with 40% aqueous sodium hydroxide solution. The mixture was extracted with ethyl acetate and the combined organic extracts were dried (MgSO₄). Removal of the volatile *in vacuo* provided CI. To a solution of CI (150 mg) in dry THF (10 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of LAH in ether (2.13 mL of a 1M solution). The mixture was slowly warmed to 60°C, stirred for 5 hours, cooled to room temperature and stirred 16 hours. The reaction was quenched with the addition of 10 % aqueous NaOH solution until a neutral pH was achieved. The mixture was extracted with ethyl acetate and the combined organic extracts were dried (MgSO₄). Removal of the volatile *in vacuo* provided a residue which was purified by column chromatography using ethyl acetate as the eluent. Concentration of the product-rich fractions *in vacuo* furnished CII, which was reacted with LXXXIX (Example 8) according to Method B to provide 13, as an oil.

EXAMPLE 14

1-[5-*tert*-butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-morpholin-4-yl-propyl)naphthalen-1-yl]-urea (14):

166 + 75



- A mixture of LXX (Example 2) (3.0 g), CIII (prepared by the procedure of J. W. Labadie *et al*; 1983, J. Org. Chem. 48, 4634) (3.0 g) and
- 5 tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.15 g) in 18 mL toluene was heated to 100 °C for 30 min. Another 0.050 g of catalyst was added. The mixture was heated three hours, cooled to room temperature, diluted with ether and washed with 5% NH₄OH, water, brine, dried (MgSO₄) and the volatiles removed *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography using 1% methanol in dichloromethane as the eluent
 - 10 and concentration of the product-rich fractions *in vacuo* provided CIV. To CIV (2.2 g), and hydrazine (4.9 g) in 50 mL ethanol and 10 mL THF at 0 °C was added dropwise a solution of sodium periodate (8.1 g) in 15 mL water. The mixture was warmed to room temperature, stirred six hours, heated to 40 °C for two hours and diluted with dichloromethane, washed with 1N sodium hydroxide, water, brine and
 - 15 dried (MgSO₄). Removal of the volatiles *in vacuo* provided the saturated olefin. A mixture of this alkane (2.1 g) and tetrabutylammonium fluoride (14.4 mL, 1M in THF) and acetic acid (1.1 g) was stirred overnight, diluted with ethyl acetate and washed with water, brine, and dried (MgSO₄). Removal of the volatiles *in vacuo*, purification of the residue by flash chromatography using 33% hexanes in ethyl
 - 20 acetate as the eluent and concentration of the product-rich fractions *in vacuo* provided the alcohol. To a solution of this alcohol (0.60 g) in acetonitrile at 0 °C was added triphenylphosphine (0.52 g) then carbon tetrabromide (0.65 g). The mixture was

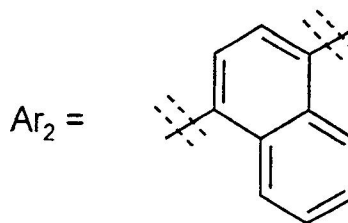
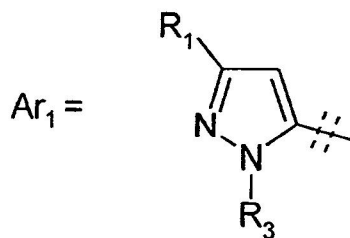
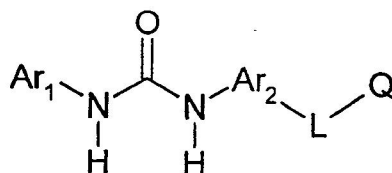
167 176

stirred at room temperature for two days and the volatiles removed *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography using 33% ethyl acetate in hexanes as the eluent and concentration of the product-rich fractions *in vacuo* provided CV. A mixture of CV (0.23 g), morpholine (0.039 g), KI (0.073 g) and
 5 DIPEA (0.1 mL) in DMF (3 mL) was stirred 6 hours at room temperature and diluted with ether and water. The organic layer was washed with brine and dried (MgSO₄). Removal of the volatiles *in vacuo* provided a residue which was purified by flash chromatography using ethyl acetate as the eluent. Concentration *in vacuo* of the product-rich fractions provided 14 which was recrystallized from hexanes and ethyl
 10 acetate, m.p. 147-149 °C.

Table 1 illustrates additional compounds of the invention, which were prepared by methods analogous to those described above.

15

TABLE 1



20

60415400-011999

BOOKS

Ex. No.	R ₁	R ₃	Q-L-	m.p. °C
15	<i>t</i> -Bu	2-ClPyridin-5-yl	2-(morpholin-4-yl)ethoxy	123-125
16	<i>t</i> -Bu	4-MePhenyl	2-(imidazol-1-yl)ethoxy	201-202
17	<i>t</i> -Bu	2-MeOPyridin-5-yl	2-(morpholin-4-yl)ethoxy	108-110
18	<i>t</i> -Bu	Pyridin-3-yl	2-(morpholin-4-yl)ethoxy	191-192
19	<i>t</i> -Bu	4-ClPhenyl	2-(morpholin-4-yl)ethoxy	116-118
20	<i>t</i> -Bu	4-MePhenyl	pyridin-3-ylmethylamino	137-140
21	<i>t</i> -Bu	4-MePhenyl	morpholin-4-ylmethyl	174
22	<i>t</i> -Bu	4-MePhenyl	2-(pyridin-4-yl)ethoxy	187-190
23	<i>t</i> -Bu	4-MePhenyl	3-(pyridin-3-yl)- <i>n</i> -propoxy	162-163
24	<i>t</i> -Bu	4-MePhenyl	Morpholine-4-carbonyloxyethoxy	176-177
25	<i>t</i> -Bu	4-MePhenyl	2-(morpholin-4-yl)ethoxy (Ar ₂ = 3-methylnaph-1-yl)	176-177
26	<i>t</i> -Bu	4-MePhenyl	2-(pyridin-4-yl)ethyl	117-120
27	<i>t</i> -Bu	Methyl	2-(morpholin-4-yl)ethoxy	201-202
28	<i>t</i> -Bu	4-MePhenyl	2-(thiomorpholin-4-yl)ethoxy	122-124
29	<i>t</i> -Bu	4-MePhenyl	2-(piperazin-1-yl)ethoxy	190

169 ~~178~~

30	<i>t</i> -Bu	4-MePhenyl	2-(morpholin-4-yl)- <i>n</i> -propoxy	110-111
31	<i>t</i> -Bu	4-MePhenyl	2-(4-tetrahydropyran-4-yl)ethoxy	174-175
32	<i>t</i> -Bu	4-MePhenyl	3-(morpholin-4-yl)propyn-1-yl	120-121
33	<i>t</i> -Bu	4-MePhenyl	3-(piperidin-1-yl)propyn-1-yl	109-112
34	<i>t</i> -Bu	4-MePhenyl	4-[4-(tetrahydropyran-2-yloxy)but-1-ynyl]	180-181
35	<i>t</i> -Bu	4-MePhenyl	2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy	183-184
36	<i>t</i> -Bu	4-MePhenyl	(pyridine-4-carbonyl)amino	>250
37	<i>i</i> -Pr	Phenyl	2-(morpholin-4-yl)ethyl	177-178
38	CF ₃ CH ₂	4-MePhenyl	2-(morpholin-4-yl)ethyl	176-178
39	3-tetrahydro- pyranyl	Phenyl	2-(morpholin-4-yl)ethyl	155-156
40	cyclohexyl	Phenyl	2-(morpholin-4-yl)ethyl	191-192
41	<i>t</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	2-(morpholin-4-yl)ethyl	81-83
42	<i>t</i> -Bu	Benzyl	2-(morpholin-4-yl)ethyl	180-181
43	<i>t</i> -Bu	4-Me-3-morpholin- 4-ylmethylphenyl	2-(morpholin-4-yl)ethyl	oil

170179

44	<i>t</i> -Bu	4-Me-3-C(O)NH ₂ - phenyl	2-(morpholin-4-yl)ethyl	oil
45	<i>t</i> -Bu	4-Me-3-Me ₂ NCH ₂ - phenyl	2-(morpholin-4-yl)ethyl	oil

5

ASSESSMENT OF BIOLOGICAL PROPERTIES

Inhibition of TNF Production in THP Cells

10

The inhibition of cytokine production resulting from inhibition of p38 MAP kinase can be observed by measuring inhibition of TNF α in lipopolysaccharide stimulated THP cells. All cells and reagents were diluted in RPMI 1640 with phenol red and L-glutamine, supplemented with additional L-glutamine (total: 4 mM), penicillin and streptomycin (50 units/ml each) and fetal bovine serum (FBS, 3%) (GIBCO, all conc. final). Assay was performed under sterile conditions; only test compound preparation was nonsterile. Initial stock solutions were made in DMSO followed by dilution into RPMI 1640 2-fold higher than the desired final assay concentration.

15

Confluent THP.1 cells (2×10^6 cells/ml, final conc.; American Type Culture

20

Company, Rockville, MD) were added to 96 well polypropylene round bottomed culture plates (Costar 3790; sterile) containing 125 μ l test compound (2 fold

171/80

concentrated) or DMSO vehicle (controls, blanks). DMSO concentration did not exceed 0.2% final. Cell mixture was allowed to preincubate for 30 min, 37°C, 5% CO₂ prior to stimulation with lipopolysaccharide (LPS; 1 µg/ml final; Siga L-2630, from E.coli serotype 0111.B4; stored as 1 mg/ml stock in endotoxin screened distilled H₂O at -80°C). Blanks (unstimulated) received H₂O vehicle; final incubation volume was 250 µl. Overnight incubation (18 - 24 hr) proceeded as described above. Assay was terminated by centrifuging plates 5 min, room temperature, 1600 rpm (400 x g); supernatants were transferred to clean 96 well plates and stored -80°C until analyzed for human TNFα by a commercially available ELISA kit (Biosource #KHC3015, Camarillo, CA). Data was analyzed by non-linear regression (Hill equation) to generate a dose response curve using SAS Software System (SAS institute, Inc., Cary, NC). The calculated IC₅₀ value is the concentration of the test compound that caused a 50% decrease in the maximal TNFα production.

Representative compounds from the synthetic examples above and Table 1 were evaluated and all had IC₅₀ < 10 µM in this assay.

Inhibition of P38 MAP Kinase

Inhibition of p38 MAP kinase activity can be measured in the following assay which measures a test compound's ability to inhibit the phosphorylation of a substrate (myelin basic protein) by recombinant p38 enzyme. p38 MAP kinase activity was determined using standard published procedures. Briefly, reactions were run in 96-well plates with p38 kinase buffer: 50 mM HEPES, 25 mM magnesium chloride, 5 mM manganese chloride, 50 mM potassium chloride, 0.1 % Triton X-100 and 100 mM sodium orthovanadate. In addition, each assay includes 7 uM ATP containing 0.2 uC ³³P-γ-ATP, 1 mg/mL myelin basic protein and 50 ng of recombinant p38 enzyme. The preparation of p38 is described elsewhere (Pav et al., 1997, Protein Sci. 6, 242-245). Compound to be tested and p38 are preincubated for 10 minutes at 30°C followed by addition of ATP and myelin basic protein to start the reaction. The

172 ~~181~~

1911 1912 1913 1914 1915 1916 1917 1918 1919 1920 1921 1922 1923 1924 1925 1926 1927 1928 1929 1930 1931 1932 1933 1934 1935 1936 1937 1938 1939 1940 1941 1942 1943 1944 1945 1946 1947 1948 1949 1950 1951 1952 1953 1954 1955 1956 1957 1958 1959 1960 1961 1962 1963 1964 1965 1966 1967 1968 1969 1970 1971 1972 1973 1974 1975 1976 1977 1978 1979 1980 1981 1982 1983 1984 1985 1986 1987 1988 1989 1990 1991 1992 1993 1994 1995 1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020 2021 2022 2023 2024 2025 2026 2027 2028 2029 2030 2031 2032 2033 2034 2035 2036 2037 2038 2039 2040 2041 2042 2043 2044 2045 2046 2047 2048 2049 2050 2051 2052 2053 2054 2055 2056 2057 2058 2059 2060 2061 2062 2063 2064 2065 2066 2067 2068 2069 2070 2071 2072 2073 2074 2075 2076 2077 2078 2079 2080 2081 2082 2083 2084 2085 2086 2087 2088 2089 2090 2091 2092 2093 2094 2095 2096 2097 2098 2099 2100 2101 2102 2103 2104 2105 2106 2107 2108 2109 2110 2111 2112 2113 2114 2115 2116 2117 2118 2119 2120 2121 2122 2123 2124 2125 2126 2127 2128 2129 2130 2131 2132 2133 2134 2135 2136 2137 2138 2139 2140 2141 2142 2143 2144 2145 2146 2147 2148 2149 2150 2151 2152 2153 2154 2155 2156 2157 2158 2159 2160 2161 2162 2163 2164 2165 2166 2167 2168 2169 2170 2171 2172 2173 2174 2175 2176 2177 2178 2179 2180 2181 2182 2183 2184 2185 2186 2187 2188 2189 2190 2191 2192 2193 2194 2195 2196 2197 2198 2199 2200 2201 2202 2203 2204 2205 2206 2207 2208 2209 2210 2211 2212 2213 2214 2215 2216 2217 2218 2219 2220 2221 2222 2223 2224 2225 2226 2227 2228 2229 2230 2231 2232 2233 2234 2235 2236 2237 2238 2239 2240 2241 2242 2243 2244 2245 2246 2247 2248 2249 2250 2251 2252 2253 2254 2255 2256 2257 2258 2259 2260 2261 2262 2263 2264 2265 2266 2267 2268 2269 2270 2271 2272 2273 2274 2275 2276 2277 2278 2279 2280 2281 2282 2283 2284 2285 2286 2287 2288 2289 2290 2291 2292 2293 2294 2295 2296 2297 2298 2299 2300 2301 2302 2303 2304 2305 2306 2307 2308 2309 2310 2311 2312 2313 2314 2315 2316 2317 2318 2319 2320 2321 2322 2323 2324 2325 2326 2327 2328 2329 2330 2331 2332 2333 2334 2335 2336 2337 2338 2339 2340 2341 2342 2343 2344 2345 2346 2347 2348 2349 2350 2351 2352 2353 2354 2355 2356 2357 2358 2359 2360 2361 2362 2363 2364 2365 2366 2367 2368 2369 2370 2371 2372 2373 2374 2375 2376 2377 2378 2379 2380 2381 2382 2383 2384 2385 2386 2387 2388 2389 2390 2391 2392 2393 2394 2395 2396 2397 2398 2399 2400 2401 2402 2403 2404 2405 2406 2407 2408 2409 2410 2411 2412 2413 2414 2415 2416 2417 2418 2419 2420 2421 2422 2423 2424 2425 2426 2427 2428 2429 2430 2431 2432 2433 2434 2435 2436 2437 2438 2439 2440 2441 2442 2443 2444 2445 2446 2447 2448 2449 2450 2451 2452 2453 2454 2455 2456 2457 2458 2459 2460 2461 2462 2463 2464 2465 2466 2467 2468 2469 2470 2471 2472 2473 2474 2475 2476 2477 2478 2479 2480 2481 2482 2483 2484 2485 2486 2487 2488 2489 2490 2491 2492 2493 2494 2495 2496 2497 2498 2499 2500 2501 2502 2503 2504 2505 2506 2507 2508 2509 2510 2511 2512 2513 2514 2515 2516 2517 2518 2519 2520 2521 2522 2523 2524 2525 2526 2527 2528 2529 2530 2531 2532 2533 2534 2535 2536 2537 2538 2539 2540 2541 2542 2543 2544 2545 2546 2547 2548 2549 2550 2551 2552 2553 2554 2555 2556 2557 2558 2559 2560 2561 2562 2563 2564 2565 2566 2567 2568 2569 2570 2571 2572 2573 2574 2575 2576 2577 2578 2579 2580 2581 2582 2583 2584 2585 2586 2587 2588 2589 2590 2591 2592 2593 2594 2595 2596 2597 2598 2599 2600 2601 2602 2603 2604 2605 2606 2607 2608 2609 2610 2611 2612 2613 2614 2615 2616 2617 2618 2619 2620 2621 2622 2623 2624 2625 2626 2627 2628 2629 2630 2631 2632 2633 2634 2635 2636 2637 2638 2639 2640 2641 2642 2643 2644 2645 2646 2647 2648 2649 2650 2651 2652 2653 2654 2655 2656 2657 2658 2659 2660 2661 2662 2663 2664 2665 2666 2667 2668 2669 2670 2671 2672 2673 2674 2675 2676 2677 2678 2679 2680 2681 2682 2683 2684 2685 2686 2687 2688 2689 2690 2691 2692 2693 2694 2695 2696 2697 2698 2699 2700 2701 2702 2703 2704 2705 2706 2707 2708 2709 2710 2711 2712 2713 2714 2715 2716 2717 2718 2719 2720 2721 2722 2723 2724 2725 2726 2727 2728 2

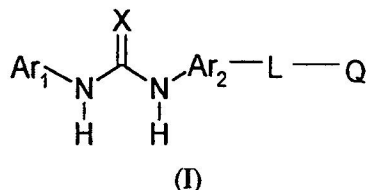
- ### Inhibition of other cytokines

- 74-

173 182

What is Claimed is:

1. A Compound of the formula (I):



Ar₁ is a heterocyclic group selected from the group consisting of pyrrole, pyrrolidine, pyrazole, imidazole, oxazole, thiazole, furan, and thiophene; and wherein Ar₁ may be substituted by one or more R₁, R₂ or R₃;

Ar₂ is:

phenyl, naphthyl, quinoline, isoquinoline, tetrahydronaphthyl, tetrahydroquinoline, tetrahydroisoquinoline, benzimidazole, benzofuran, indanyl, indenyl and indole each being optionally substituted with one to three R₂ groups;

L is a C₁₋₁₀ saturated or unsaturated branched or unbranched carbon chain;

wherein one or more methylene groups are optionally independently replaced by O, N or S; and

wherein said linking group is optionally substituted with 0-2 oxo groups and one or more C₁₋₄ branched or unbranched alkyl which may be substituted by one or more halogen atoms;

Q is selected from the group consisting of:

566TF0 0043TF03

- a) phenyl, naphthyl, pyridine, pyrimidine, pyridazine, imidazole, benzimidazole, furan, thiophene, pyran, naphthyridine, oxazo[4,5-*b*]pyridine and imidazo[4,5-*b*]pyridine, which are optionally substituted with one to three groups consisting of halogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy, mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino, C₁₋₆ alkyl-S(O)_m and phenylamino wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two groups consisting of halogen, C₁₋₆ alkyl and C₁₋₆ alkoxy;
- b) tetrahydropyran, tetrahydrofuran, 1,3-dioxolanone, 1,3-dioxanone, 1,4-dioxane, morpholine, thiomorpholine, thiomorpholine sulfoxide, thiomorpholine sulfone, piperidine, piperidinone, tetrahydropyrimidone, cyclohexanone, cyclohexanol, pentamethylene sulfide, pentamethylene sulfoxide, pentamethylene sulfone, tetramethylene sulfide, tetramethylene sulfoxide and tetramethylene sulfone which are optionally substituted with one to three groups consisting of C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy, mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino-C₁₋₃ alkyl, phenylamino-C₁₋₃ alkyl and C₁₋₃ alkoxy-C₁₋₃ alkyl;
- c) C₁₋₆ alkoxy, secondary or tertiary amine wherein the amino nitrogen is covalently bonded to groups selected from the group consisting of C₁₋₃ alkyl and C₁₋₅ alkoxyalkyl and phenyl, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two groups consisting of halogen, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy or mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino, C₁₋₆ alkyl-S(O)_n, phenyl-S(O)_n, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two groups consisting of halogen, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy or mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino;

R₁ is selected from the group consisting of:

- a) C₃₋₁₀ branched or unbranched alkyl, which may optionally be partially or fully halogenated, and optionally substituted with one to three phenyl, naphthyl or heterocyclic groups selected from the group consisting of pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, isoxazolyl and isothiazolyl; each such phenyl, naphthyl or heterocycle, selected from the group

175 184

hereinabove described, being substituted with 0 to 5 groups selected from the group consisting of halogen, C_{1-6} branched or unbranched alkyl which is optionally partially or fully halogenated, C_{3-8} cycloalkyl, C_{5-8} cycloalkenyl, hydroxy, cyano, C_{1-3} alkyloxy which is optionally partially or fully halogenated, $NH_2C(O)$ and $di(C_{1-3})alkylaminocarbonyl$;

b) C_{3-7} cycloalkyl selected from the group consisting of cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, cycloheptanyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl and bicycloheptanyl, which may optionally be partially or fully halogenated and which may optionally be substituted with one to three C_{1-3} alkyl groups, or an analog of such cycloalkyl group wherein one to three ring methylene groups are replaced by groups independently selected from O, S, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ and NH;

c) C_{3-10} branched alkenyl which may optionally be partially or fully halogenated, and which optionally be substituted with one to three C_{1-5} branched or unbranched alkyl, phenyl, naphthyl or heterocyclic groups, with each such heterocyclic group being independently selected from the group consisting of pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, isoxazolyl and isothiazolyl, and each such phenyl, naphthyl or heterocyclic group being substituted with 0 to 5 groups selected from halogen, C_{1-6} branched or unbranched alkyl which is optionally partially or fully halogenated, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, cycloheptanyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl and bicycloheptanyl, hydroxy, cyano, C_{1-3} alkyloxy which is optionally partially or fully halogenated, $NH_2C(O)$, mono- or $di(C_{1-3})alkylaminocarbonyl$;

d) C_{5-7} cycloalkenyl, selected from the group consisting of cyclopentenyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, cycloheptenyl, cycloheptadienyl, bicyclohexenyl and bicycloheptenyl, wherein such cycloalkenyl group may optionally be substituted with one to three C_{1-3} alkyl groups;

e) cyano; and,

f) methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl and propoxycarbonyl;

00416400 04000

176 ~~185~~

SECRET

0-7-60

0-7-60

177 186

505770-0049103

mono- or di-(C₁₋₃)alkylamino-C₁₋₅ alkyl, amino-S(O)₂, di-(C₁₋₃)alkylamino-S(O)₂, R₁₂-C₁₋₅ alkyl, R₁₃-C₁₋₅ alkoxy, R₁₄-C(O)-C₁₋₅ alkyl, R₁₅-C₁₋₅ alkyl(R₁₆)N;

- b) a fused aryl selected from the group consisting of benzocyclobutanyl, indanyl, indenyl, dihydronaphthyl, tetrahydronaphthyl, benzocycloheptanyl and benzocycloheptenyl, or a fused heterocyclyl selected from cyclopentenopyridine, cyclohexanopyridine, cyclopentanopyrimidine, cyclohexanopyrimidine, cyclopentanopyrazine, cyclohexanopyrazine, cyclopentanopyridazine, cyclohexanopyridazine, cyclopentanoquinoline, cyclohexanoquinoline, cyclopentanoisoquinoline, cyclohexanoisoquinoline, cyclopentanoindole, cyclohexanoindole, cyclopentanobenzimidazole, cyclohexanobenzimidazole, cyclopentanobenzoxazole, cyclohexanobenzoxazole, cyclopentanoimidazole, cyclohexanoimidazole, cyclopentanothiophene and cyclohexanothiophene; wherein the fused aryl or fused heterocyclyl ring is substituted with 0 to 3 groups independently selected from phenyl, naphthyl and heterocyclyl selected from the group consisting of pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, isoxazolyl, and isothiazolyl, C₁₋₆ branched or unbranched alkyl which is optionally partially or fully halogenated, halo, cyano, C₁₋₃ alkyloxy which is optionally partially or fully halogenated, phenyloxy, naphthyloxy, heterocycliloxy wherein the heterocyclyl moiety is selected from the group hereinabove described, nitro, amino, mono- or di-(C₁₋₃)alkylamino, phenylamino, naphthylamino, heterocyclylamino wherein the heterocyclyl moiety is selected from the group hereinabove described, NH₂C(O), a mono- or di-(C₁₋₃)alkyl aminocarbonyl, C₁₋₄ alkyl-OC(O), C₁₋₅ alkyl-C(O)-C₁₋₄ branched or unbranched alkyl, an amino-C₁₋₅ alkyl, mono- or di-(C₁₋₃)alkylamino-C₁₋₅ alkyl, R₁₇-C₁₋₅ alkyl, R₁₈-C₁₋₅ alkoxy, R₁₉-C(O)-C₁₋₅ alkyl, and R₂₀-C₁₋₅ alkyl(R₂₁)N;
- c) cycloalkyl selected from the group consisting of cyclopentanyl, cyclohexanyl, cycloheptanyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl and bicycloheptanyl, which the cycloalkyl may optionally be partially or fully halogenated and which may optionally be substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups;

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

179 188

physiologically acceptable acids or salts thereof.

2. A compound according to claim 1 wherein Ar₂ is naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl or indenyl.
3. A compound according to claim 2 wherein Ar₂ is naphthyl.
4. A compound according to claim 3 wherein:
Ar₁ is thiophene or pyrazole;
Ar₂ is 1-naphthyl;
L is C₁₋₆ saturated or unsaturated branched or unbranched carbon chain
wherein
one or more methylene groups are optionally independently replaced
by O,N or S; and
wherein said linking group is optionally substituted with 0-2 oxo groups and one or
more C₁₋₄ branched or unbranched alkyl which may be substituted by one or more
halogen atoms;
R₁ is C₁₋₄alkyl branched or unbranched, cyclopropyl or cyclohexyl which
may optionally be partially or fully halogenated and which may optionally be
substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups;
R₃ is C₁₋₄alkyl branched or unbranched, cyclopropyl, phenyl, pyridinyl each
being optionally substituted as described in claim 1, alkoxycarbonylalkyl; C₁₋₆alkyl
branched or unbranched; cyclopropyl or cyclopentyl optionally substituted as
described in claim 1.
5. A compound according to claim 4 wherein Ar₁ is pyrazole.

160 189

6. A compound according to claim 5 wherein L is C₁₋₅ saturated carbon chain wherein one or more methylene groups are optionally independently replaced by O, N or S; wherein said linking group is optionally substituted with 0-2 oxo groups and one or more C₁₋₄ branched or unbranched alkyl which may be substituted by one or more halogen atoms; and X = O.

7. A compound according to claim 6 wherein L is propoxy, ethoxy or methoxy each being optionally substituted as in claim 6.

8. A compound according to claim 7 wherein L is ethoxy optionally substituted as described above.

9. A compound according to claim 6 wherein L is methyl or propyl each being optionally substituted as in claim 6.

10. A compound according to claim 6 wherein L is C₃₋₅ acetylene optionally substituted as in claim 6.

11. A compound according to claim 6 wherein L is methylamino optionally substituted as in claim 6.

12. A compound selected from the group consisting of:

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(*cis*-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

00116400:011909

181 190

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(*trans*-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(2-(methoxymethyl)morpholin-4-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(morpholin-4-yl)-2-oxoethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(morpholin-4-yl)-2-methylethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(morpholin-4-yl)-1-methylethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-thiomorpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(1-oxothiomorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-3-methylnaphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(morpholin-4-yl-carbonyloxy)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(tetrahydropyran-4-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(1-oxo-tetrahydrothiophen-3-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-morpholin-4-yl-propyl)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(morpholin-4-yl-methyl)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-pyridin-4-yl-ethyl)naphthalen-1-yl]-urea;

SECRET OCT 19 1964

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(morpholin-4-yl)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)butyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(piperidin-1-yl)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-methoxymethylmorpholin-4-yl)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(pyridin-4-yl-methoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-pyridin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea:

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-pyridin-4-yl-propoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-imidazol-1-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(pyridin-4-yl-methylamino)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*iso*-Propyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-cyclohexyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-(2,2,2-trifluoroethyl)-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

1-[5-*tert*-butyl-2-(2-methylpyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-pyridin-4-ylethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

184 193

1-[5-*tert*-butyl-2-(2-methylpyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(*trans*-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*tert*-butyl-2-(2-methylpyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-morpholin-4-yl-propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea and

physiologically acceptable acids or salts thereof.

13. A compound according to claim 12 wherein the compound is :

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(1-oxothiomorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*tert*-butyl-2-(2-methylpyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-pyridin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-*tert*-butyl-2-(2-methoxypyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea or

1-[5-*tert*-butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea.

14. A method of treating an inflammatory disease which comprises administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound according to claim 1.

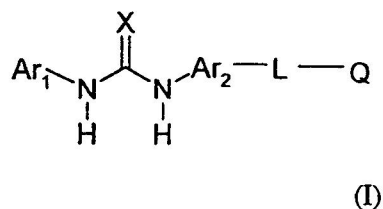
15. The method according to claim 14 wherein the inflammatory disease is selected from the groups consisting of rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, Guillain-Barre syndrome, Crohn's disease, ulcerative colitis, psoriasis, graft versus host disease, systemic lupus erythematosus and insulin-dependent diabetes mellitus.

185 / 194

16. A method of treating an autoimmune disease which comprises administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound according to claim 1.

17. The method according to claim 16 wherein the autoimmune disease is selected from the groups consisting of as toxic shock syndrome, osteoarthritis, diabetes and inflammatory bowel diseases.

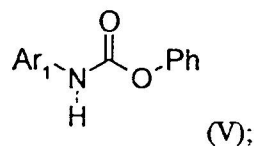
18. A process of making a compound of the formula(I) according to claim 1



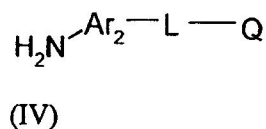
wherein Ar₁, Ar₂, L, Q and X are defined as in claim 1,

comprising:

(a) reacting an aminoheterocycle of the formula (II): Ar₁-NH₂ with phenyl chloroformate to form a carbamate compound of the formula (V):



(b) reacting the carbamate of the formula (V) from step (a) with an arylamine of the formula (IV):



66670 0049403

186
~~195~~

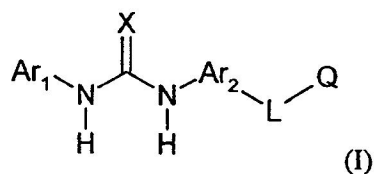
to form a compound of the formula (I).

SECRET

187 196

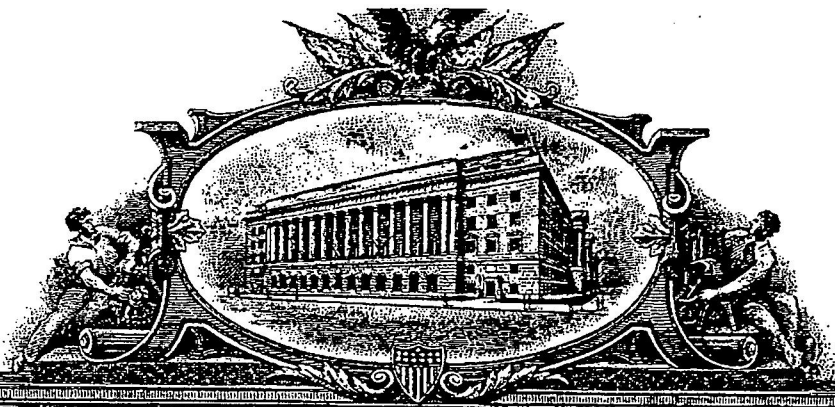
ABSTRACT

Disclosed are novel aromatic heterocyclic compounds of the formula(I) wherein Ar₁, Ar₂, L, Q and X are described herein. The compounds are useful in pharmaceutic compositions for treating diseases or pathological conditions involving inflammation such as chronic inflammatory diseases. Also disclosed are processes of making such compounds.



1
00116400 011000

188/198



LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

A TODO AQUEL A QUIEN CONCIERNA LO PRESENTE
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

22 de Diciembre de 1999

LA PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ADJUNTA A LA MISMA HAY UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA EN LO QUE SIGUE, QUE CUMPLEN LOS REQUISITOS PARA OTORGARLE UNA FECHA DE PRESENTACIÓN BAJO 35 USC 111.

NÚMERO DE SOLICITUD: 60/116.400

FECHA DE PRESENTACIÓN: 19 de Enero de 1999



Por la Autoridad del
COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS

W. MONTGOMERY

Oficial certificador

189. ~~199~~

Nº 9/148PV de expediente	Escribir a maquina un signo más (+) dentro de esta casilla	+
-----------------------------	--	---

TÍTULO DE LA INVENCION (máximo 280 caracteres)
COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS AROMÁTICOS COMO AGENTES ANTIINFLAMATORIOS

ESTADO	Connecticut	COD. POSTAL	06877	PAÍS	EE.UU.
--------	-------------	-------------	-------	------	--------

MÉTODO DE PAGO (marcar uno)

La invención se efectuó mediante una Agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo un Contrato con una Agencia del Gobierno de los Estados Unidos.

☐ Si, el nombre de la Agencia del Gobierno de EE.UU. y el número de contrato con el Gobierno son: _____

19 Enero 1999

Nº de registro: 27,928
(si procede)

Declaración de gravamen por horas: Se estima que este Formulario tarda 2 horas en completarse. El tiempo variará en función de las necesidades del caso particular. Cualquier comentario sobre la cantidad de tiempo que requiera Vd. para completar este Formulario deberá enviarse a la Oficina de División de Asistencia de Calidad y Mejora, Oficina de Patentes y Marcas Registradas, Washington, DC 20231 y a la Oficina de Información y Asuntos Reguladores, Oficina de Gestión y Presupuestos (Proyecto 0651-00XX), Washington, DC 20503. NO ENVIAR TASAS NI FORMULARIOS COMPLETADOS A ESTA DIRECCIÓN. Enviarlos al Jefe de Patentes y Marcas Registradas, Washington, DC 20231.

190 200

Nº de expediente 9/148PV

INVENTORES ADICIONALES (página 2 de 2)

INVENTOR(ES)/SOLICITANTE(S)			
APELLIDO	NOMBRE	INICIAL CENTRAL	RESIDENCIA (CIUDAD Y ESTADO O PAÍS EXTRANJERO)
HICKEY	Eugene	R.	5 Woodbury Drive Danbury, CT 06811
REGAN	John	R.	287 Rockingstone Avenue Larchmont, NY 10538
ZHANG	Lin-Hua		90 Gillotti Road New Fairfield, CT 06812

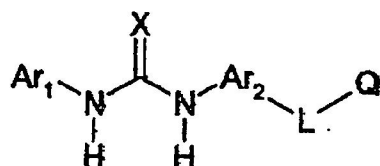
Compuestos heterocíclicos aromáticos como agentes antiinflamatorios

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

5

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

10



(I)

donde Ar₁, Ar₂, X, L y Q se definen más adelante, que inhiben una proteína activada con mitógeno (MAP) quinasa, denominada p38, implicada en los procesos inflamatorios y son por tanto útiles para tratar enfermedades y condiciones patológicas que incluyen inflamación, tales como las enfermedades inflamatorias crónicas. Esta invención se refiere también a procedimientos para preparar estos compuestos y a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

Los niveles elevados de citoquinas proinflamatorias se asocian también con varias enfermedades de autoinmunidad, tales como el síndrome del shock tóxico, artritis reumatoide, osteoartritis, diabetes y enfermedades inflamatorias del intestino (Dinarello, C.A., et al., 1984, Rev. Infect. Disease 6: 51). En estas enfermedades, la elevación

patofisiología observada. Por ejemplo, el tejido sinovial reumatoide llega a ser invadido por las células inflamatorias que dan como resultado la destrucción del cartílago y del hueso (Koch, A.E., et al., 1995, *J. Invest. Med.* 43: 28-38). Un enfoque terapéutico importante y aceptado sobre la intervención potencial de los fármacos en estas enfermedades, es la reducción de las citoquinas proinflamatorias tales como el TNF (referido también a su forma segregada libre de células, denominada $\text{TNF}\alpha$) y la $\text{IL-1}\beta$. Varias terapias anti-citoquinas están actualmente en ensayos clínicos. Se ha demostrado eficacia con un anticuerpo monoclonal dirigido frente al $\text{TNF}\alpha$ en una serie de enfermedades autoinmunes (Heath, P., "CDP571: An Engineered Human IgG4 Anti- $\text{TNF}\alpha$ Antibody" IBC Meeting on Cytokine Antagonists, Philadelphia, PA, April 24-5, 1997). Estas incluyen el tratamiento de la artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (Rankin, E.C.C., et al., 1997, *British J. Rheum.* 35: 334-342 y Stack, W.A., et al., 1997, *Lancet* 349: 521-524). Se cree que el anticuerpo monoclonal funciona uniéndose tanto al $\text{TNF}\alpha$ soluble como al TNF ligado a la membrana.

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

del gen IgG1 y expresada en células eucarióticas (Renzetti, et al., 1997, *Inflamm. Res.* 46: S143).

Se ha implicado a la IL-1 como una molécula efectora inmunológica en un gran número de procesos patológicos. El antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1ra) ha sido examinado en ensayos clínicos en humanos. Se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la artritis reumatoide (Antril, Amgen). En un ensayo clínico de Fase III en humanos, el IL-1ra redujo la tasa de mortalidad en 5 pacientes con el síndrome del shock séptico (Dinarello, 1995, *Nutrition* 11, 492). La osteoartritis es una enfermedad progresiva lenta caracterizada por la destrucción del cartílago articular. La IL-1 se detecta en el fluido sinovial y en la matriz del cartílago de las articulaciones osteoartríticas. Se ha demostrado que los antagonistas de la IL-1 10 disminuyen la degradación de los componentes de la matriz del cartílago en una variedad de modelos experimentales de artritis (Chevalier, 1997, *Biomed Pharmacother.* 51, 58). El óxido nítrico (NO) es un mediador de la homeostasis cardiovascular, de la neurotransmisión y de la función inmune; 15 recientemente se ha demostrado que tiene efectos importantes en la modulación de la renovación ósea. Las citoquinas tales como la IL-1 y el TNF, son potentes estimuladores de la producción de NO. El NO es una importante molécula reguladora de los huesos con efectos sobre las células de las líneas 20 de osteoblastos y osteoclastos (Evans, et al., 1996, *J. Bone Miner Res.* 11, 300). La promoción de la destrucción de las células-beta que lleva a la diabetes mellitus insulino-dependiente, muestra dependencia de la IL-1. Parte de este 25 daño, puede ser mediado a través de otros efectores tales como las prostaglandinas y los trombosanos. La IL-1 puede modificar este proceso controlando el nivel de expresión tanto de la ciclooxygenasa II como de la óxido nítrico-sintetasa inducible (McDaniel et al., 1996, *Proc. Soc. Exp.* 30 *Biol. Med.* 211, 24). Se ha demostrado la elevación de varias citoquinas durante las enfermedades antiinflamatorias activas del intestino (IBD). Se presenta un desequilibrio 35

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

Las citoquinas proinflamatorias tales como el TNF α y la IL-1 β , son también importantes mediadores del shock séptico y de la disfunción cardiopulmonar asociada, del síndrome de distrés respiratorio del adulto (ARDS) y de múltiples insuficiencias orgánicas. El TNF α ha sido implicado también en la caquexia y degradación pulmonar, asociadas con la infección por HIV (Lahdiverta et al., 1988, *Amer. J. Med.*, 85, 289). La obesidad se asocia con un aumento de la incidencia de las infecciones, diabetes y enfermedades cardiovasculares. Se han observado anormalidades en la expresión del TNF α en cada una de las condiciones anteriores (Loffreda, et al., 1998, *FASEB J.* 12, 57). Se ha sugerido que los niveles elevados del TNF α están implicados en otros trastornos relacionados con la comida, tales como la anorexia y bulimia nerviosas. Se han dibujado paralelismos patofisiológicos entre la anorexia nerviosa y la caquexia por cáncer (Holden, et al., 1996, *Med. Hypotheses* 47, 423).

Se ha demostrado que un inhibidor de la producción del $\text{TNF}\alpha$, HU-211, mejorará los resultados de las lesiones cerebrales cerradas en un modelo experimental (Shohami, et al., 1997, *J. Neuroimmunol.* 72, 169). Es conocido que la aterosclerosis
5 tiene un componente inflamatorio y se ha sugerido que las citoquinas tales como la IL-1 y el TNF promocionan la enfermedad. En un modelo animal, se ha demostrado que un antagonista del receptor de la IL-1 inhibe la formación de estrías grasas (Elhage et al., 1998, *Circulation*, 97, 242).

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

Se ha demostrado también que la IL-1 induce la uveitis en ratas, y ésta puede ser inhibida con los bloqueantes de la IL-1. (Xuan et al., 1998, *J. Ocular Pharmacol. and Ther.*, 14, 31). Se ha demostrado que las citoqui-
20 nas, incluyendo la IL-1, el TNF y el GM-CSF (factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos), estimulan la proliferación de los blastos en la leucemia mielógena aguda (Bruserud, 1996, *Leukemia Res.* 20, 65). Se ha demos-
25 trado que la IL-1 es esencial para el desarrollo de la dermatitis de contacto tanto la irritante como la alérgica. La sensibilización epicutánea se puede prevenir por la administración de un anticuerpo monoclonal anti-IL-1, antes de la aplicación epicutánea de un alérgeno (Muller, et al.,
30 1996, *Am. J. Contact. Dermat.* 7, 177). Los datos obtenidos de ratones trastornados con IL-1, indican la implicación crítica de esta citoquina en la fiebre (Kluger et al., 1998, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 25, 141). Una variedad de citoquinas, incluyendo TNF, IL-1, IL-6 e IL-8, inician la
35 reacción de fase aguda, que se traduce en fiebre, malestar, mialgia, dolores de cabeza, hipermetabolismo celular y múltiples respuestas endocrinas y enzimáticas (Beisel, 1995,

Am. J. Clin. Nutr. 62, 813). La producción de estas citoquinas inflamatorias sigue rápidamente a la invasión traumática o patógena del organismo.

Otras citoquinas proinflamatorias han sido correlacionadas con una variedad de estados patológicos. La IL-8 se correlaciona con la afluencia de neutrófilos en los sitios de inflamación o lesión. En consecuencia, IL-8 juega un papel en el síndrome de respuesta respiratoria aguda (ARDS) y en la lesión por reperfusión cerebral (Matsumoto, et al., 1997, *Journal of Leukocyte Biology* 62, 581). Los anticuerpos bloqueantes frente a la IL-8 han demostrado un papel para la IL-8 en la lesión tisular asociada con los neutrófilos en la inflamación aguda (Harada et al., 1996, *Molecular Medicine Today* 2, 482). Los rinovirus desencadenan la producción de diferentes citoquinas proinflamatorias, predominantemente la IL-8, lo que da como resultado enfermedades sintomáticas tales como la rinitis aguda (Winther et al., 1998, *Am. J. Rhinol.* 12, 17).

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

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

et al., 1997, *Development and Comparative Immunol.* 21: 487). Existen in vivo, marcadas diferencias en las citoquinas, tales como los niveles de IL-6, entre los osteoclastos de los huesos normales y de los huesos de pacientes con la enfermedad de Paget (Mills, et al., 1997, *Calcif. Tissue Int.* 61, 16). Se ha demostrado que varias citoquinas están implicadas en la caquexia por cáncer. La severidad de los parámetros clave de la caquexia se puede reducir por tratamiento con anticuerpos anti IL-6 o con antagonistas del receptor de la IL-6 (Strassmann, et al., 1995, *Cytokines Mol. Ther.* 1, 107). Varias enfermedades infecciosas, tales como la gripe, indican que la IL-6 y el IFN alfa son factores claves tanto en la formación de los síntomas como en la defensa del hospedante (Hayden, et al., 1998, *J. Clin. Invest.* 101, 643). La sobreexpresión de la IL-6, ha sido implicada en la patología de varias enfermedades incluyendo el mieloma múltiple, artritis reumatoide, enfermedad de Castleman, psoriasis y osteoporosis posmenopáusica (Simpson, et al., 1997, *Protein. Sci.* 6, 929). Los compuestos que interfieren en la producción de citoquinas incluyendo la IL-6 y el TNF, fueron efectivos para bloquear una anafilaxia cutánea pasiva en los ratones (Scholz et al., 1998, *J. Med. Chem.*, 41, 1050).

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

por un proceso inflamatorio de los pulmones. Las citoquinas implicadas incluyen el GM-CSF, entre otros (Lee, 1998, *J. R. Coll. Physicians Lond.* 32, 56).

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

El desarrollo de diabetes insulino-dependiente (Tipo 1), se puede correlacionar con la acumulación de células T que producen IFN γ , en las células de los islotes pancreáticos (Ablumunits, et al., 1998, *J. Autoimmun.* 11, 73). El IFN γ junto con el TNF, la IL-2 y la IL-6, lleva a la activación de la mayor parte de las células T periféricas antes del desarrollo de lesiones en el sistema nervioso central en enfermedades tales como la esclerosis múltiple (MS) y el complejo de demencia del SIDA (Martino et al., 1998, *Ann. Neurol.* 43, 340). Las lesiones ateroscleróticas dan como resultado la enfermedad arterial que puede llevar a infarto cardiaco y cerebral. Muchas células inmunes activadas están presentes en estas lesiones, principalmente las células T y los macrófagos. Estas células producen grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias tales como TNF, IL-1 e IFN γ . Se cree que estas citoquinas están implicadas en promocionar la apoptosis o muerte celular programada de las células musculares lisas que rodean a los vasos, dando como resultado lesiones ateroscleróticas (Geng, 1997, *Heart Vessels Suppl.* 12, 76). Los sujetos alérgicos producen mRNA específico del IFN γ después del enfrentamiento con veneno de *Vespula* (Bonay, et al., 1997, *Clin. Exp. Immunol.* 109, 342). Se ha demostrado que la expresión de varias citoquinas, incluyendo

IFN γ , aumenta después de una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado, lo que indica un papel del IFN γ en la dermatitis atópica (Szepietowski, et al., 1997, *Br. J. Dermatol.* 137, 195). Se realizaron estudios histopatológicos e inmunohistológicos en casos de malaria cerebral fatal. Se observó la evidencia de IFN γ elevado, entre otras citoquinas, lo que indica un papel en esta enfermedad (Udomsangpetch et al., 1997, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 57, 501). Se ha establecido la importancia de especies de radicales libres en la patogénesis de diferentes enfermedades infecciosas. La ruta de síntesis del óxido nítrico se activa en respuesta a la infección con ciertos virus, por medio de la inducción de citoquinas proinflamatorias tales como el IFN γ (Akaike, et al., 1998, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 217, 64). Los pacientes infectados crónicamente con el virus de la hepatitis B (HBV) pueden desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular. La expresión del gen viral y su replicación en ratones transgénicos con HBV, se puede suprimir con un mecanismo post-transcripcional mediado por IFN γ , TNF y IL-2 (Chisari, et al., 1995, *Springer Semin. Immunopathol.* 17, 261). El IFN γ puede inhibir selectivamente la resorción ósea inducida por citoquinas. Parece que hace esto, por la intermediación del óxido nítrico (NO) que es una importante molécula reguladora de la renovación ósea. El NO puede estar implicado como un mediador de la enfermedad ósea para enfermedades tales como: artritis reumatoide, osteolisis asociada a tumores, y osteoporosis posmenopáusica (Evans, et al., 1996, *J. Bone Miner. Res.* 11, 300). Los estudios con ratones con deficiencia genética han demostrado que la producción del IFN γ dependiente de la IL-12, es crítica para el control del crecimiento precoz de los parásitos. Aunque este proceso es independiente del óxido nítrico, el control de la infección crónica parece que es dependiente del NO (Alexander et al., 1997, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 352, 1355). El NO es un importante vasodilatador y existe evidencia convincente de su papel en el shock cardiovascular (Kilbourn, et al., 1997, *Dis. Mon.* 43, 277). Se requiere el

IFN γ para la progresión de la inflamación crónica intestinal en enfermedades tales como la enfermedad de Crohn y las enfermedades inflamatorias del intestino (IBD), presumiblemente por la intermediación de los linfocitos CD4+ probablemente del fenotipo TH1 (Sartor 1996, *Aliment. Pharmacol. Ther.* 10 Suppl. 2, 43). Un nivel elevado de IgE sérica se asocia con diferentes enfermedades atópicas tales como el asma bronquial y la dermatitis atópica. El nivel del IFN γ se correlacionó negativamente con la IgE sérica lo que sugiere un papel del IFN γ en los pacientes atópicos (Teramoto et al., 1998, *Clin. Exp. Allergy* 28, 74).

La enzima denominada p38 es una proteína activada con mitógeno (MAP) quinasa que juega un papel en la cascada de transducción de señales que conduce a la producción de citoquinas proinflamatorias. p38 (también denominada quinasa reactivante, MAP quinasa p38 o proteína de unión de supresión de citoquina, CSBP) está también implicada en la respuesta de una diversidad de sistemas celulares a diversos estímulos. Estos incluyen el crecimiento de levadura recombinante en alta concentración de sales (Kumar, S., et al., 1995, *J. Biol. Chem.* 270: 29043-29046), la fosforilación de proteína de choque térmico, HSP27, en células PC12 de rata tratadas con arsenito (Cuenda, A., et al., 1995, *FEBS Lett.* 364: 229-233) y la agregación de plaquetas humanas estimuladas (Saklatvala, J., et al., 1996, *J. Biol. Chem.* 271: 6586-6589).

Se ha descrito una clase de inhibidores específicos para p38 (Lee, J.C., et al., 1994, *Nature* 372: 739-746). Estos compuestos exhiben potentes propiedades antiinflamatorias. Conducen a la inhibición de citoquinas proinflamatorias tales como TNF α e IL-1 β en una diversidad de sistemas, tanto celulares como *in vivo*. Como consecuencia, estos compuestos han sido denominados Fármacos antiinflamatorios Supresores de Citoquina o CSAIDs. Se ha encontrado una fuerte correlación entre la interacción del compuesto con p38 y la inhibición de la citoquina proinflamatoria, IL-1 β , procedente de monocitos estimulados (Lee, et al., 1994).

211
201

Los CSAIDs han mostrado eficacia en un cierto número de modelos de inflamación en animales y en ensayos clínicos con seres humanos. Estos incluyen el modelo inducido por colágeno en ratones, el modelo de artritis inducida por adyuvante en ratas y el modelo murínico de choque inducido por endoxina (Badger, A.M., et al., 1996, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 279: 1453-1461). La inhibición de la liberación de $\text{TNF}\alpha$, tanto de seres humanos como de ratones, se observó también a partir de las cavidades peritoneales de ratones tratados con monocitos humanos y estimulados con lipopolisacáridos (LPS) (Griswold, D.E., et al., 1996, *J. Immunol. Methods* 195: 1-5). Publicaciones de patente recientes describen la sugerencia de que un análogo de CSAID, bindarit, podría ser útil en el tratamiento de pacientes que padecen lupus eritematoso sistémico (documentos WO 9716185, 970509). Bindarit muestra también una potente actividad en la segunda fase de la artritis inducida por adyuvante (Guglielmotto, A., et al., 1993, *Biochem. Mol. Biol. Internat.* 29: 746-756).

Existe un potencial terapéutico para CSAIDs en la modulación de otras enfermedades. Los CSAIDs demostraron eficacia en un modelo de ojo de rata cauterizado en el que la neovascularización se determinó por formación de imágenes de la córnea, indicando un potencial terapéutico para la angiogénesis (Haynes, W.L., et al., 1992, *Exp. Eye Res.* 55: 189-191). La eficacia se ha demostrado en un modelo de rata de la resorción de los huesos, indicando una terapia potencial para diversos trastornos de remodelación de los huesos tal como osteoporosis (Votta, B.J. y Bertolini, D.R., 1994, *Bone* 15: 533-538). Citoquinas proinflamatorias tales como $\text{TNF}\alpha$ e $\text{IL-1}\beta$ son importantes mediadores del shock séptico y la disfunción cardiopulmonar asociada, síndrome de distrés respiratorio del adulto (ARDS) y de múltiples insuficiencias orgánicas. Los CSAIDs mejoraban significativamente la depresión cardíaca, la hipertensión pulmonar, la broncoconstricción y la hipoxia inducida por la administración de LPS en un modelo porcino de endotoxemia (Triplett.

202 212

E.A., et al., 1996, *Shock* 6: 357-364).

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

Ninguno de los inhibidores de p38 reseñados hasta la fecha ha pasado a ser todavía un producto terapéutico aprobado. Existe por tanto una necesidad de nuevos inhibidores de p38 con perfiles de eficacia, farmacocinéticos y de
10 seguridad optimizados. Aquí, los autores de la invención describen una nueva clase de inhibidores de p38.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

El trabajo citado antes, apoya el principio de
15 que la inhibición de p38 y la subsiguiente supresión de la producción de citoquinas será beneficiosa en el tratamiento de diferentes estados patológicos.

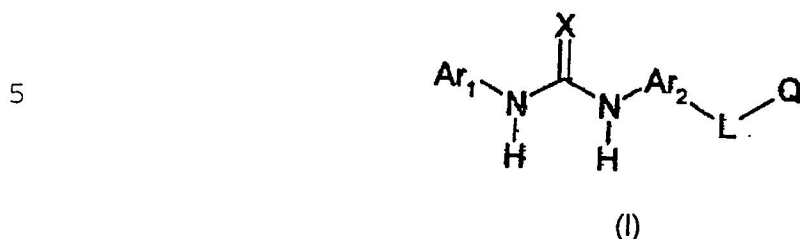
Es por tanto un objetivo de la invención, proporcionar nuevos compuestos que inhiben la liberación de
20 citoquinas inflamatorias, tales como la interleuquina-1 y el factor de la necrosis tumoral, en virtud de inhibir la proteína quinasa Ser/Thr activada por mitógeno denominada p38.

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

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

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)
35



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

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

L, un grupo de enlace, es: una cadena carbonada C₁₋₁₀, saturada o insaturada, ramificada o sin ramificar; donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados de forma independiente, con O, N o S; y donde dicho grupo de enlace está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos oxo y uno o más alquilos C₁₋₄, ramificados o sin ramificar que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

Q se selecciona del grupo constituido por:

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

b) tetrahidropirano, tetrahydrofurano, 1,3-dioxolanona, 1,3-dioxanona, 1,4-dioxano, morfolina, tiomor-

- folina, tiomorfolin-sulfóxido, tiomorfolin-sulfona, piperidina, piperidinona, tetrahidropirimidona, ciclohexanona, ciclohexanol, sulfuro de pentametileno, pentameten-sulfóxido, pentameten-sulfona, sulfuro de tetrametileno, 5 tetrameten-sulfóxido y tetrameten-sulfona que están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos constituidos por alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxí, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino-alquilo C_{1-3} , fenilamino-alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-3} ;
- 10 c) alcoxi C_{1-6} , amina secundaria o terciaria en la que el nitrógeno del grupo amino está unido covalentemente a grupos seleccionados del grupo constituido por alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-5} -alquilo y fenilo donde el anillo fenílico está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos constituidos 15 por halógeno, alcoxi C_{1-6} , hidroxí, o mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, alquil C_{1-6} -S(O)_r, fenil-S(O)_t, donde el anillo fenílico está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos constituidos por halógeno, alcoxi C_{1-6} , hidroxí, o mono- o di-(alquil C_{1-3})amino;
- 20 R_1 se selecciona del grupo constituido por:
- (a) alquilo C_{3-10} ramificado o sin ramificar, que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres fenilo, naftilo o grupos heterocíclicos seleccionados del grupo constituido 25 por piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo; estando sustituido cada uno de tales fenilo, naftilo o heterociclo seleccionados del grupo descrito antes, con 0 a 5 grupos seleccionados del grupo 30 constituido por halógeno, alquilo C_{1-6} ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{5-8} , hidroxí, ciano, alcoxi C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$ y di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo;
- 35 (b) cicloalquilo C_{3-7} seleccionado del grupo constituido por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohe-

xanilo y bicicloheptanilo, que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado y que puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} , o un análogo de tal grupo cicloalquilo donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados por grupos independientemente seleccionados entre O, S, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ y NH;

(c) alquenilo C_{3-10} ramificado, que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado y que está opcionalmente sustituido con uno a tres alquilo C_{1-5} ramificado o sin ramificar, fenilo, naftilo o grupos heterocíclicos, siendo seleccionado cada uno de tales grupos heterocíclicos de forma independiente del grupo constituido por piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, y estando sustituido cada uno de tales fenilo, naftilo o grupo heterocíclico, con 0 a 5 grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-6} ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, hidroxilo, ciano, alcoxi C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$, mono- o di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo;

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

(e) ciano; y,

(f) metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y propoxycarbonilo;

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

R₃ se selecciona del grupo constituido por:

- a) un fenilo, naftilo o grupo heterocíclico seleccionado del grupo constituido por piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, tetrahidrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiofuranilo, cinolinilo, pteridinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, purinilo e indazolilo, donde tales fenilo, naftilo o grupo heterocíclico, están opcionalmente sustituidos con uno a cinco grupos seleccionados del grupo constituido por alquilo C₁₋₆ ramificado o sin ramificar, fenilo, naftilo, heterociclo seleccionado del grupo descrito antes, alquilo C₁₋₆ ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, fenil-alquilo C₁₋₅, naftil-alquilo C₁₋₅, halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C₁₋₃ que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heterariloxi donde el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito antes, nitro, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₃)-amino, fenilamino, naftilamino, heterociclilamino donde el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito antes, NH₂C(O), un mono- o di-(alquil C₁₋₃)-aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-C(O)-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₅, mono- o di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₅, amino-S(O)₂, di-(alquil C₁₋₃)-amino-S(O)₂, R₁₂-alquilo C₁₋₅, R₁₃-alcoxi C₁₋₅, R₁₄-C(O)-alquilo C₁₋₅ y R₁₅-alquil C₁₋₅ (R₁₆)N;
- b) un arilo condensado seleccionado del grupo constituido por benzociclobutanilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo, o un heterociclo condensado seleccionado de ciclopentenopiridina, ciclohexanopiridina, ciclopentanopirimidina, ciclohexanopirimidina, ciclopentanopirazina, ciclohexanopirazina, ciclopentanopiridazina, ciclohexanopiridazina, ciclopentanoquinolina, ciclohexanoquinolina,

ciclopentanoisoquinolina, ciclohexanoisoquinolina, ciclopentanoindol, ciclohexanoindol, ciclopentanobencimidazol, ciclohexanobencimidazol, ciclopentanobenzoxazol, ciclohexanobenzoxazol, ciclopentanoimidazol, ciclohexanoimidazol, 5 ciclopentanotiofeno y ciclohexanotiofeno; donde el arilo condensado o el anillo heterocíclico condensado está sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre fenilo, naftilo y radical heterocíclico seleccionado del grupo constituido por piridinilo, pirimidinilo, pirazini- 10 nilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo, e isotiazolilo, alquilo C_{1-6} ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, ciano, alcoxi C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, 15 naftiloxi, heterociclioxi donde el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito antes, nitro, amino, mono- o di-(alquil C_{1-3})-amino, fenilamino, naftilamino, heterocicli- lamino donde el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito antes, $NH_2C(O)$, un mono- o di-(alquil C_{1-3})-aminocar- 20 bonilo, alquil $C_{1-4}-OC(O)$, alquil $C_{1-5}-C(O)$ -alquilo C_{1-4} ramificado o sin ramificar, un amino-alquilo C_{1-5} , mono- o di-(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-5} , R_{17} -alquilo C_{1-5} , R_{18} -alcoxi C_{1-5} , $R_{19}-C(O)$ -alquilo C_{1-5} y R_{20} -alquil C_{1-5} (R_{21})N;

c) cicloalquilo seleccionado del grupo constituido 25 por ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, donde el cicloalquilo puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, y puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;

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

35 y

e) acetilo, aroilo, alcoxycarbonilalquilo o fenilsulfonilo;

f) alquilo C_{1-6} , ramificado o sin ramificar, que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado; donde

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

cada R_{11} , R_{16} , R_{21} se selecciona de forma independiente del grupo constituido por: hidrógeno y alquilo C_{1-4} ramificado o sin ramificar que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

10 cada R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{17} , R_{18} , R_{19} y R_{20} , se seleccionan de forma independiente del grupo constituido por: morfolina, piperidina, piperazina, imidazol y tetrazol;

$m = 0, 1, 2;$

$r = 0, 1, 2;$

15 $t = 0, 1, 2;$

$X = O$ o S , y

sus ácidos y sales fisiológicamente aceptables.

Un aspecto subgenérico preferido de la invención, comprende compuestos de la fórmula (I), donde Ar_2 es naftilo, 20 tetrahidronaftilo, indanilo o indenilo.

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

Un aspecto subgenérico de la invención todavía más 25 preferido, comprende compuestos de la fórmula (I), como se han descrito en el párrafo inmediatamente anterior, donde

Ar_1 es tiofeno o pirazol;

Ar_2 es 1-naftilo;

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

donde dicho grupo de enlace está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos oxo y uno o más alquilos C_{1-4} ramificados o sin 35 ramificar que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

R_1 es alquilo C_{1-4} ramificado o sin ramificar,

ciclopropilo y ciclohexilo que pueden estar opcionalmente parcial o totalmente halogenados y que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} .

5 R_3 es alquilo C_{1-4} ramificado o sin ramificar, ciclopropilo, fenilo, piridinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido como se describe en la reivindicación 1, alcoxycarbonilalquilo; alquilo C_{1-6} ramificado o sin ramificar; ciclopropilo o ciclopentilo, opcionalmente sustituidos como se describe en la reivindicación 1.

10 Otro aspecto adicional subgenérico preferido de la invención, comprende compuestos de la fórmula (I), como se han descrito en el párrafo inmediatamente anterior donde Ar_1 es pirazol.

Otro aspecto adicional subgenérico de la invención
15 todavía más preferido, comprende compuestos de la fórmula (I), como se han descrito en el párrafo precedente, donde L es una cadena carbonada C_{1-5} saturada, donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados de forma independiente con O, N o S; y

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

Se describen aquí realizaciones particularmente
25 preferidas de L que son propoxi, etoxi, metoxi, metilo, propilo, acetileno $C_{3,5}$ o metilamino estando cada uno opcionalmente sustituido,.

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

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

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

35 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

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

- 1 - [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il] -3- [4- (2- (2- (metoximetil) morfolin-4-il) etoxi) naftalen-1-il] -urea;
- 1 - [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il] -3- [4- (2- (morfolin-4-il) -2-oxoetoxi) naftalen-1-il] -urea;
- 5 1 - [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il] -3- [4- (2- (morfolin-4-il) -2-metiletoxi) naftalen-1-il] -urea;
- 1 - [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il] -3- [4- (2- (morfolin-4-il) -1-metiletoxi) naftalen-1-il] -urea;
- 1 - [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il] -3- [4- (2-tiomorfolin-4-il-etoxi) naftalen-1-il] -urea;
- 10 1 - [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il] -3- [4- (2- (1-oxotiomorfolin-4-il) etoxi) naftalen-1-il] -urea;
- 1 - [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il] -3- [4- (2-morfolin-4-il-etoxi) -3-metilnaftalen-1-il] -urea;
- 15 1 - [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il] -3- [4- (2-piperidin-4-il-etoxi) naftalen-1-il] -urea;
- 1 - [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il] -3- [4- (2- (1-acetilpiperidin-4-il) etoxi) naftalen-1-il] -urea;
- 1 - [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il] -3- [4- (2-tiazolidin-3-il-etoxi) naftalen-1-il] -urea;
- 20 1 - [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il] -3- [4- (2- (morfolin-4-il-carboniloxo) etoxi) naftalen-1-il] -urea;
- 1 - [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il] -3- [4- (2- (tetrahidropiran-4-il) etoxi) naftalen-1-il] -urea;
- 25 1 - [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il] -3- [4- (2- (N-metil-2-metoxietilamino) etoxi) naftalen-1-il] -urea;
- 1 - [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il] -3- [4- (2- (1-oxotetrahidrotiofen-3-il) etoxi) naftalen-1-il] -urea;
- 1 - [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il] -3- [4- (3-morfolin-4-il-propil) naftalen-1-il] -urea;
- 30 1 - [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il] -3- [4- (morfolin-4-il-metil) naftalen-1-il] -urea;
- 1 - [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il] -3- [4- (3-tiazolidin-3-il-propil) naftalen-1-il] -urea;
- 35 1 - [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il] -3- [4- (3- (tetrahidropiran-2-il-oxi) propil) naftalen-1-il] -urea;
- 1 - [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il] -3- [4- (2-piridin-

- 4-il-etil)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etenil)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfo-
5 lin-4-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(tetrahi-
dropiran-2-il-oxi)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(metoksi-
metiloxi)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 10 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfo-
lin-4-il)-3-metilpropin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfo-
lin-4-il)-3,3-dimetilpropin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(tetrahi-
15 dropiran-2-il-oxi)butin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(furan-2-
il-carboniloxi)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(piperi-
din-1-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 20 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(2-
metoximetilmorfolin-4-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piridin-4-
il-metoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-
25 4-il-etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-piridin-
4-il-propoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-imidazol-
1-il-etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 30 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-bencimi-
dazol-1-il-etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(3,4-
dimetoxifenil)etoksi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piridin-4-
35 il-metilamino)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piridin-4-
il-carbonilamino)naftalen-1-il]-urea;

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

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

- morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-(tiofen-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-ciclopentil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 5 1-[5-terc-butil-2-iso-propil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(tetrahidropiran-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-ciclopropil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(1-oxotetrahidrotiofen-3-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 10 1-[5-terc-butil-2-(tiofen-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridinil-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-ciclopentil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piridin-4-il-metoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(piridin-4-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
 15 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(2-metilaminopiridin-4-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(1-oxotetrahidrotiofen-3-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
 20 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(tiazolidin-3-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(tetrahidropiran-4-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-metilaminopirimidin-4-il-metoxi)naftalen-1-il]-urea;
 25 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-metilaminopirimidin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(4-metoxibencimidazol-1-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 30 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(4-metilaminobencimidazol-1-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-[1,8]nafiridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
 35 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-5-il)etoxi)naftalen-1-il]-

urea;

1- [5-terc-butil-2-piridin-3-il-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-metilaminopirimidin-4-il-metoxi)naftalen-1-il]-urea;

1- [5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
5 [4-(2-(2-metilaminopirimidin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1- [5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(4-metoxibencimidazol-1-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1- [5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(4-metilaminobencimidazol-1-il)etoxi)naftalen-1-il]-
10 urea;

1- [5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1- [5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
15 [4-(2-[1,8]naftiridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1- [5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-5-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1- [5-terc-butil-2-ciclopropil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-metilaminopirimidin-4-il-metoxi)naftalen-1-il]-urea;

1- [5-terc-butil-2-ciclopropil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-metilaminopirimidin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1- [5-terc-butil-2-ciclopropil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(4-metoxibencimidazol-1-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

25 1- [5-terc-butil-2-ciclopropil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(4-metilaminobencimidazol-1-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1- [5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1- [5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-[1,8]naftiridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

30 1- [5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-5-il)-etoxi)naftalen-1-il]-urea

y sus ácidos y sales fisiológicamente aceptables.

35 Compuestos preferidos de la fórmula (I) son:

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

- 1- [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(*cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1- [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(*trans*-2,6-dimetilmorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 5 1- [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-(metoximetil)morfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1- [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il)-2-oxoetoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1- [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il)-2-metiletoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 10 1- [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il)-1-metiletoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1- [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-tiomorfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 15 1- [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(1-oxotiomorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1- [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-3-metilnaftalen-1-il]-urea;
- 1- [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il-carboniloxo)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 20 1- [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(tetrahidropiran-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1- [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(1-oxotetrahidrotiofen-3-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 25 1- [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-morfolin-4-il-propil)naftalen-1-il]-urea;
- 1- [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(morfolin-4-il-metil)naftalen-1-il]-urea;
- 1- [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etil)naftalen-1-il]-urea;
- 30 1- [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfolin-4-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1- [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 35 1- [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)butin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1- [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(piperi-

- din-1-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(2-metoximetilmorfolin-4-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piridin-4-il-metoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 5 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-piridin-4-il-propoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 10 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-imidazol-1-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2 p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(3,4-dimetoxifenil)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piridin-4-il-metilamino)naftalen-1-il]-urea;
- 15 1-[5-iso-propil-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-ciclohexil-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 20 1-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-(1-metilcicloprop-1-il)-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-(1-metilciclohex-1-il)-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 25 1-[5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(4-clorofenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 30 1-[5-terc-butil-2-butil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(4-metil-3-carbamilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(4-metil-3-(morfolin-4-il)metilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 35 1-[5-terc-butil-2-(4-metil-3-dimetilaminometilfenil)-2H-

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

Todos los compuestos de esta invención que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos se pueden presentar como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros

35 individuales, mezclas diastereómeras y diastereómeros individuales. Todas estas formas isómeras de estos compuestos están expresamente incluidas en la presente invención.

Cada carbono estereogénico puede estar en la configuración R o S, o en una combinación de configuraciones.

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

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

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

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de
20 ácidos y bases inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, p-toluen-sulfúrico, tartárico, acético,
25 cítrico, metanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, 2-naftalen-sulfúrico, y bencenosulfónico. Otros ácidos, tales como el ácido oxálico, aunque no son por sí mismos farmacéuticamente aceptables, se pueden emplear en la preparación de sales útiles como intermedios para obtener los compuestos de
30 esta invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio), de metales alcalino-térreos (por ejemplo, magnesio), de amonio y de N-(alquil C₁-C₄)₄⁺.

35 En adición, los compuestos de esta invención incluyen pro-fármacos de los compuestos de la fórmula (I). Los pro-fármacos incluyen aquellos compuestos, que por una

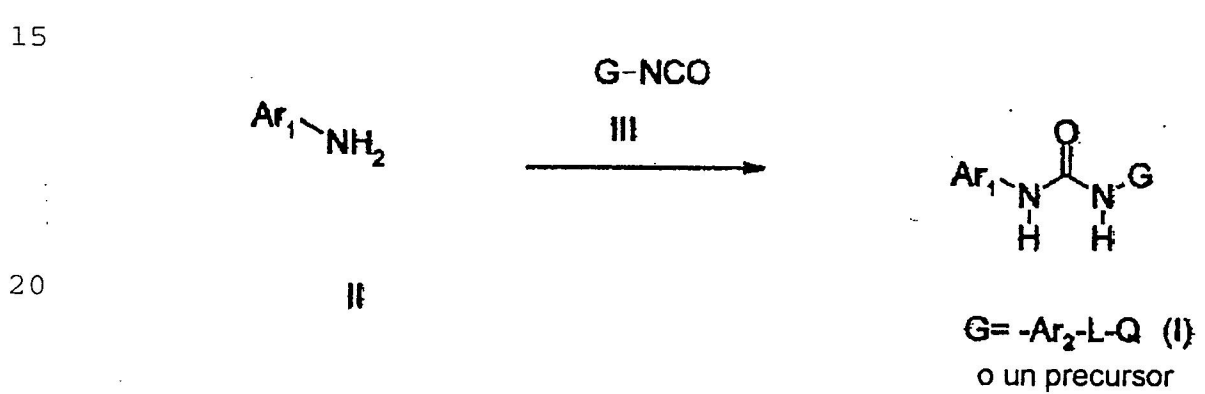
simple transformación química, se modifican para producir un compuesto de la fórmula (I). Las transformaciones químicas simples incluyen hidrólisis, oxidación y reducción. Específicamente, cuando se administra a un paciente un pro-fármaco de esta invención, el pro-fármaco se puede transformar en un compuesto de la fórmula (I), impartiendo con ello el efecto farmacológico deseado.

MÉTODOS GENERALES DE SÍNTESIS

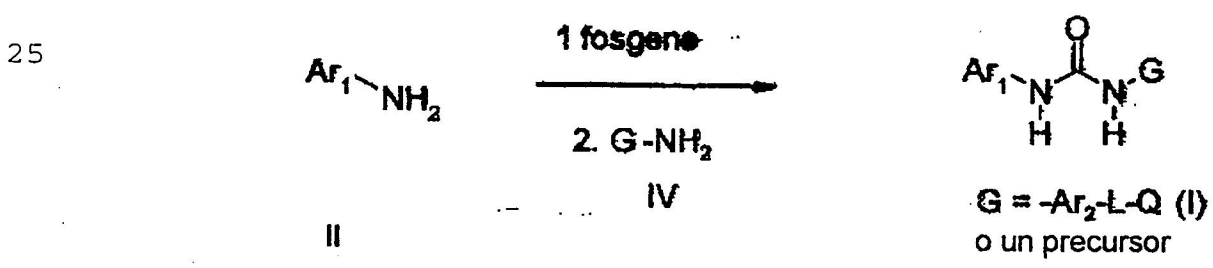
Los compuestos de la invención se pueden preparar por los métodos A, B o C, como se ilustra en el Esquema I, preferiblemente por el Método C.

Esquema I

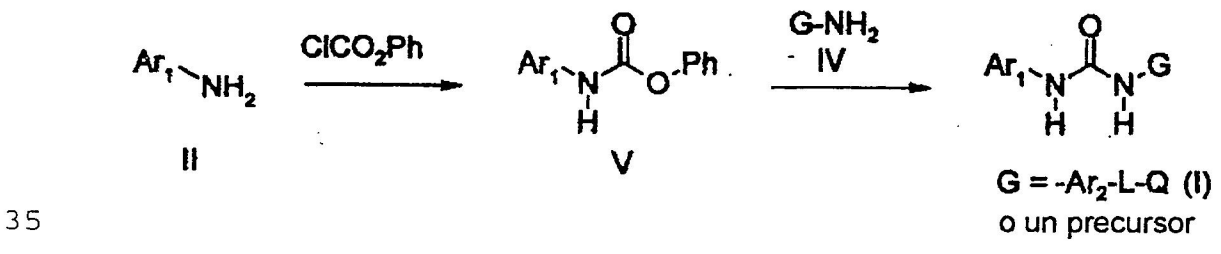
Método A



Método B



Método C



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

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

En el Método C, un aminoheterociclo de la fórmula II se disuelve en un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o dicloroetano.. El disolvente
35 preferido es cloruro de metileno. Se puede añadir una base adecuada tal como trietilamina, seguida de cloroformiato de fenilo. La mezcla se agita entre 0-85°C, preferiblemente a

temperatura de reflujo, durante 2-24 horas, y se separan los compuestos volátiles, dando el carbamato V. El carbamato y la arilamina IV se mezclan en un disolvente anhidro aprótico, tal como THF, éter, tolueno, dioxano, cloruro de metileno o acetato de etilo. El disolvente preferido es THF. La mezcla se agita entre 0-110°C, preferiblemente a temperatura de reflujo, durante 2-24 horas, y se separan los compuestos volátiles. Por purificación del residuo como antes, se obtiene el producto de la fórmula I.

El método usado para producir un aminoheterociclo de la fórmula II dependerá de la naturaleza del heterociclo deseado. En general, los intermedios de la fórmula II, se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Algunos métodos generales están ilustrados en los esquemas que siguen. Los compuestos G-NCO o G-NH₂ del Esquema I pueden estar disponibles comercialmente, o se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Si G es un precursor de Ar₂-L-Q, el producto final de la fórmula (I) deseado se puede construir por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Ejemplos ilustrativos están contenidos en la sección de los ejemplos de síntesis, más adelante.

Los aminopirazoles de la fórmula XIII deseados, se pueden preparar como se describe en el Esquema II. Una hidrazina de la fórmula VIII, que lleva el sustituyente R₃, se puede preparar por los métodos D o E. En el Método D, un bromuro de arilo de la fórmula VI se disuelve en un disolvente aprótico, inerte, tal como THF, 1,4-dioxano o éter dietílico, y se enfría a baja temperatura en una atmósfera inerte. La temperatura preferida para la solución es -77°C. Se añade gota a gota una base fuerte disuelta en un disolvente aprótico, inerte, tal como hexano, THF o éter, mientras se mantiene una temperatura de reacción por debajo de 0°C y preferiblemente por debajo de -60°C. Las bases preferidas son reactivos de alquil-litio y la más preferida es sec-butil-litio. Después de la adición de la base, la mezcla de reacción se agita durante un periodo de tiempo

entre treinta y noventa minutos o hasta que todo el bromuro de arilo de partida se haya consumido. Se añade un exceso de azodicarboxilato de dialquilo mientras se mantiene una temperatura de reacción por debajo de 0°C y preferiblemente por debajo de -60°C . El azodicarboxilato de dialquilo preferido es azodicarboxilato de di-terc-butilo. La reacción se agita a temperatura fría y se calienta a temperatura ambiente después de 0,5 a 2 horas. La reacción se sofoca con la adición de agua y el producto se extrae en un disolvente aprótico, tal como acetato de etilo, éter dietílico o cloroformo. Se secan las capas orgánicas, con agentes tales como MgSO_4 o Na_2SO_4 , y se separan los compuestos volátiles. Se disuelve el residuo en disolventes próticos, tales como metanol o iso-propanol, se enfría, preferiblemente a $0-5^{\circ}\text{C}$ y se trata con ácido. Los ácidos preferidos son clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y trifluoroacético. El más preferido es clorhídrico en forma gaseosa. Después de la adición del exceso de ácido se calienta la mezcla a la temperatura de reflujo del disolvente hasta que se consuma todo el material de partida. Después de enfriar el producto la sal de arilhidrazina de la fórmula VIII, se filtra y se seca.

Esquema II

25

30

35

Esquema II

5

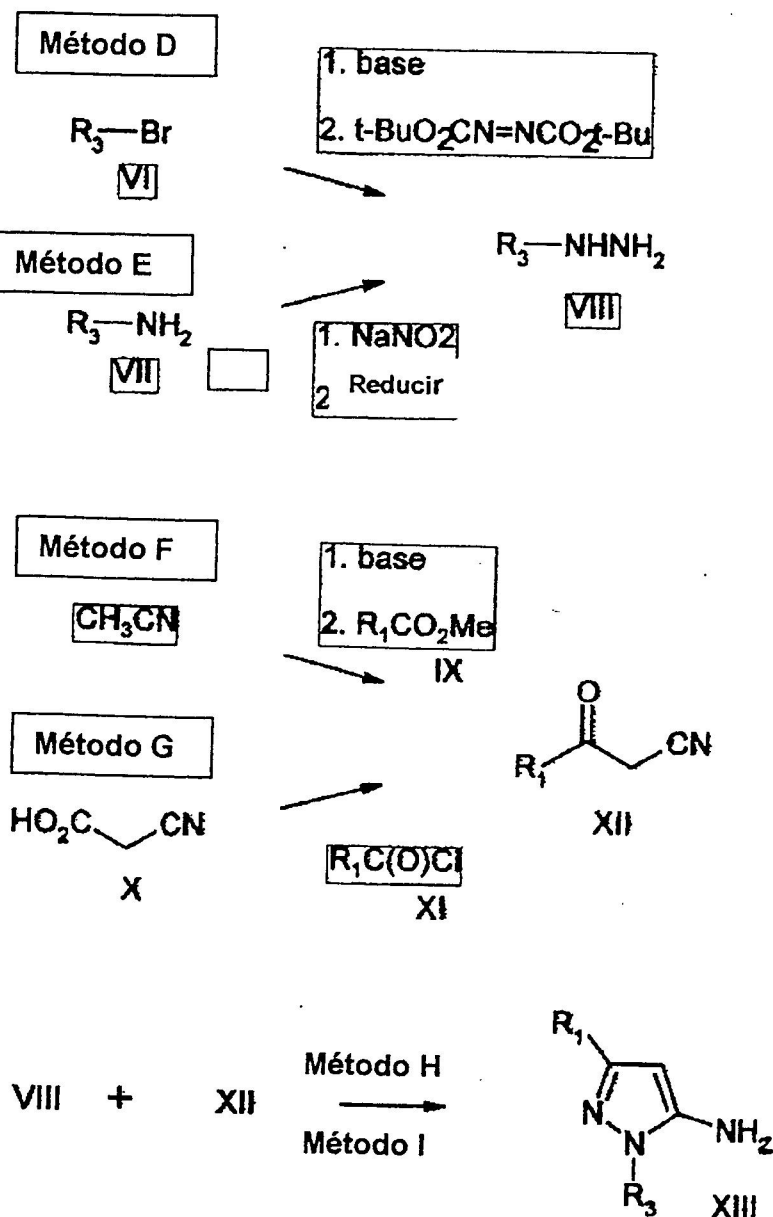
10

15

20

25

30



En el Método E, una aril-amina portadora de R_3 , de la fórmula VII, se disuelve en un ácido acuoso concentrado tal como clorhídrico, bromhídrico o sulfúrico y se enfrió a la temperatura de un baño de hielo. El ácido más preferido

es clorhídrico con concentraciones entre 3-8 N, siendo la más preferida la concentración 6 N. Se añade gota a gota un reactivo nitrosante en agua mientras se mantiene a temperatura fría. La temperatura preferida es 0-5°C. El reactivo preferido es nitrito de sodio. La reacción se agita durante 10-90 minutos y se añade un agente reductor mientras se mantienen las temperaturas frías. La temperatura preferida es 0-5°C. Los agentes reductores incluyen, cinc, hierro, yoduro de samario y cloruro de estaño(II). El agente más preferido es cloruro de estaño(II) disuelto en clorhídrico acuoso con una concentración de 3-8 N, siendo la concentración más preferida la 6 N. La reacción se agita entre 0,5 a 3 horas y se sofoca con álcali hasta un pH entre 12-14. Los reactivos alcalinos incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio e hidróxido de calcio. El reactivo alcalino más preferido es hidróxido de potasio. La solución acuosa se extrae con un disolvente orgánico aprótico, tal como éter dietílico, cloroformo, acetato de etilo y cloruro de metileno. Se secan las capas orgánicas con agentes tales como $MgSO_4$ y Na_2SO_4 , y se separan los compuestos volátiles, para obtener la aril-hidrazina (VIII) que se puede usar seguidamente sin purificación adicional.

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

lava con agua y salmuera, se seca con agentes tales como MgSO_4 y Na_2SO_4 , y se separan los compuestos volátiles, para obtener el β -cetonitrilo (XII) que se puede usar sin purificación adicional.

5 Alternativamente, siguiendo el Método G, una solución de una base fuerte tal como los reactivos de alquil-litio y los reactivos de amiduro metálico, tales como *n*-butil-litio, *sec*-butil-litio, metil-litio y diisopropilamiduro de litio, en un disolvente anhidro, inerte, aprótico, tal como éter
10 dietílico, THF y dioxano, se enfría por debajo de 0°C . La base preferida es *n*-butil-litio, el disolvente preferido es THF y la temperatura preferida es -77°C . Una solución de ácido cianoacético (X) en un disolvente anhidro, inerte, aprótico, tal como éter dietílico, THF y dioxano, y más
15 preferiblemente THF, se añade gota a gota mientras se mantiene una temperatura de reacción por debajo de 0°C y preferiblemente a -77°C . La reacción se agita durante 10-45 minutos mientras se calienta hasta 0°C . La solución del dianión de ácido cianoacético se enfría a temperaturas por
20 debajo de -25°C y preferiblemente a -77°C . Se añade un cloruro ácido de alquilo (XI) disuelto en un disolvente anhidro, inerte, aprótico, tal como éter dietílico, THF y dioxano y más preferiblemente THF. Se calienta la mezcla de reacción a 0°C durante 10-30 minutos, y se sofoca con ácido
25 acuoso. Se extrae el producto con un disolvente orgánico tal como cloroformo, acetato de etilo, éter y cloruro de metileno. Los extractos orgánicos reunidos se secan con agentes tales como MgSO_4 y Na_2SO_4 , y se separan los compuestos volátiles, para obtener el β -cetonitrilo (XII) que se puede
30 usar sin purificación adicional.

El deseado aminopirazol (XIII) se puede preparar entonces por los métodos H o I. En el Método H, la aril-hidrazina VIII y el β -cetonitrilo XII se mezclan en un disolvente orgánico, tal como tolueno, etanol, *iso*-propanol
35 o *t*-butanol. El disolvente preferido es etanol. Se añade un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido *p*-toluenosulfónico o ácido sulfúrico. El ácido preferido es ácido clorhídrico

237
227

concentrado. La mezcla se calienta a temperaturas entre 50-100°C, preferiblemente a 80°C, durante 10-24 horas y se enfría a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con un disolvente orgánico, aprótico, tal como acetato de etilo, éter, cloroformo y cloruro de metileno, y se lava con álcali acuoso, tal como bicarbonato de sodio y carbonato de potasio. La capa orgánica se seca con agentes tales como $MgSO_4$ y Na_2SO_4 , y se separan los compuestos volátiles, para obtener un residuo que se purifica por recristalización o por cromatografía sobre gel de sílice usando hexano y acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones ricas en producto se recogen y los compuestos volátiles se separan para obtener el deseado aminopirazol (XIII).

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

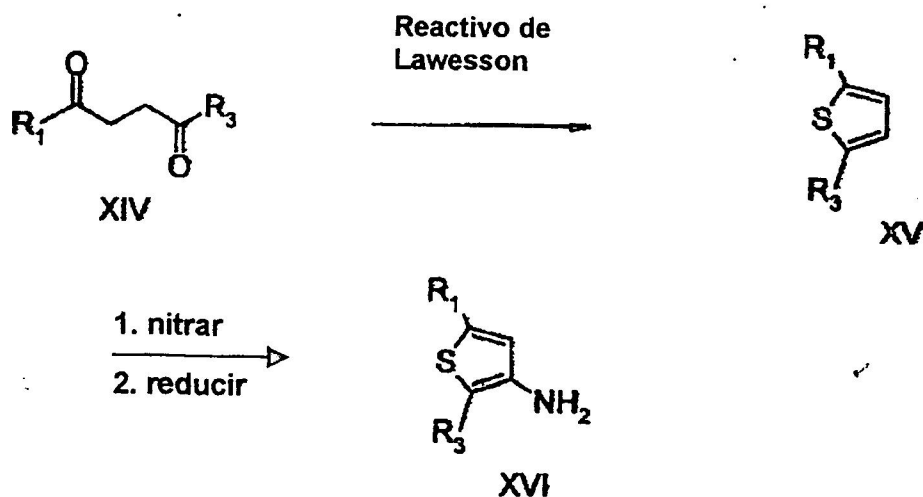
Una síntesis general para los deseados aminotiofenos se ilustra en el Esquema III, Método J.

Esquema III

25

Método J

30



35

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

Una mezcla del tiofeno XV sustituido se disuelve en un
15 disolvente tal como anhídrido acético o ácido acético. El disolvente preferido es anhídrido acético. La mezcla se enfría de 0 a -30°C y preferiblemente a -10°C. Mientras se enfría de 0 a -30°C y preferiblemente a -10°C, se añade una solución de ácido nítrico concentrado en un disolvente tal
20 como anhídrido acético o ácido acético, siendo el disolvente preferido anhídrido acético. La mezcla se agita durante 10-120 minutos, se vierte sobre hielo y se extrae con un disolvente aprótico, tal como éter dietílico, cloroformo, acetato de etilo, o cloruro de metileno. Los extractos
25 orgánicos se lavan con un álcali acuoso, se secan con agentes tales como $MgSO_4$ y Na_2SO_4 , y se separan los compuestos volátiles. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, usando hexano y acetato de etilo como eluyentes. Se recogen las fracciones ricas en producto y se
30 separan los compuestos volátiles, para obtener el 2-aril-5-alquil-3-nitrotiofeno. El 2-aril-5-alquil-3-nitrotiofeno se reduce por metales, tales como hierro, estaño y cinc o por hidrogenación catalítica. La reducción preferida se realiza con hierro en ácido acético a temperaturas entre 50-110°C y
35 preferiblemente a 100°C durante 5-30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluye la reacción con agua, se neutraliza con un álcali, tal como hidróxido de

sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio o bicarbonato de sodio y se extrae con un disolvente aprótico tal como éter dietílico, acetato de etilo o cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se secan con agentes tales como MgSO_4 y Na_2SO_4 , y se separan los compuestos volátiles para obtener el deseado aminotiofeno XVI.

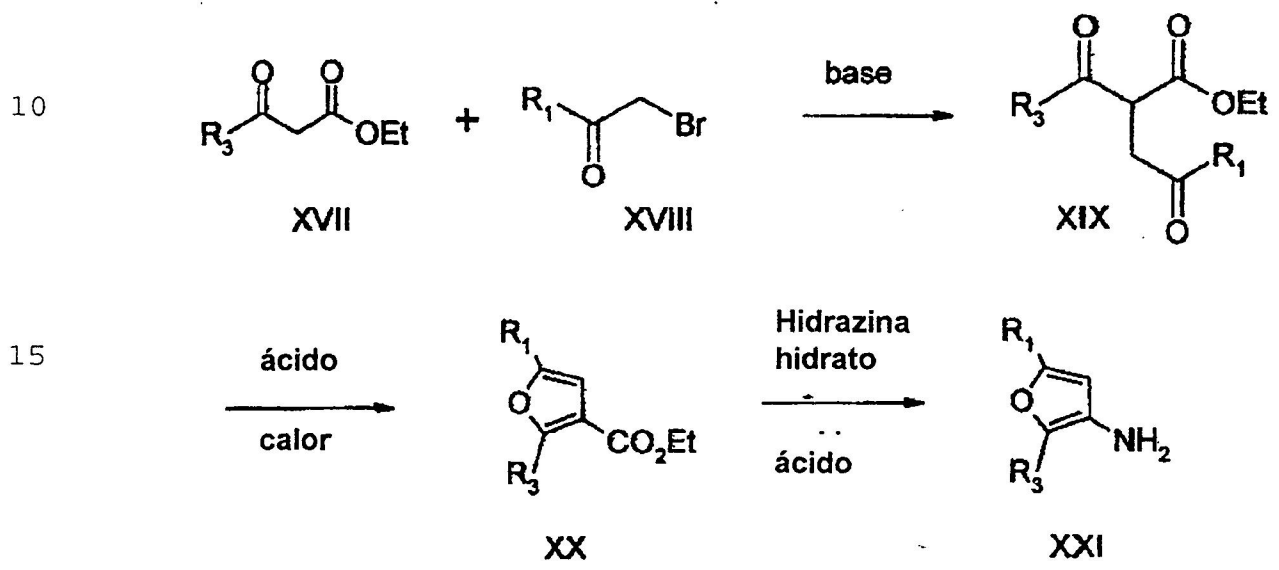
Otros aminoheterociclos deseados se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica y descritos en la bibliografía. Los ejemplos que siguen son ilustrativos y, como puede ser reconocido por un experto en la técnica, los reactivos o condiciones particulares, se pueden modificar según sea necesario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

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

hidratada y la mezcla se calienta durante 2-5 días. Se aísla la hidrazida como anteriormente y se trata con ácido fórmico caliente, y la furano-amina (XXI) resultante se purifica por destilación o por cromatografía sobre gel de sílice.

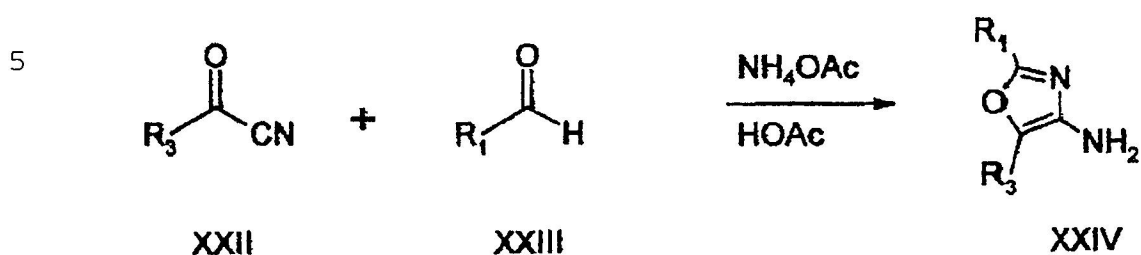
5

Esquema IV



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

Esquema V



10

La síntesis de los 3-aminopirroles (XXVIII) sustituidos se puede conseguir de manera análoga a la de Aiello et al., *J. Chem. Soc. Perkins Trans. I*, 1981,1. Esto se describe en el Esquema VI. Una mezcla de arildioxoalcano (XXV) y amina (XXVI) en ácido acético se calienta a 100-110°C durante 3-6 horas, y se trata de la manera usual. El producto (XXVII) en ácido acético se trata con un agente nitrante, tal como ácido nítrico y nitrato de potasio en ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se vierte sobre agua fría y se extrae con un disolvente aprótico. Los extractos reunidos se secan con agentes tales como MgSO_4 y Na_2SO_4 . La separación de los compuestos volátiles proporciona el nitro-pirrol, que se puede usar seguidamente sin purificación adicional o que se purifica por recristalización o por cromatografía sobre gel de sílice. El nitro-pirrol se reduce a la amina con hierro en ácido acético o por hidrogenación catalítica usando paladio sobre carbono activado. El aminopirrol (XXVIII) se puede usar seguidamente sin purificación adicional o se purifica por recristalización o por cromatografía sobre gel de sílice.

30

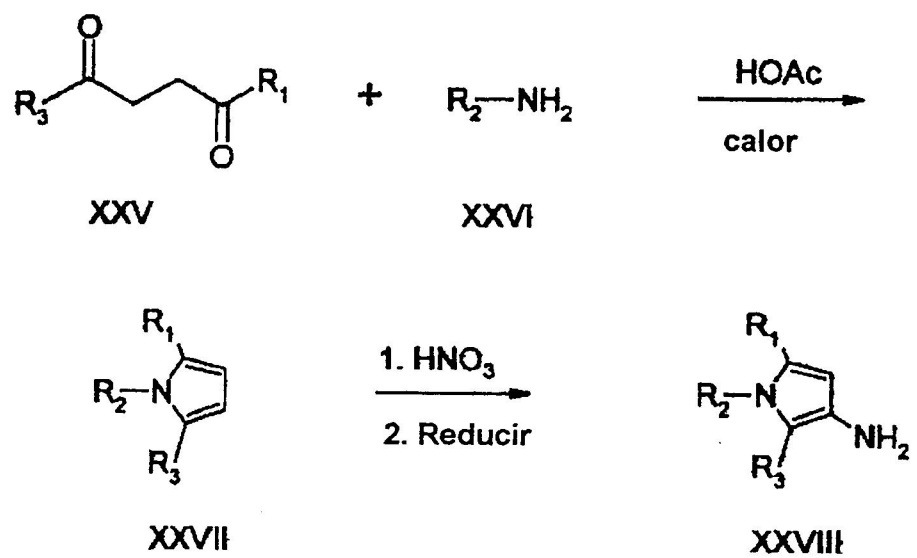
Esquema VI

35

5

10

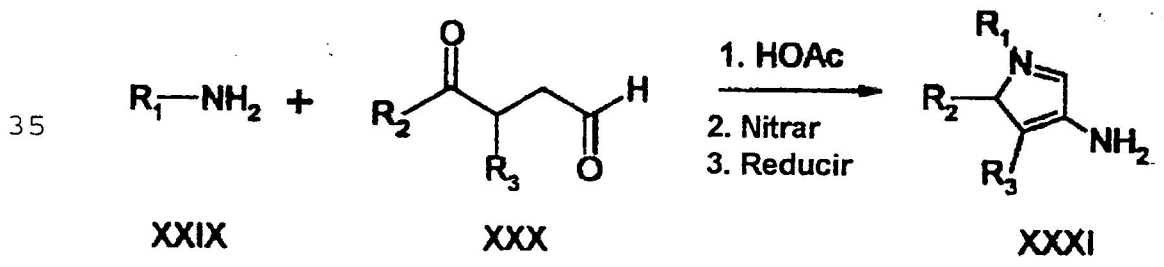
15



De forma análoga, una mezcla de la amina XXIX y el 3-
 20 aril-2,5-dioxoalcano (XXX) en ácido acético, se calienta
 entre 80-110°C durante 2-24 horas. La reacción se diluye con
 agua y se extrae con un disolvente orgánico. Los extractos
 reunidos se secan con agentes tales como MgSO₄ o Na₂SO₄, y se
 separan los compuestos volátiles. El pirrol resultante se
 25 trata con un agente nitrante y seguidamente se reduce al
 compuesto XXXI como se ha descrito antes. El producto se
 puede usar seguidamente sin purificación adicional o se
 purifica por recristalización o por cromatografía sobre gel
 de sílice. Este procedimiento se ilustra en el Esquema VII.

30

Esquema VII



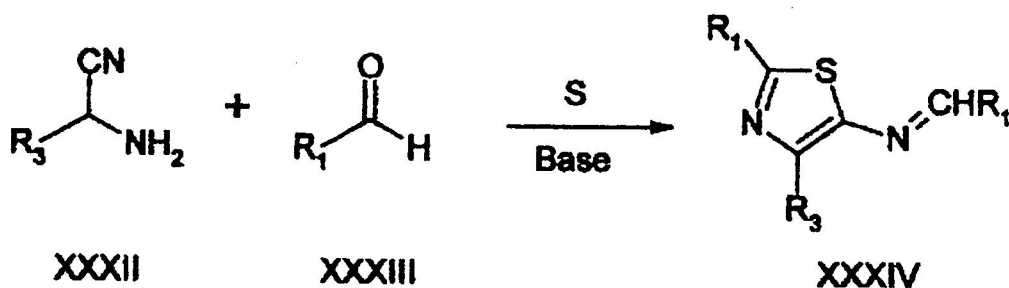
35

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

20

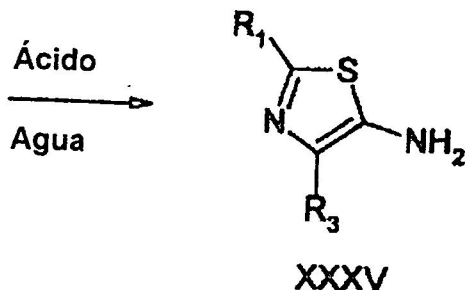
Esquema VIII

25



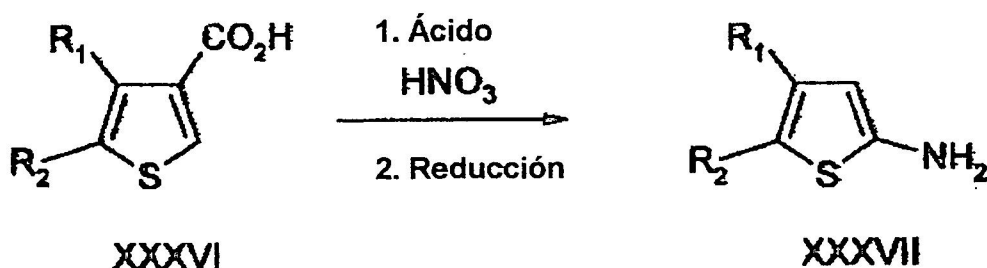
30

35



Una síntesis de los 2-aminotiofenos (XXXVII) sustitui-
 dos análoga a un procedimiento de Gerwald et al., (*J. Prakt.*
Chem., 1973, 315, 539), se ilustra en el Esquema IX. Una
 10 mezcla de ácido (tiofeno disustituido)-3-carboxílico
 (XXXVI), en un disolvente prótico, tal como ácido acético,
 a una temperatura de 0-50°C, se trata con un agente nitran-
 te, tal como ácido nítrico o nitrato de potasio en ácido
 sulfúrico concentrado. Una vez que se ha consumido el
 15 material de partida, se vierte la reacción sobre hielo y se
 extrae el producto con un disolvente aprótico. Los extractos
 reunidos se secan con agentes tales como MgSO_4 y Na_2SO_4 , y se
 separan los compuestos volátiles. El nitrotiofeno se reduce
 a la amina con hierro en ácido acético o por hidrogenación
 20 catalítica usando paladio sobre carbono activado. El amino-
 tiofeno se puede usar seguidamente sin purificación adicio-
 nal o se purifica por recristalización o por cromatografía
 sobre gel de sílice.

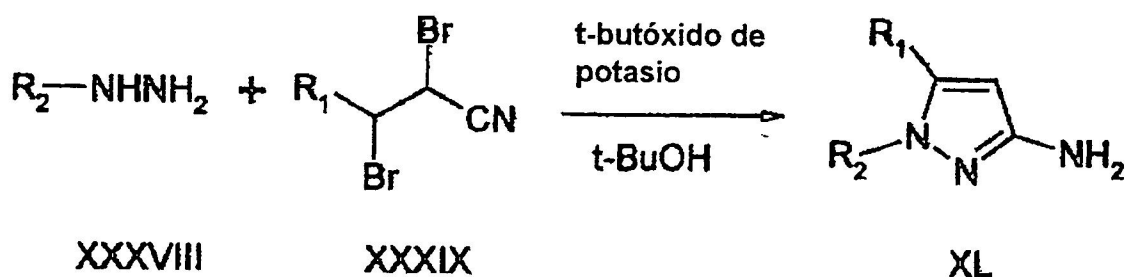
Esquema IX



Los 3-aminopirazoles disustituidos en 1,5, (XL), se
 pueden preparar como se muestra en el Esquema X, de manera

análoga al procedimiento descrito por Ege et al., (*J. Het. Chem.*, 1982, 19, 1267). Se añade potasio a t-butanol anhidro y se enfría la mezcla a 5°C. Se añade hidrazina XXXVIII, seguida por cianodibromoalcano XXXIX. Se calienta la mezcla a temperatura de reflujo durante 3-10 horas. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se vierte sobre hielo-agua. Se extrae el producto con un disolvente orgánico. Los extractos reunidos se secan con agentes tales como MgSO₄ o Na₂SO₄, y se separan los compuestos volátiles. El producto XL se puede usar seguidamente sin purificación adicional o se purifica por recristalización o por cromatografía sobre gel de sílice.

Esquema X

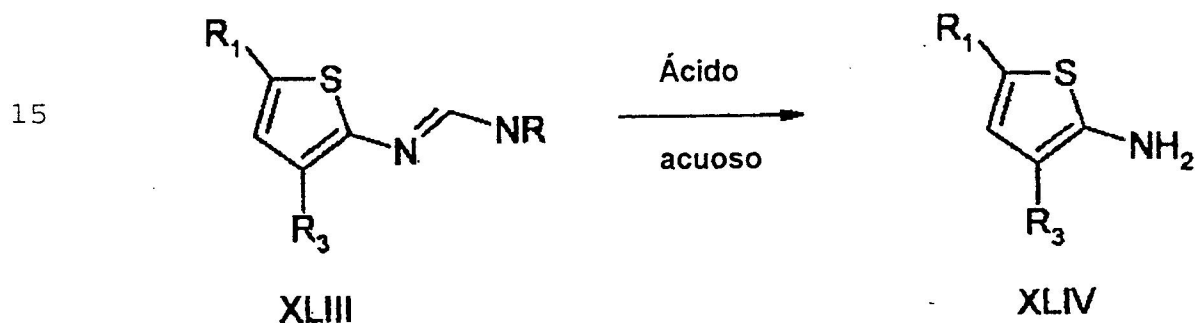
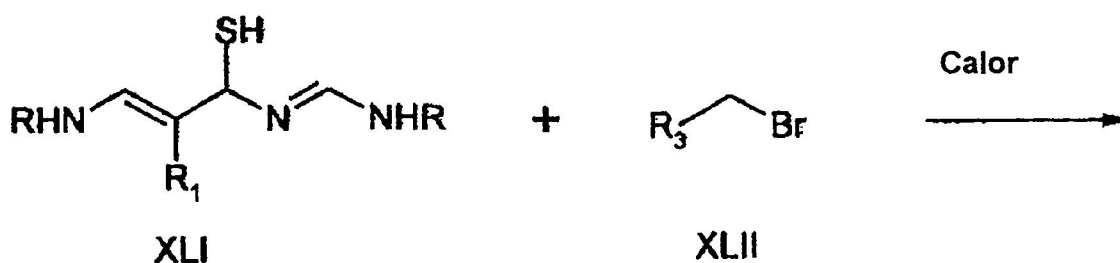


25

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

Esquema XI

10

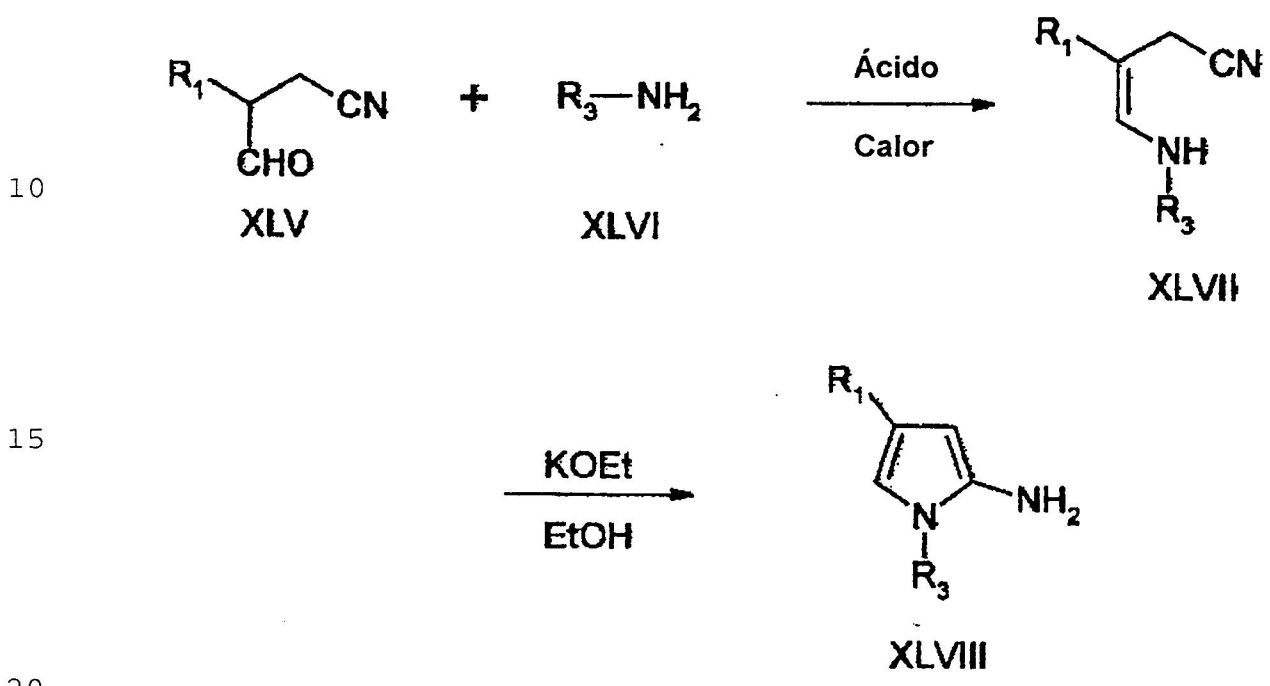


20

La síntesis de los 2-aminopirroles disustituidos en 1,4 (XLVIII), se puede llevar a cabo de manera análoga a la de Brodrick et al., (*J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1975, 1910), y como se ilustra en el Esquema XII. La sal de potasio del formilnitrilo XLV en agua se trata con la amina XLVI y ácido acético y la mezcla se calienta a 50-90°C durante 5-30 minutos. El aminonitrilo XLVII se recoge por filtración después de enfriamiento y seguidamente se agita a temperatura ambiente con una base tal como etóxido de potasio etanólico durante 2-5 horas y se separan los compuestos volátiles. Se diluye el residuo con agua y se extrae con un disolvente orgánico. Los extractos reunidos se secan con agentes tales como $MgSO_4$ y Na_2SO_4 , y se separan los compuestos volátiles. El producto (XLVIII) se puede usar seguidamente sin purificación adicional o se purifica por

recristalización o por cromatografía sobre gel de sílice.

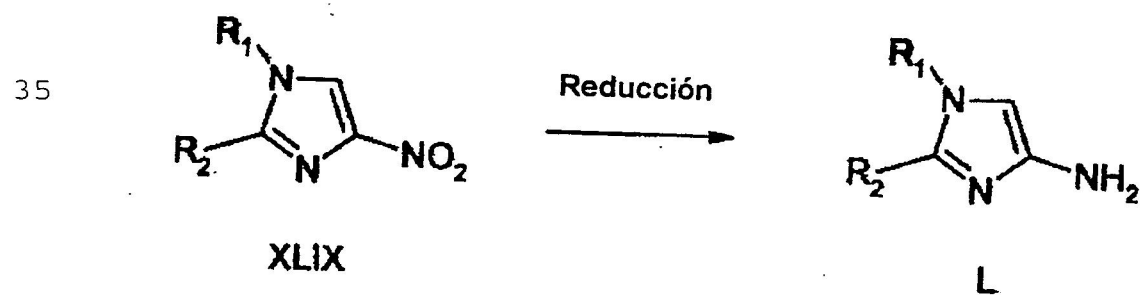
5 Esquema XII



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

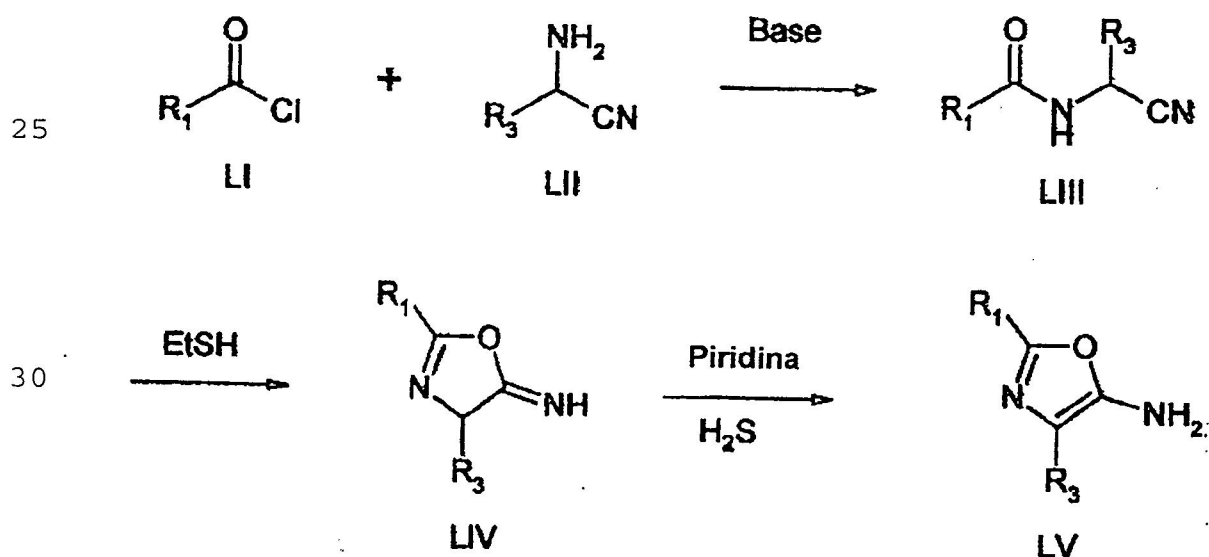
30

Esquema XIII



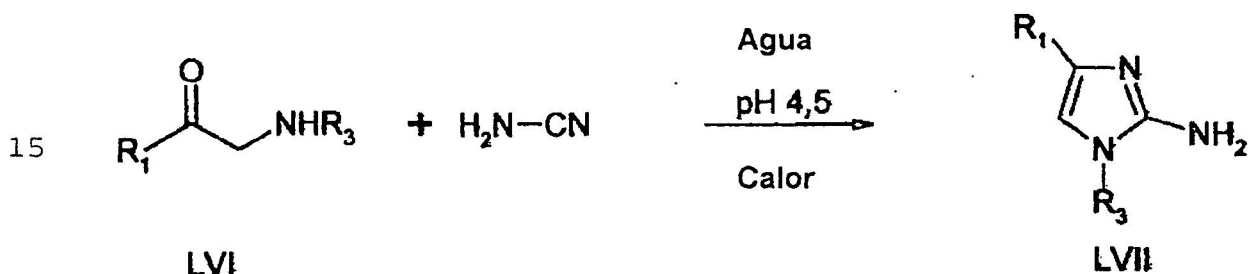
Los 5-aminoxazoles disustituídos en 2,4 (LV), se pueden preparar de forma análoga al procedimiento descrito por Poupaert et al., (*Synthesis*, 1972, 622), y como se ilustra en el Esquema XIV. Se añade el cloruro ácido LI a una mezcla fría de 2-aminonitrilo LII y una base tal como trietilamina en un disolvente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

Esquema XIV



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

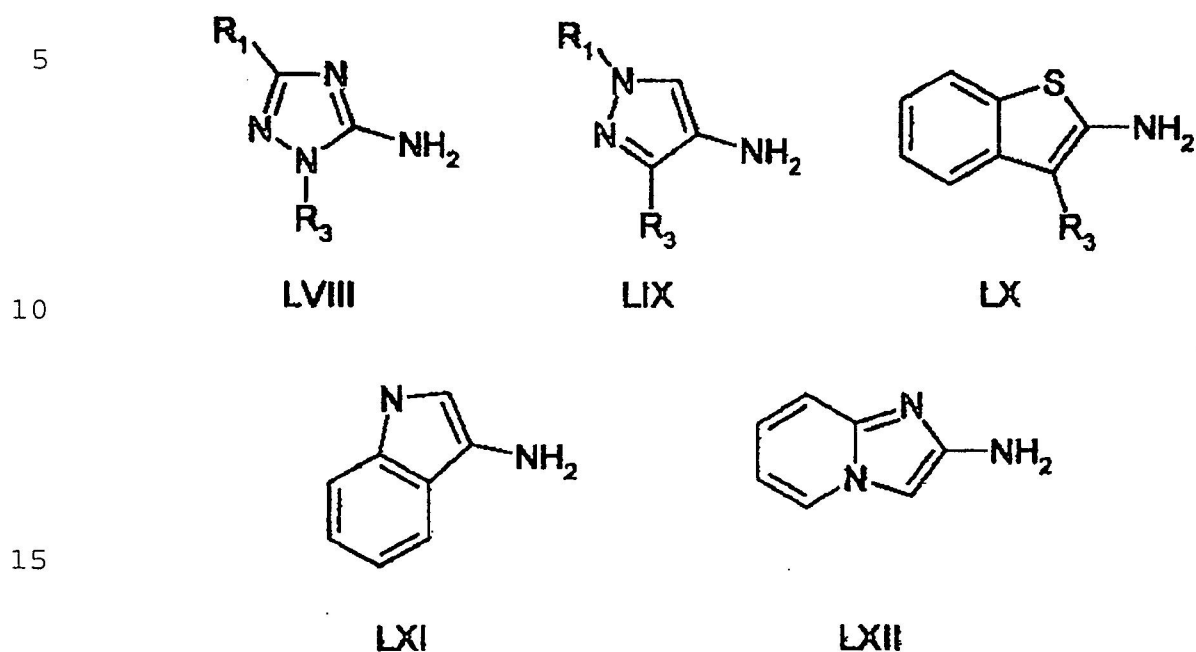
10 Esquema XV



20

Como en los casos descritos antes, la síntesis de otros muchos aminoheterociclos útiles como intermedios, se puede llevar a cabo por métodos similares a los descritos en la bibliografía o conocidos por los expertos en la técnica. Varios ejemplos adicionales se ilustran en el Esquema XVI. Los 3-aminotriazoles disustituidos en 2,5 (LVIII) han sido descritos por Plenkiewicz et al. (*Bull. Chem. Soc. Belg.* 1987, 96, 675). Los 4-aminopirazoles disustituidos en 1,3 (LIX) han sido descritos por Guameri et al. (*Gazz. Chim. Ital.* 1968, 98, 569). Damany et al. (*Tetrahedron*, 1976, 32, 2421) describen un 2-amino-benzotiofeno sustituido en 3 (LX). Un 3-aminoindol (LXI) está descrito por Foresti et al., (*Gazz. Chim. Ital.*, 1975, 125, 151). Bristow et al. (*J. Chem. Soc.*, 1954, 616) describen una imidazo[1,2-a]piridin-2-il-amina (LXII).

Esquema XVI

Esquema XVIMÉTODOS DE USO TERAPÉUTICO

20 Los compuestos de la invención bloquean de forma efectiva la producción de las citoquinas inflamatorias por las células al inhibir la enzima p38. La inhibición de la producción de citoquinas es un medio interesante para prevenir y tratar una variedad de trastornos asociados con

25 el exceso de producción de citoquinas, por ejemplo, las enfermedades y condiciones patológicas que implican inflamación. Por tanto, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de tales condiciones. Estas comprenden las enfermedades inflamatorias crónicas, que incluyen pero

30 no están limitadas a ellas, osteoartritis, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, enfermedad del injerto contra el huésped, lupus eritematoso sistémico y diabetes mellitus insulino-dependiente. Los compuestos de la invención se

35 pueden usar también para tratar otros trastornos asociados con la actividad de elevados niveles de citoquinas proinflamatorias tales como las respuestas a diferentes agentes

241
25+

infecciosos y varias enfermedades de autoinmunidad tales como síndrome del shock tóxico, osteoartritis, diabetes y enfermedades inflamatorias del intestino no relacionadas con las listadas anteriormente, como se ha discutido en los
5 antecedentes de la invención.

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

Los compuestos de la invención se pueden adminis-
15 trar solos o en combinación con adyuvantes que mejoran la estabilidad de los inhibidores, facilitan la administración de las composiciones farmacéuticas que los contienen en ciertas realizaciones, proporcionan mejor disolución o dispersión, aumentan la actividad de inhibición, proporcio-
20 nan terapia adjunta, y similares, incluyendo otros ingredientes activos. De forma ventajosa, tales terapias de combinación utilizan dosis más bajas que los agentes terapéuticos convencionales, evitando de este modo una posible toxicidad y efectos colaterales adversos que
25 aparecen cuando estos agentes se usan como monoterapia. Los compuestos de la invención se pueden combinar físicamente, con los agentes terapéuticos convencionales u otros adyuvantes en una única composición farmacéutica. De forma ventajosa, los compuestos se pueden administrar entonces juntos en
30 una única forma de dosificación. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden tales combinaciones de compuestos contienen al menos aproximadamente 5%, pero más preferiblemente al menos aproximadamente 20%, de un compuesto de la fórmula (I) (p/p) o de una
35 combinación de ellos. El porcentaje óptimo (p/p) de un compuesto de la fórmula (I) puede variar y está dentro del alcance de los expertos en la técnica. Alternativamente, se

pueden administrar los compuestos separadamente (ya sea seriadamente o en paralelo). La dosificación separada permite mayor flexibilidad del régimen de dosificación.

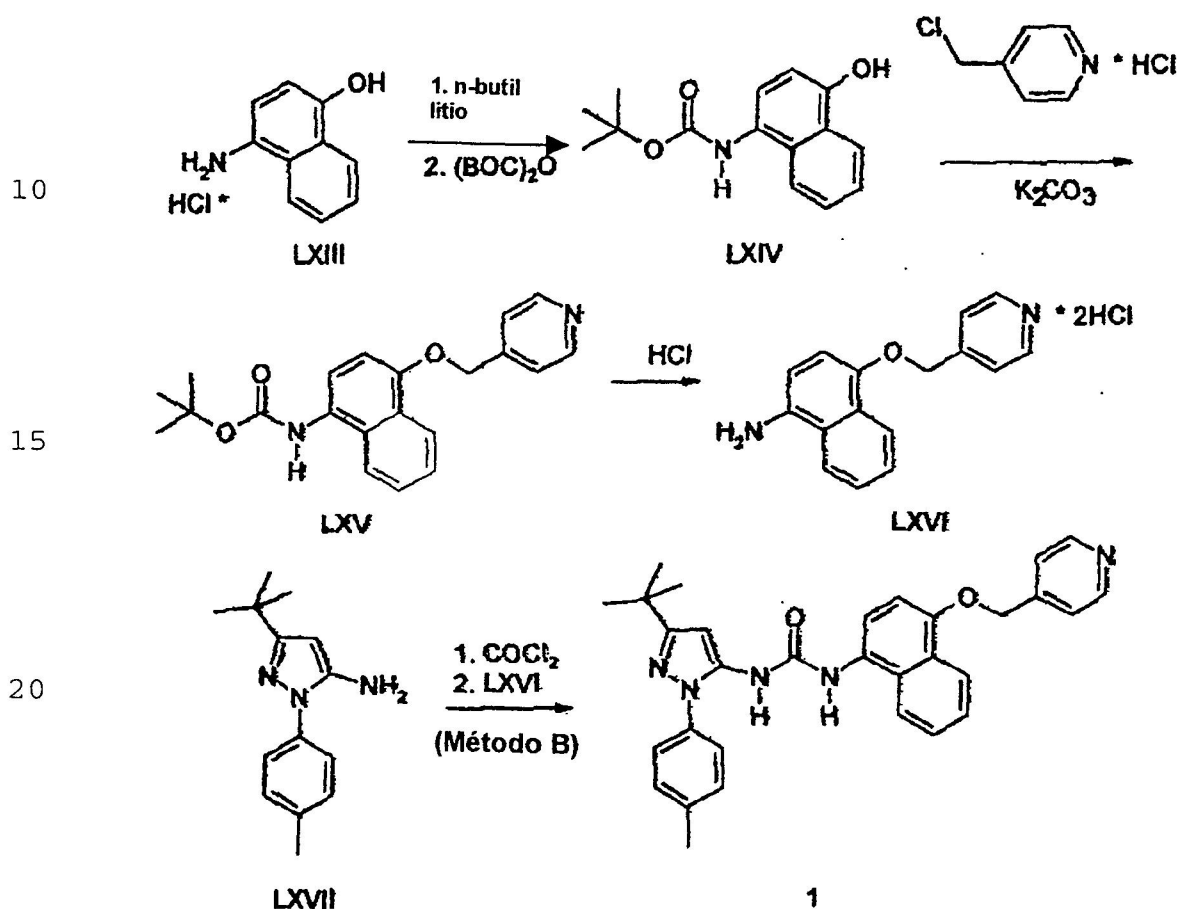
Como se ha mencionado antes. Las formas de dosificación de los compuestos de esta invención incluyen excipientes y adyuvantes farmacéuticamente aceptables, conocidos por las personas con experiencia normal en la técnica. Estos excipientes y adyuvantes incluyen, por ejemplo, intercambiadores de iones,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

EJEMPLOS DE SÍNTESIS

EJEMPLO 1

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

5



25

30

Una mezcla de hidrocloreuro de 4-metilfenil-hidrazina (10,0 g) y 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (8,67 g) en 150 ml de etanol y 7 ml de HCl concentrado, se calentó a reflujo durante toda la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se alcalinizó hasta pH 12 con un álcali y se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). Por separación

35

de los compuestos volátiles en vacío, se obtuvo un residuo que se trituro con éter de petróleo caliente (100 ml) y proporcionó 12,5 g del compuesto LXVII.

5 A una mezcla de hidrocioruro de 4-amino-1-naftol (LXIII) (172,1 g) en 750 ml de THF anhidro a -78°C , se añadió gota a gota durante 60 minutos *n*-butil-litio (490 ml de una solución 1,60 M en hexano). Una vez que la adición fue completa, se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente, y después se enfrió a -78°C , y se añadió dicarbonato de di-terc-butilo ($(\text{BOC})_2\text{O}$, 192 g) en 200 ml de THF
10 durante 20 minutos. Se dejó que la mezcla se calentara lentamente a temperatura ambiente, y se agitó durante 3 horas y se separaron la mayor parte de los compuestos volátiles en vacío. Se diluyó el residuo con acetato de etilo (1 litro) y se lavó con agua (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml) y se filtró a través de celita y se secó (MgSO_4).
15 Por separación de los compuestos volátiles en vacío, se obtuvo el compuesto LXIV (226,1 g).

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

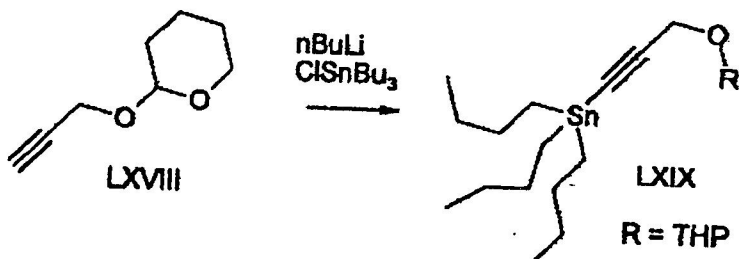
Como se ha indicado en el Método B (Esquema I), una mezcla del compuesto LXVII (0,076 g) y fosgeno (0,68 ml de una solución 1,93 M en tolueno), en 10 ml de cloruro de metileno y 10 ml de bicarbonato de sodio saturado, se agitó rápidamente durante 15 minutos a $0-5^{\circ}\text{C}$ y se secó la capa orgánica (MgSO_4). Por separación de los compuestos volátiles
35

en vacío, se obtuvo un residuo que se añadió a una mezcla de la sal dihidrocloruro anterior (0,104 g) y N,N-di-iso-propiletilamina (0,32 ml) en 5 ml de THF anhidro. La mezcla se agitó durante toda la noche y se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó (MgSO₄). Por separación de los compuestos volátiles en vacío, y purificación del residuo por cromatografía rápida usando acetato de etilo como eluyente, y recristalización del sólido con agua y etanol, se obtuvo el compuesto 1, punto de fusión 132-133°C.

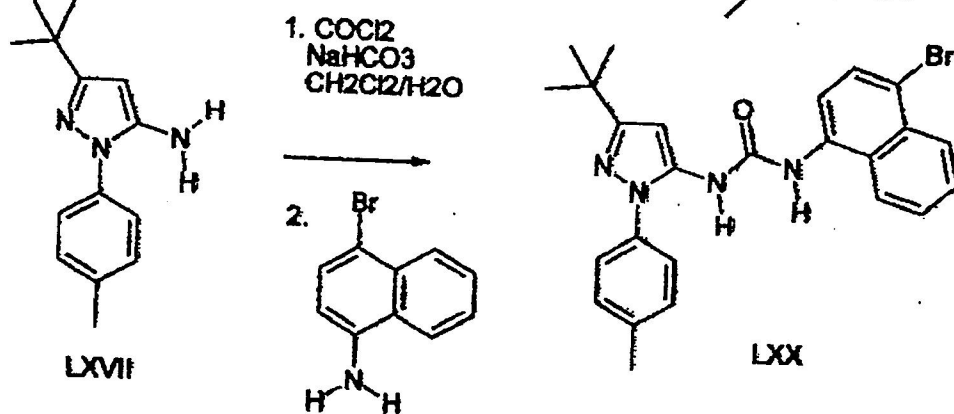
EJEMPLO 2

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

15



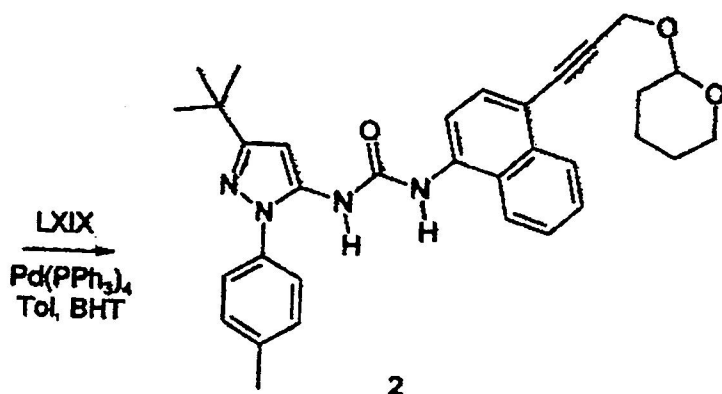
20



25

30

35



Se trató bajo atmósfera inerte, tetrahydro-2-(2-propiniloxy)-2H-pirano (LXVIII) (2,50 ml; 17,8 mmol) en 100 ml de THF anhidro a -78°C, con *n*-butil-litio (7,1 ml de una solución 2,5 M en hexano), añadido por medio de una jeringa.

5 La reacción se calentó hasta -20°C y después de 1 hora de agitación, se añadió cloruro de tributil-estaño (4,8 ml, 17,8 mmol). Después de agitar a -20°C durante 1 hora, la mezcla de reacción se sofocó con solución diluida de NaHCO₃ (~ 75 ml) y se extrajo con éter etílico (3 x 50 ml). Los

10 extractos étereos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). Después de filtración, se separaron todos los compuestos volátiles en vacío para producir el compuesto LXIX como un aceite amarillo (4,7 g; 11,0 mmol o 62% de rendimiento).

15 Una mezcla del compuesto LXVII (Ejemplo 1) (1,00 g; 3,76 mmol) y fosgeno (5,6 ml de una solución 2 M en tolueno), y 4-bromonaftilamina, se hizo reaccionar de acuerdo con el Método B (Esquema I y Ejemplo 1). El producto se purificó por trituración con heptano caliente para

20 obtener el compuesto LXX, punto de fusión 193-194°C (1,75 g, 3,67 mmol, 97% de rendimiento).

Una mezcla del compuesto LXX (970 mg, 2,03 mmol), y del compuesto LXIX (1,31 g, 3,05 mmol) y BHT (50 mg) en 50 ml de tolueno, a reflujo bajo atmósfera inerte, se trató con

25 tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (350 mg, 0,305 mmol). La mezcla de reacción cambió lentamente su color a negro. Después de 40 minutos, se paró el calentamiento y cuando la mezcla de reacción se hubo enfriado a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa 5 M de KF (~ 75 ml). Se agitó

30 vigorosamente la mezcla durante 6 horas, después se extrajo el producto con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄), se filtraron y se separaron todos los compuestos volátiles en vacío. Por cromatografía en columna, usando

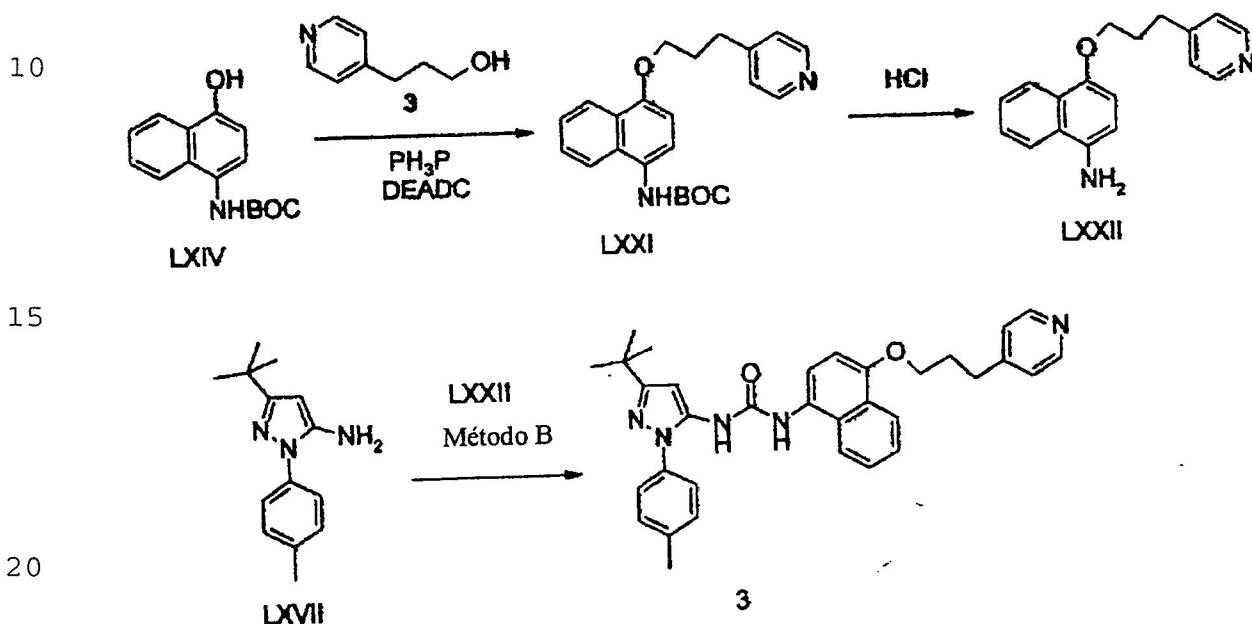
35 como eluyente 25% de acetato de etilo en hexano, seguida por recristalización en acetato de etilo/ hexano, caliente, se obtuvieron 780 mg del compuesto 2, punto de fusión 159-160°C

(1,45 mmol, 72% de rendimiento).

EJEMPLO 3

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

5



A una mezcla de compuesto LXIV (Ejemplo 1) (0,51 g), 4-piridinil-1-propanol (0,76 ml), y trifenilfosfina (1,5 g) en 10 ml de THF anhidro, se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (DEADC; 0,90 ml). Después de agitar durante toda la noche, se separaron los compuestos volátiles en vacío. La purificación del residuo por cromatografía rápida usando como eluyente 25% de hexano en acetato de etilo, y la concentración en vacío de las fracciones ricas en producto, proporcionaron el éter LXXI. Una mezcla del producto LXXI (0,74 g) y HCl (5 ml, 4,0 M en dioxano) en 10 ml de dioxano anhidro, se agitó durante toda la noche. La

30

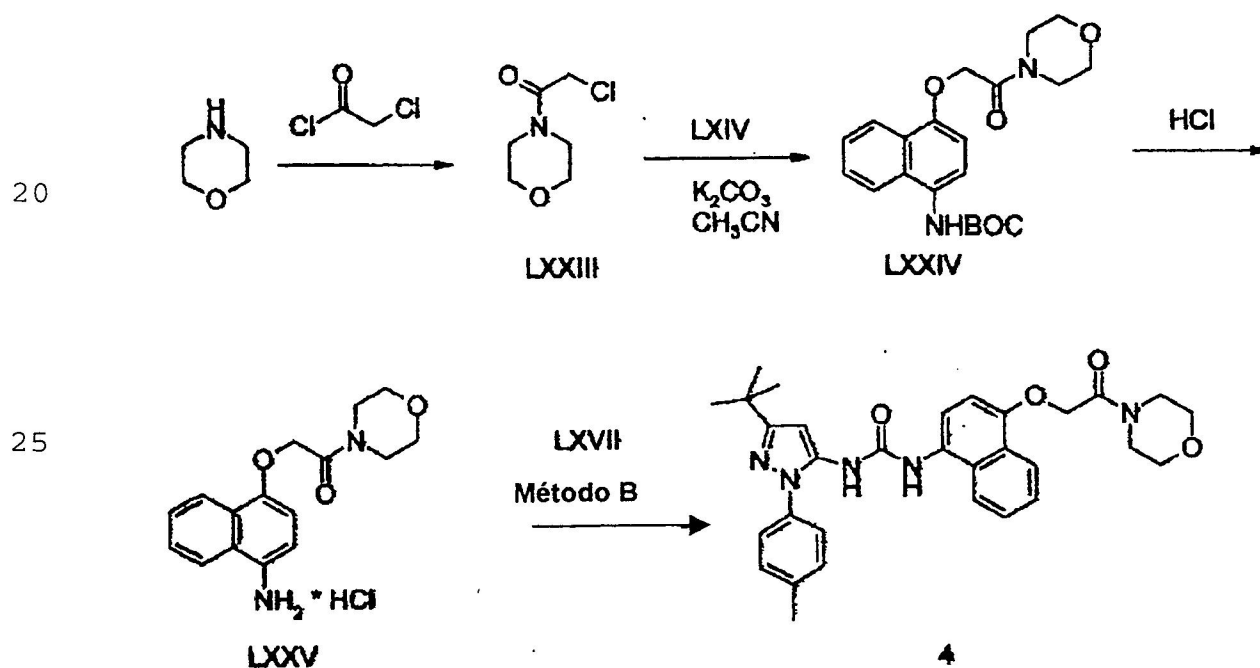
35

recogida del precipitado por filtración en vacío proporcionó el compuesto LXXII. El compuesto LXXVII (Ejemplo 1) (0,23 g), NaHCO_3 saturado (15 ml), diclorometano (15 ml), fosgeno (2,1 ml, 1,93 M en tolueno) y el compuesto LXXII (0,32 g), se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método B (Esquema I y Ejemplo 1). La purificación del residuo por cromatografía rápida usando como eluyente 25% de hexano en acetato de etilo, y la concentración en vacío de las fracciones ricas en producto, seguidas de la recristalización en acetato de etilo/metanol proporcionaron la urea 3, punto de fusión 205-207°C.

EJEMPLO 4

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

15

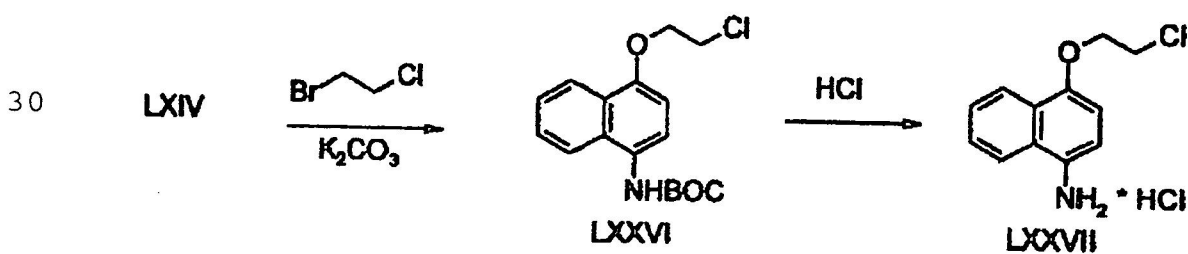


A una solución de morfolina (0,55 ml) en 5 ml de

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

EJEMPLO 5

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



10



35

Una suspensión del compuesto LXIV (Ejemplo 1) (5,0 g), carbonato de potasio en polvo (13,3 g) y 1-bromo-2-cloroetano (5,5 g) en 100 ml de acetonitrilo, se calentó a

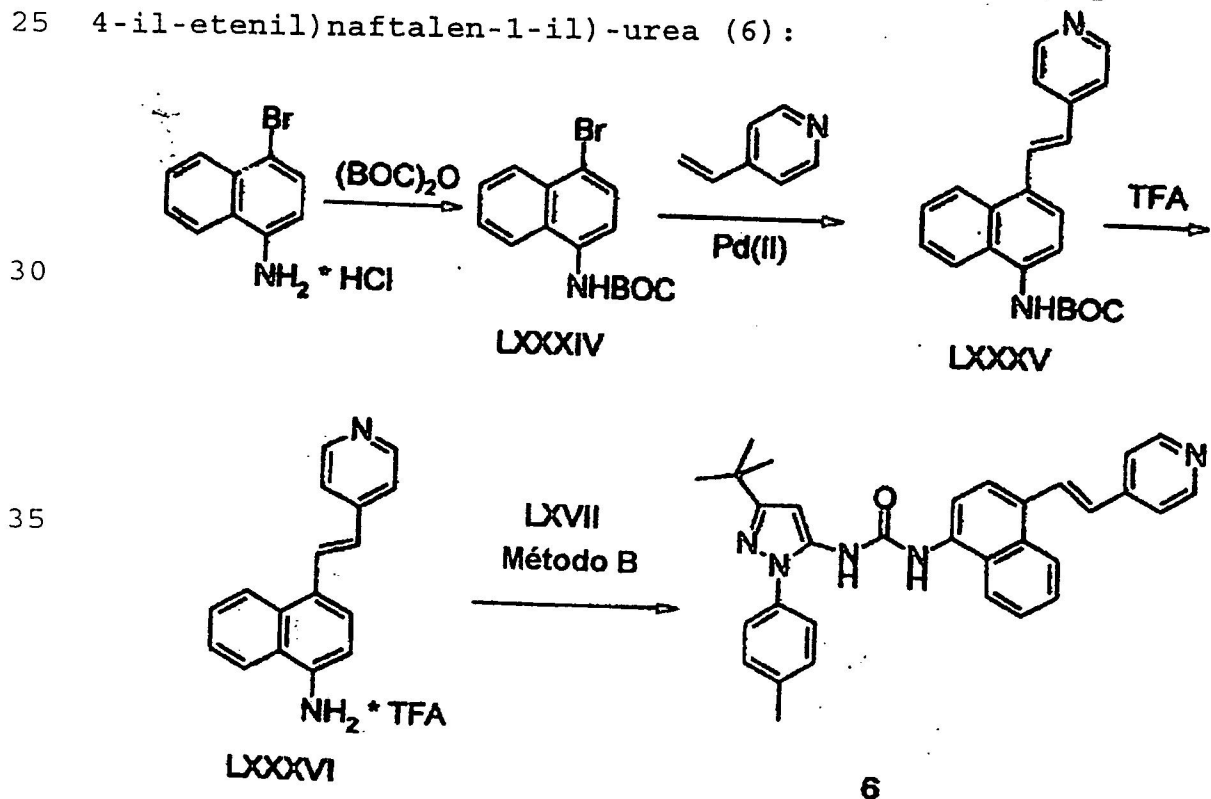
80°C durante toda la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se sometió a reparto entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se separaron los compuestos volátiles en vacío. La purificación del residuo por cromatografía rápida usando como eluyente 25% de acetato de etilo en hexano, y la concentración en vacío de las fracciones ricas en producto, proporcionaron el éter LXXVI. Una mezcla del producto LXVI (2,0 g) y HCl (15 ml, 4,0 M en dioxano) en 10 ml de dioxano anhidro, se agitó durante toda la noche. Se añadió éter y se recogió el precipitado por filtración en vacío para obtener el compuesto LXXVII. Como se indica en el Método C (Esquema 1) una solución de LXXVII (1,6 g), carbamato de fenilo LXXVIII, preparado a partir del LXVII, cloroformiato de fenilo (1,05 equivalentes), piridina (3 equivalentes), en THF (2,3 g) y diisopropiletilamina (3,1 g) en 10 ml de DMSO anhidro, se agitó durante una hora y se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, NaHCO_3 al 50%, salmuera, se secó (MgSO_4) y los compuestos volátiles se separaron en vacío. La purificación del residuo por cromatografía rápida usando como eluyente 33% de acetato de etilo en hexano, la concentración en vacío de las fracciones ricas en producto, seguida por trituración con 33% de acetato de etilo en hexano, proporcionaron el compuesto LXXIX. Una mezcla del compuesto LXXIX (1,6 g) y yoduro de sodio (5,0 g) en 10 ml de acetona, se calentó a reflujo durante 4 días, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y los compuestos volátiles se separaron en vacío, para dar el compuesto LXXX.

A una solución de tiomorfolina (0,50 g) en 25 ml de diclorometano, se añadió di-terc-butildicarbonato. Se agitó la mezcla durante 18 horas y se separaron los compuestos volátiles en vacío. La recristalización del residuo en hexano proporcionó el compuesto LXXXI. A una solución del compuesto LXXXI (0,40 g) en 8 ml de etanol a 0°C, se añadió peryodato de sodio. Se agitó la mezcla a 0°C durante una

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

EJEMPLO 6

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

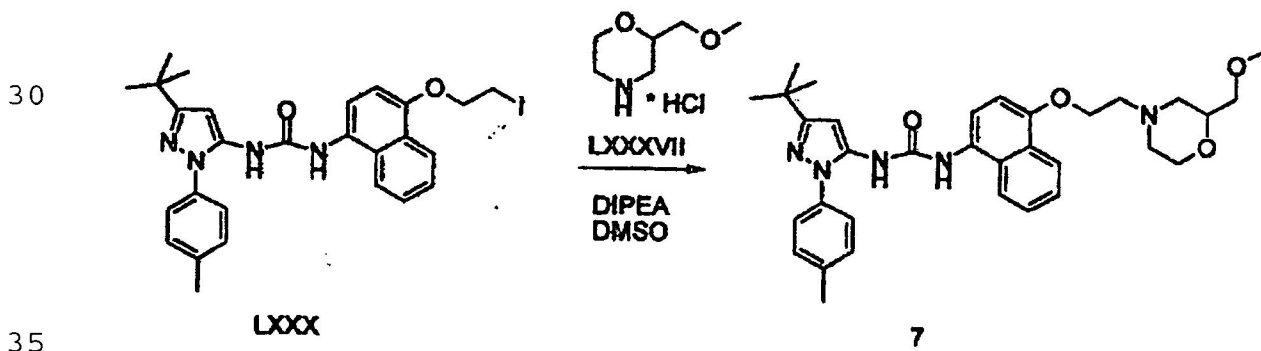


Una mezcla de 4-bromoaminonaftaleno (5,0 g) y di-
 terc-butildicarbonato (5,9 g) en 100 ml de tolueno, se
 calentó a 70°C durante 15 horas, se enfrió a temperatura
 ambiente, y se separaron los compuestos volátiles en vacío.
 5 El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con HCl
 0,1M y salmuera, se secó (MgSO₄) y se separaron los compues-
 tos volátiles en vacío. La recristalización del residuo en
 éter de petróleo caliente dio el compuesto LXXXIV. Se añadió
 4-vinilpiridina (0,86 ml) a una suspensión del compuesto
 10 LXXXIV (2,0 g) en 5 ml de trietilamina, seguida de acetato
 de paladio(II) (0,014 g) y tri-orto-tolilfosfina (0,038 g).
 La mezcla se calentó a 110°C durante cuatro horas, se enfrió
 a temperatura ambiente, y se diluyó con agua y acetato de
 etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄)
 15 y se separaron los compuestos volátiles en vacío. La purifi-
 cación del residuo por cromatografía rápida usando como
 eluyente 50% de acetato de etilo en hexano, y la concentra-
 ción en vacío de las fracciones ricas en producto, propor-
 cionaron el naftaleno LXXXV. Una solución de LXXXV (0,34 g)
 20 en 10 ml de TFA se agitó durante una hora, y se separaron
 los compuestos volátiles en vacío para dar el compuesto
 LXXXVI. Los compuestos LXXXVI y LXVII (Ejemplo 1) se hicie-
 ron reaccionar de acuerdo con el Método B para proporcionar
 la urea 6, punto de fusión 203°C (con descomposición).

25

EJEMPLO 7

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

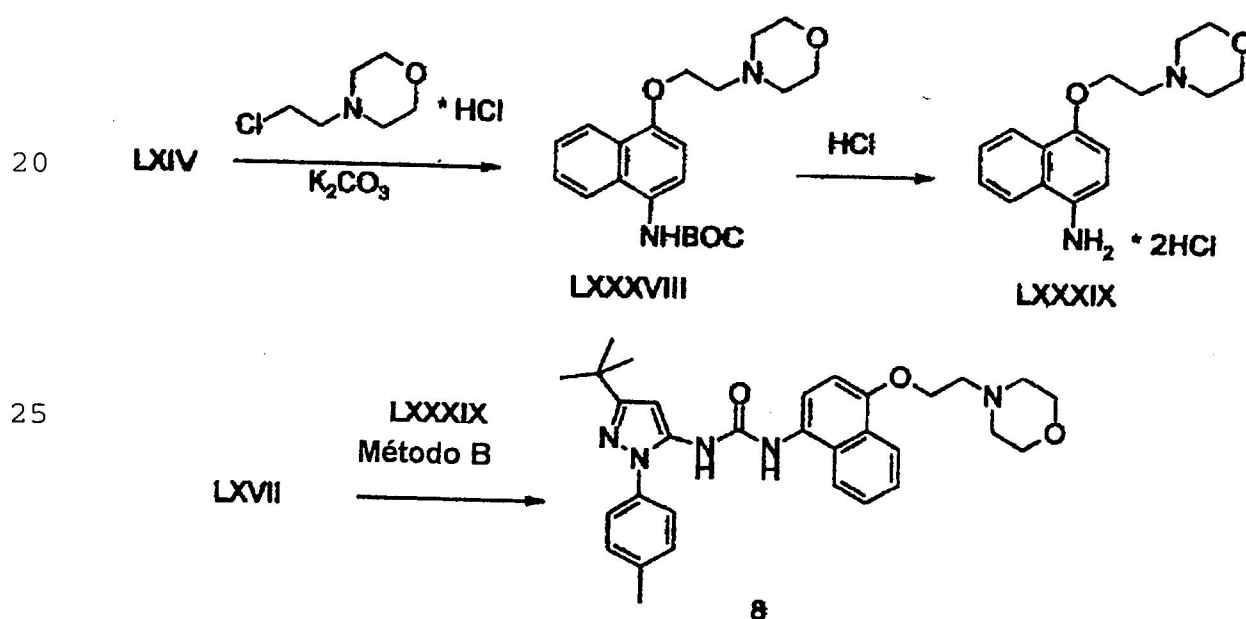


Una mezcla de LXXXVII (preparado por el método de Y. Jinbo et al., *J. Med. Chem.*, 1994, 37, 2791) (0,044 g), LXXX (véase el Ejemplo 5) (0,15 g) y DIPEA (0,068 ml), se agitó durante toda la noche, se diluyó con éter y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se separaron los compuestos volátiles en vacío. La purificación del residuo por cromatografía rápida usando como eluyente un gradiente de 1-4% de metanol en acetato de etilo, y la concentración en vacío de las fracciones ricas en producto, proporcionaron la urea 7, punto de fusión 85-90°C.

EJEMPLO 8

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

15



30

35

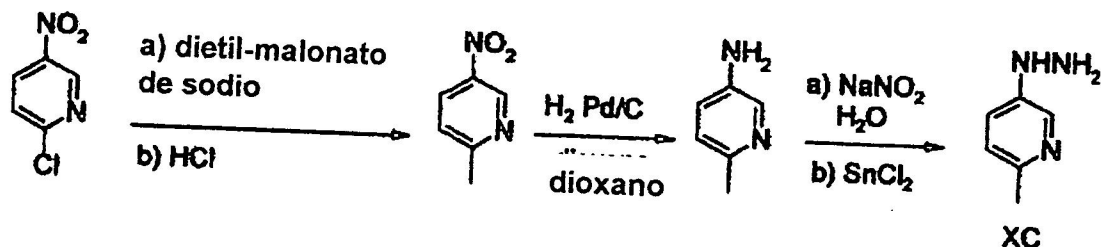
Una mezcla del compuesto LXIV (Ejemplo 1) (0,464 g), hidrocioruro de 4-(2-cloroetil)morfolina (0,3435 g) y

carbonato de potasio en polvo (0,93 g), se calentó en acetonitrilo (15 ml) a 80°C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo y agua. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), y se separaron los compuestos volátiles en vacío. Por purificación del residuo por cromatografía rápida usando 12% de hexano en acetato de etilo como eluyente, y por concentración en vacío de las fracciones ricas en producto, se obtuvo el compuesto LXXXVIII. Una solución de LXXXVIII (0,511 g) y HCl (1 ml de HCl 4 M en dioxano) en 5 ml de dioxano, se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Por separación de los compuestos volátiles en vacío, se obtuvo el producto LXXXIX, que se hizo reaccionar con LXVII (Ejemplo 1) de acuerdo con el Método B para proporcionar la urea 8, punto de fusión 142-143°C.

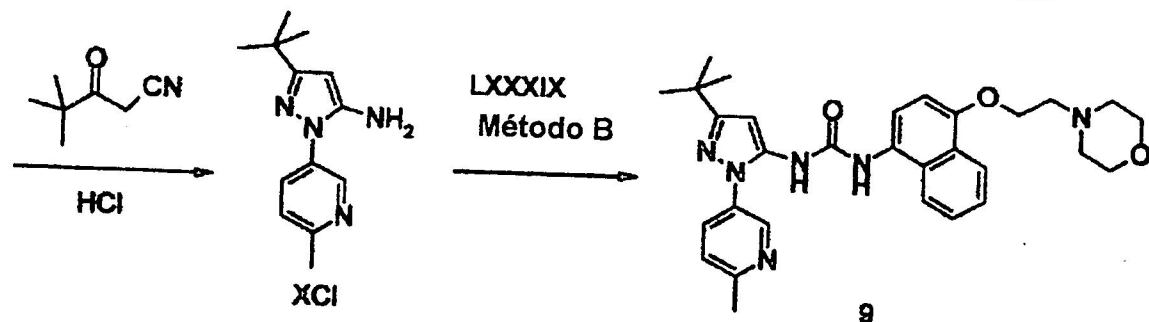
EJEMPLO 9

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

20



25



30

35

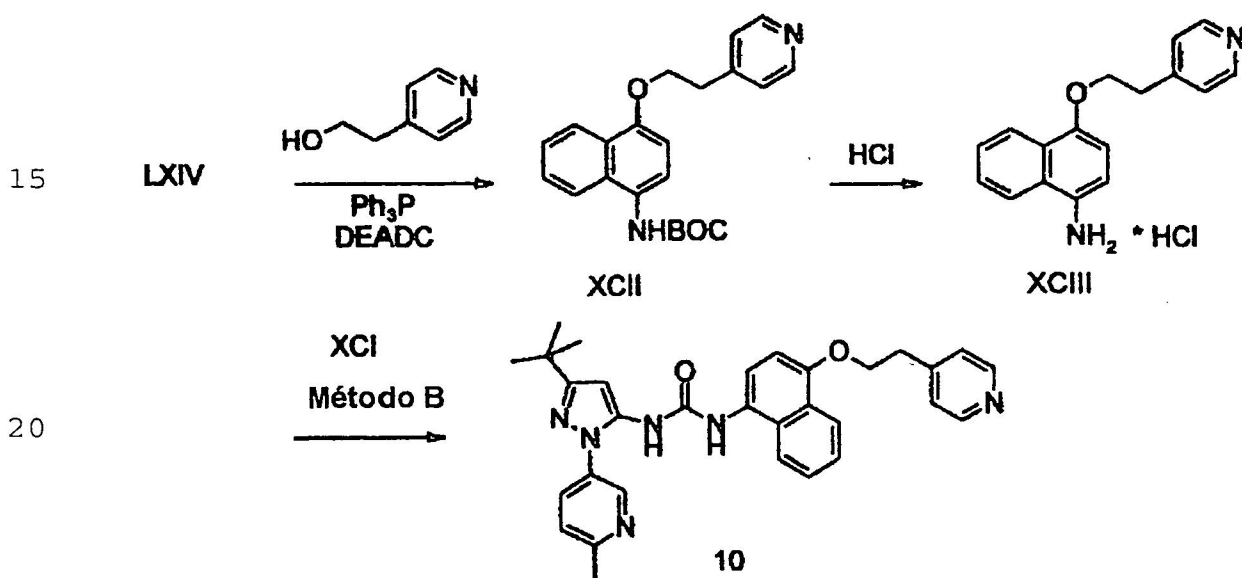
Una suspensión de malonato de dietilo (42 ml) y sodio (4,71 g) se calentó lentamente a 90°C y se agitó a 90°C durante 2 horas, y a 120°C durante 30 minutos antes de ser enfriada a temperatura ambiente. Se añadieron tolueno
5 (200 ml) y 2-cloro-5-nitropiridina (25,0 g) y se calentó la mezcla a 110°C durante 1,5 horas, y a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de separación de los compuestos volátiles en vacío, se añadió HCl 6 N (200 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 4 horas, y se enfrió a tempera-
10 tura ambiente. Se neutralizó la solución con carbonato de sodio sólido, se extrajo con acetato de etilo (6 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio sólido, y se concentró hasta un sólido oscuro. Este material se purificó por cromatografía rápida usando 20% de acetato de etilo en éter
15 de petróleo como eluyente. La concentración en vacío de las fracciones ricas en producto, dió 2-metil-5-nitropiridina. Una mezcla de 2-metil-5-nitropiridina (13,0 g) y Pd al 10% sobre carbono activado (0,1 g) en 1,4-dioxano (150 ml) se hidrogenó a 35150 kg/m² durante 24 horas y se filtró sobre celita. Por separación de los compuestos volátiles en vacío,
20 se obtuvo 2-metil-5-aminopiridina. Una solución de este compuesto (9,90 g) se disolvió en HCl 6 N (100 ml), se enfrió a 0°C, y se agitó vigorosamente a lo largo de todo el procedimiento. Se añadió nitrito de sodio (6,32 g) en agua
25 (50 ml). Después de 30 minutos, se añadió cloruro de estaño(II) dihidratado (52,0 g) en HCl 6 N (100 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 horas. Se ajustó el pH a pH 14 con solución acuosa de hidróxido de potasio al 40% y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos
30 reunidos se secaron (MgSO₄) y por separación de los compuestos volátiles en vacío, se obtuvo la hidrazina XC. Una solución de XC (8,0 g) y 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (10,0 g) en etanol (200 ml) y HCl 6 N (6 ml), se mantuvo a reflujo durante 17 horas, y se enfrió a temperatura ambiente. Se
35 añadió hidrógenocarbonato de sodio sólido para neutralizar la solución. Se filtró la suspensión y por separación de los compuestos volátiles en vacío, se obtuvo un residuo que se

purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo como eluyente. La concentración en vacío de las fracciones ricas en producto, dió el compuesto XCI, que se hizo reaccionar con LXXXIX (Ejemplo 8) de acuerdo con el
5 Método B para proporcionar la urea 9, punto de fusión 121-123°C.

EJEMPLO 10

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

10

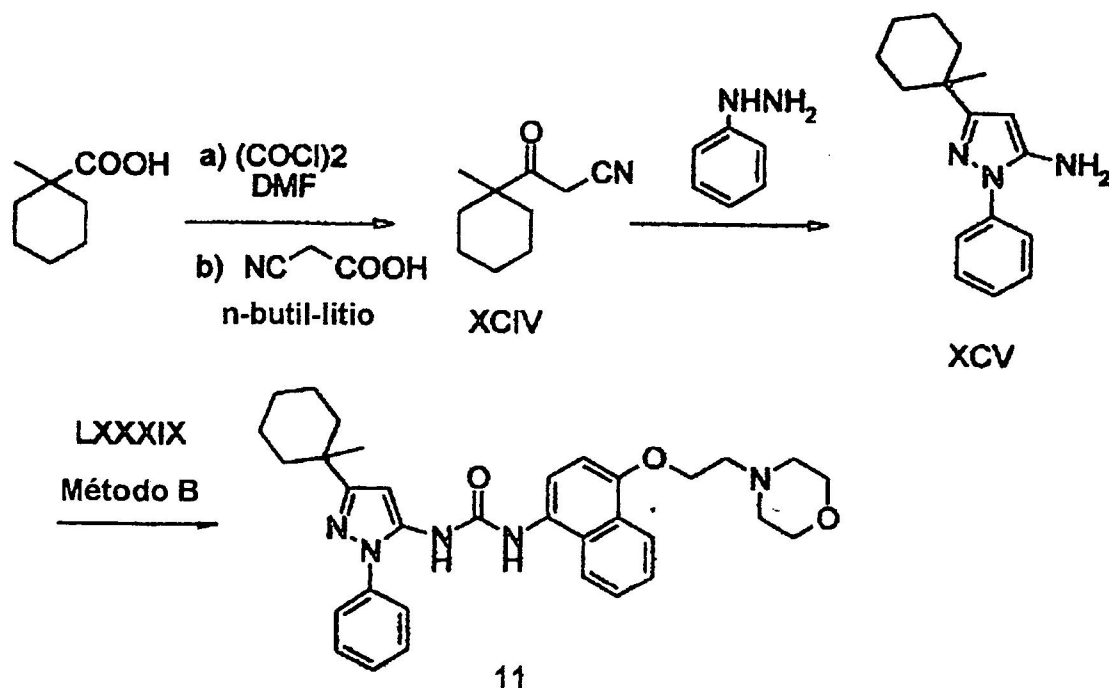


A una solución de LXIV (Ejemplo 1) (0,962 g), 2-(piridin-4-il)etanol (1,4 g) y trifenilfosfina (2,90 g) en
30 THF (25 ml), se añadió gota a gota DEADC (1,8 ml). Se agitó la mezcla durante toda la noche y se separaron los compuestos volátiles en vacío. Por purificación del residuo por cromatografía rápida usando acetato de etilo como eluyente y por concentración en vacío de las fracciones ricas en
35 producto, se obtuvo el compuesto XCII. A una solución de XCII (1,4 g) en dioxano (15 ml) se añadió HCl (10 ml de una solución 4 M en dioxano). Se agitó la solución durante toda

la noche y el producto XCIII se filtró y se secó. Este se hizo reaccionar con XCI (Ejemplo 9) de acuerdo con el Método B para proporcionar la urea 10, punto de fusión 189-190°C.

EJEMPLO 11

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

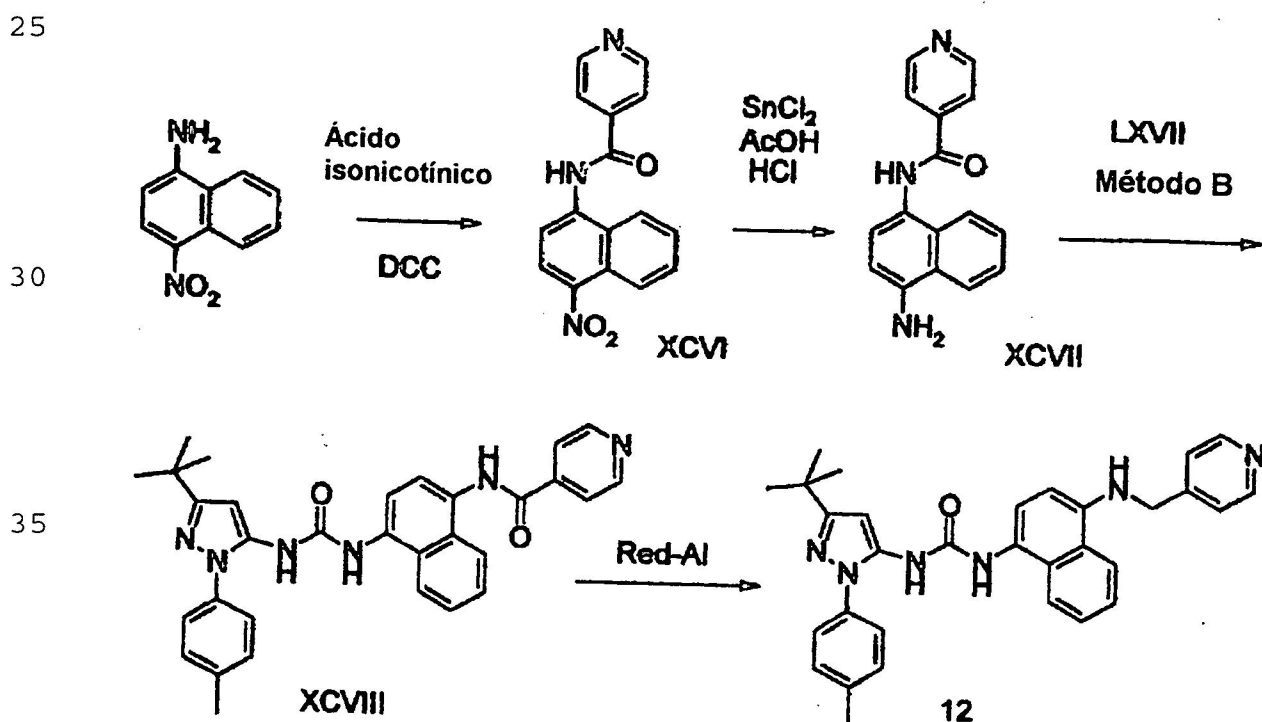


A una solución de ácido ciclohexano-1-metil-1-carboxílico (1,31 g), en 5 ml de cloruro de metileno, se añadió solución de cloruro de oxalilo (5,5 ml de una solución 2,0 M en cloruro de metileno), y una gota de DMF anhidra. Se mantuvo la mezcla a reflujo durante 3 horas bajo atmósfera inerte y se enfrió a temperatura ambiente. El ácido cianoacético (1,57 g) en acetato de etilo, se secó (MgSO₄) y se separaron los compuestos volátiles en vacío. El residuo la 2,2-bipiridina (~10 mg) en THF anhidro (70 ml) se enfriaron a -70°C y se trataron con n-BuLi (2,5 M en hexano) lenta-mente, mientras se dejó que la mezcla de reacción alcanzara 0°C. Cuando persiste el color rojo a 0°C (esto es después de 15,0 ml de solución de n-BuLi), la

solución se enfrió de nuevo a -70°C y la solución de cloruro ácido anterior (9,21 mmol) se añadió por medio de una jeringa en una porción. Se calentó la mezcla a temperatura ambiente, se agitó durante 0,5 horas, se vertió sobre HCl acuoso 1 N (200 ml) y se extrajo con cloroformo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera y se secaron (MgSO_4). Por separación de los compuestos volátiles en vacío se obtuvo un residuo que se purificó por cromatografía en columna usando hexano y acetato de etilo como eluyente. Por concentración en vacío de las fracciones ricas en producto, se obtuvo el compuesto XCIV. Una solución de XCIV (0,80 g) y fenilhidrazina (0,48 ml) en tolueno (5 ml) se calentó con separación azeotrópica del agua durante toda la noche y se separaron los compuestos volátiles en vacío. Por purificación del residuo por cromatografía rápida usando acetato de etilo y hexano como eluyente, y por concentración en vacío de las fracciones ricas en producto, se obtuvo el producto XCV, que se hizo reaccionar con LXXXIX (Ejemplo 8) de acuerdo con el Método B para proporcionar la urea 11, punto de fusión $147-149^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 12

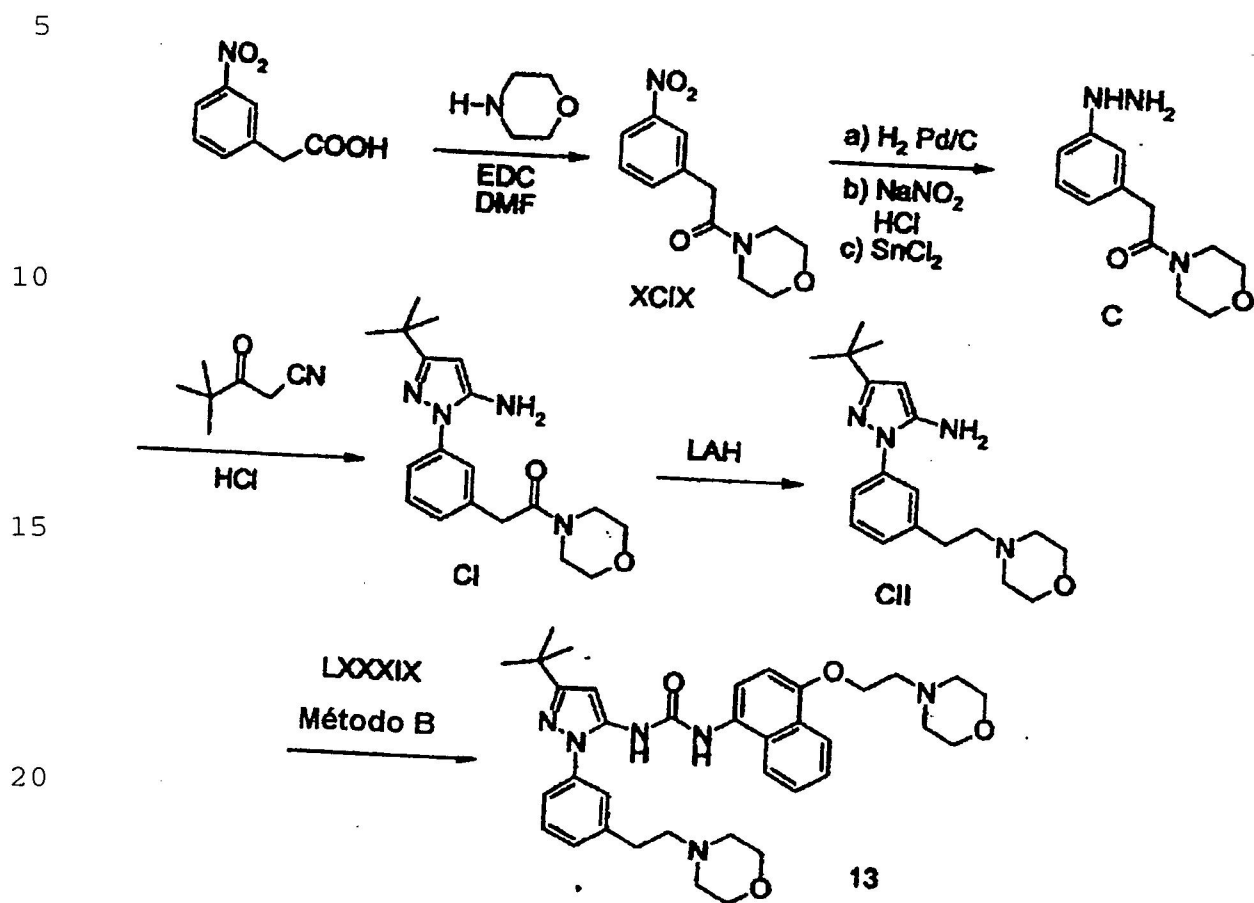
1-[5-*terc*-Butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piridin-4-il-metilamino)naftalen-1-il]-urea (12):



Se mezclaron juntos ácido isonicotínico (1,13 g) y DCC (2,5 g) en cloruro de metileno (80 ml), bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente. Después de 30 minutos se añadió a esta suspensión 4-nitro-1-naftilamina (1,70 g) así como una cantidad catalítica de DMAP (~50 mg). Después de 2 días se filtró la suspensión a través de Celita, se separaron los compuestos volátiles en vacío y se purificó el residuo por cromatografía en columna para obtener el compuesto XCVI. Una mezcla de XCVI (0,299 g) en ácido acético (6 ml) se trató a temperatura ambiente con una solución de cloruro de estaño (1,55 g) en 6 ml de HCl concentrado. Después de agitar durante 1,5 horas, se vertió la mezcla lentamente sobre solución acuosa de NaOH al 15% y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Por secado (MgSO_4), separación de los compuestos volátiles en vacío y purificación del residuo por cromatografía en columna usando 5% de metanol en acetato de etilo como eluyente, se obtuvo el compuesto XCVII, que se hizo reaccionar con LXVII (Ejemplo 1) de acuerdo con el Método B para proporcionar el compuesto XCVIII. A una suspensión de XCVIII (0,101 g) en THF anhidro (7 ml) a temperatura ambiente, se añadió gota a gota Red-Al (solución al 65% p/p en tolueno; 0,27 ml) bajo atmósfera inerte. Se mantuvo entonces la mezcla a reflujo durante 1 hora (color rojo oscuro), se enfrió, y se añadió metanol gota a gota hasta que dejó de observarse evolución de H_2 . Por separación de la mayor parte del disolvente en vacío se obtuvo un residuo que se purificó por cromatografía en columna usando hexano, 50% de acetato de etilo en hexano y finalmente acetato de etilo como eluyentes. Por concentración en vacío de las fracciones ricas en producto, se obtuvo el sólido 12, punto de fusión 174-177°C.

EJEMPLO 13

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



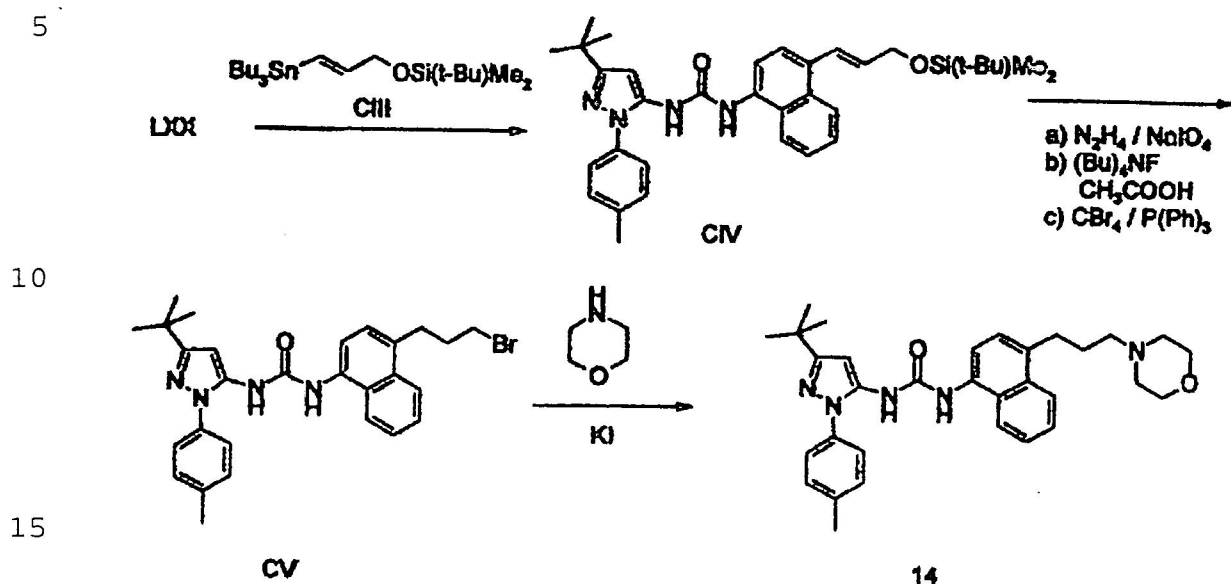
Una mezcla de ácido 3-nitrofenilacético (5,02 g), morfolina (4,83 ml) y EDC (10,62 g) en 80 ml de DMF a temperatura ambiente, se agitó durante 6 horas, y se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y salmuera y se secaron ($MgSO_4$). Por separación de los compuestos volátiles

262
277

en vacío se obtuvo el compuesto XCIX. Una mezcla de XCIX (6,7 g) y Pd al 10% sobre carbono (0,1 g) en acetato de etilo (100 ml) se hidrogenó a 35150 kg/m² durante 15 horas y se filtró sobre celita. Por separación de los compuestos volátiles en vacío se obtuvo una amina (5,7 g) que se disolvió en HCl 6 N (40 ml), se enfrió a 0°C, y se agitó vigorosamente. Se añadió nitrito de sodio (2,11 g) en agua (5 ml) gota a gota. Después de 30 minutos se añadió cloruro de estaño(II) dihidratado (52,0 g) en HCl 6 N (100 ml), por medio de un embudo de adición y la suspensión de reacción se agitó a 0°C durante 3 horas. Se ajustó el pH a pH 14 con solución acuosa de hidróxido de sodio al 40% y se extrajo la solución con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄). Por separación de los compuestos volátiles en vacío, se obtuvo el compuesto C. Una solución de C (2 g) y 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (1,1 g) en etanol (80 ml) conteniendo HCl 6 N (2 ml), se mantuvo a reflujo durante 17 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se ajustó el pH a pH 14 con solución acuosa de hidróxido de sodio al 40%. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y los extractos orgánicos reunidos se secaron (MgSO₄). Por separación de los compuestos volátiles en vacío, se obtuvo el compuesto CI. A una solución de CI (150 mg) en THF seco (10 ml) a 0°C, se añadió gota a gota una solución de LAH en éter (2,13 ml de una solución 1 M). Se calentó lentamente la mezcla a 60°C, se agitó durante 5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se agitó durante 16 horas. Se sofocó la reacción con la adición de una solución acuosa de NaOH al 10% hasta que se consiguió un pH neutro. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y los extractos orgánicos reunidos se secaron (MgSO₄). Por separación de los compuestos volátiles en vacío, se obtuvo un residuo que se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo como eluyente. La concentración en vacío de las fracciones ricas en producto, dió el compuesto CII, que se hizo reaccionar con el compuesto LXXXIX (Ejemplo 8) de acuerdo con el Método B para proporcionar la urea 13, como un aceite.

EJEMPLO 14

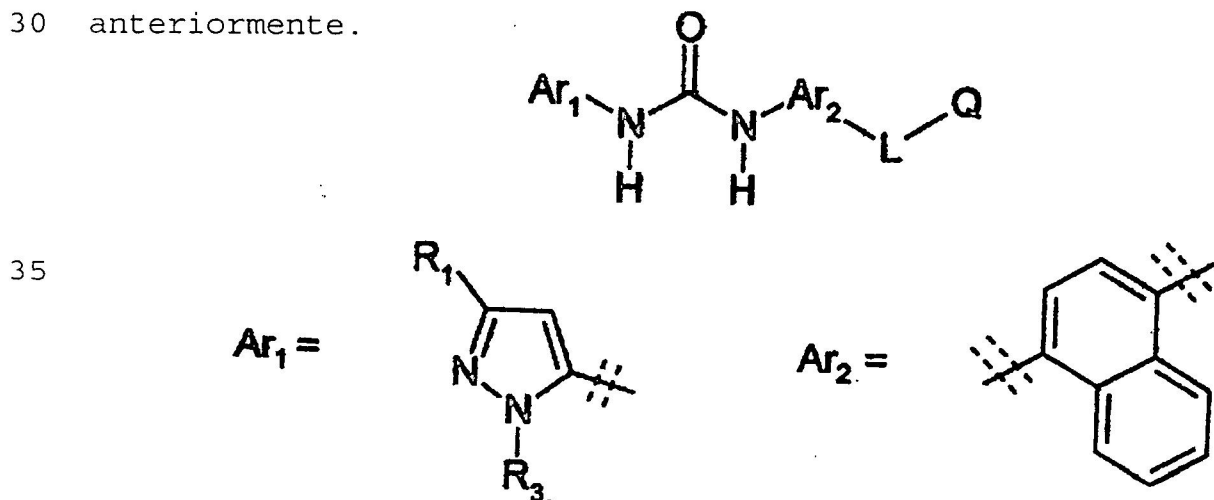
1-[5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-morfolin-4-il-propil)naftalen-1-il]-urea (14):



Una mezcla del compuesto LXX (Ejemplo 2) (3,0 g),
 20 compuesto CIII (preparado por el procedimiento de J. W. Labadie et al., 1983, *J. Org. Chem.* 48, 4364) (3,0 g) y tetrakistrifenilfosfinpaladio (0,15 g) en 18 ml de tolueno, se calentó a 100°C durante 30 minutos. Se añadieron otros 0,050 g de catalizador. Se calentó la mezcla durante tres
 25 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter y se lavó con NH₄OH al 5%, agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se separaron los compuestos volátiles en vacío. Por purificación del residuo por cromatografía rápida usando metanol al 1% en diclorometano como eluyente y concentración en
 30 vacío de las fracciones ricas en producto, se obtuvo el compuesto CIV. A CIV (2,2 g) e hidrazina (4,9 g) en 50 ml de etanol y 10 ml de THF a 0°C, se añadió gota a gota una solución de peryodato de sodio (8,1 g) en 15 ml de agua. Se calentó la mezcla a temperatura ambiente, se agitó durante
 35 seis horas, se calentó a 40°C durante dos horas y se diluyó con diclorometano, se lavó con hidróxido de sodio 1 N, agua y salmuera, y se secó (MgSO₄). Por separación de los compues-

tos volátiles en vacío, se obtuvo la olefina saturada. Una
mezcla de este alcano (2,1 g) y fluoruro de tetrabutilamonio
(14,4 ml, 1M en THF), y ácido acético (1,1 g) se agitó
durante toda la noche, se diluyó con acetato de etilo y se
5 lavó con agua y salmuera, y se secó (MgSO₄). Por separación
de los compuestos volátiles en vacío, purificación del
residuo por cromatografía rápida usando hexano al 33% en
acetato de etilo como eluyente y concentración en vacío de
las fracciones ricas en producto, se obtuvo el alcohol. A
10 una solución de este alcohol (0,60 g) en acetonitrilo a 0°C,
se añadió trifenilfosfina (0,52 g), y después tetrabromuro
de carbono (0,65 g). Se agitó la mezcla a temperatura
ambiente, durante dos días y se separaron los compuestos
volátiles en vacío. Por purificación del residuo por
15 cromatografía rápida usando 33% de acetato de etilo en
hexano como eluyente y por concentración en vacío de las
fracciones ricas en producto, se obtuvo el compuesto CV. Una
mezcla de CV (0,23 g), morfolina (0,039 g), KI (0,073 g) y
DIPEA (0,1 ml) en DMF (3 ml), se agitó durante 6 horas a
20 temperatura ambiente y se diluyó con éter y agua. La capa
orgánica se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄). Por sepa-
ración de los compuestos volátiles en vacío, se obtuvo un
residuo que se purificó por cromatografía rápida usando
acetato de etilo como eluyente. Por concentración en vacío
25 de las fracciones ricas en producto, se obtuvo el compuesto
14, que se recrystalizó en hexano y acetato de etilo, punto
de fusión 147-149°C.

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



265
275

TABLA 1

	Ejemplo No.	R ₁	R ₃	Q-L-	Punto de fusión °C
5	15	<i>t</i> -Bu	2-Cl-piridin-5-ilo	2-(morfolin-4-il)etoxi	123-125
	16	<i>t</i> -Bu	4-Me-fenilo	2-(imidazol-1-il)etoxi	201-202
	17	<i>t</i> -Bu	2-MeO-piridin-5-ilo	2-(morfolin-4-il)etoxi	108-110
	18	<i>t</i> -Bu	piridin- 3-ilo	2-(morfolin-4-il)etoxi	191-192
	19	<i>t</i> -Bu	4-Cl-fenilo	2-(morfolin-4-il)etoxi	116-118
10	20	<i>t</i> -Bu	4-Me-fenilo	piridin-3-ilmetilamino	137-140
	21	<i>t</i> -Bu	4-Me-fenilo	morfolin-4-il-metilo	174
	22	<i>t</i> -Bu	4-Me-fenilo	2-(piridin-4-il)etoxi	187-190
	23	<i>t</i> -Bu	4-Me-fenilo	3-(piridin-3-il)- <i>n</i> -propoxi	162-163
	24	<i>t</i> -Bu	4-Me-fenilo	morfolin-4-carboniloxi- etoxi	176-177
15	25	<i>t</i> -Bu	4-Me-fenilo	2-(morfolin-4-il)etoxi (Ar ₂ = 3-metilnaft-1-ilo)	176-177
	26	<i>t</i> -Bu	4-Me-fenilo	2-(piridin-4-il)etilo	117-120
	27	<i>t</i> -Bu	metilo	2-(morfolin-4-il)etoxi	201-202
	28	<i>t</i> -Bu	4-Me-fenilo	2-(tiomorfolin-4-il)etoxi	122-124
	29	<i>t</i> -Bu	4-Me-fenilo	2-(piperazin-1-il)etoxi	190
20	30	<i>t</i> -Bu	4-Me-fenilo	2-(morfolin-4-il)- <i>n</i> - propoxi	110-111
	31	<i>t</i> -Bu	4-Me-fenilo	2-(4-tetrahidropiran-4-il)etoxi	174-175
	32	<i>t</i> -Bu	4-Me-fenilo	3-(morfolin-4-il)propin- 1-ilo	120-121
	33	<i>t</i> -Bu	4-Me-fenilo	3-(piperidin-1-il)propin- 1-ilo	109-112
	34	<i>t</i> -Bu	4-Me-fenilo	4-[4-(tetrahidropiran-2-iloxi)butin-1-ilo]	180-181

	35	<i>t</i> -Bu	4-Me-fenilo	2-(3,4-dimetoxifenil)etoxi	183-184
	36	<i>t</i> -Bu	4-Me-fenilo	(piridin-4-carbonil)amino	> 250
	37	<i>i</i> -Pr	fenilo	2-(morfolin-4-il)etilo	177-178
	38	CF ₃ CH ₂	4-Me-fenilo	2-(morfolin-4-il)etilo	176-178
5	39	3-tetrahidropiranilo	fenilo	2-(morfolin-4-il)etilo	155-156
	40	ciclohexilo	fenilo	2-(morfolin-4-il)etilo	191-192
	41	<i>t</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	2-(morfolin-4-il)etilo	81-83
	42	<i>t</i> -Bu	bencilo	2-(morfolin-4-il)etilo	180-181
	43	<i>t</i> -Bu	4-Me-3-morfolin-4-il-metilfenilo	2-(morfolin-4-il)etilo	aceite
10	44	<i>t</i> -Bu	4-Me-3-C(O)NH ₂ -fenilo	2-(morfolin-4-il)etilo	aceite
	45	<i>t</i> -Bu	4-Me-3-Me ₂ NCH ₂ -fenilo	2-(morfolin-4-il)etilo	aceite

EVALUACION DE LAS PROPIEDADES BIOLÓGICAS

15 Inhibición de la producción del TNF en células THP

La inhibición de la producción de citoquinas que resulta de la inhibición de MAP quinasa p38 se puede observar midiendo la inhibición del TNF α en células THP estimuladas con lipopolisacáridos. Todas las células y reactivos se diluyeron en RPMI 1640 con rojo de fenol y L-glutamina, suplementado con L-glutamina adicional (total: 4mM), penicilina y estreptomycin (50 unidades/ml de cada una) y suero fetal bovino (FBS, 3%) (GIBCO, todos a la concentración final). El ensayo se realizó en condiciones estériles; solamente la preparación del compuesto de ensayo no era estéril. Las soluciones iniciales concentradas se prepararon en DMSO seguidas por dilución en RPMI 1640, dos veces más alta que la concentración final deseada del ensayo. Se añadieron células confluentes THP.1 (concentración final de

257
277

2 x 10⁶ células/ml; American Type Collection Company, Rockville, MD) a placas de cultivo de polipropileno de fondo redondo con 96 pocillos (Costar 3790; estériles) que contenían 125 µl del compuesto de ensayo (con doble concentración) o vehículo DMSO (testigos, blancos). La concentración de DMSO no excedió del 0,2% al final. Se dejó preincubar la mezcla de células durante 30 minutos, a 37°C, 5% de CO₂ antes de la estimulación con el lipopolisacárido (LPS: 1µg/ml final; Siga L-2630, de *E. coli* serotipo 0111.B4; almacenado a concentración de 1mg/ml de endotoxina cribada de H₂O destilada a -80°C). Los blancos (no estimulados) recibieron el vehículo H₂O; el volumen final de incubación fue 250 µl. La incubación durante toda la noche (18-24 horas) se llevó a cabo como se ha descrito antes. Se terminó el ensayo centrifugando las placas durante 5 minutos, a temperatura ambiente, 1600 rpm (400 x g); se transfirieron los sobrenadantes a placas limpias de 96 pocillos y se almacenaron a -80°C hasta que se analizaron en cuanto al TNFα humano por medio de un kit de ELISA disponible comercialmente (Biosource # KHC3015, Camarillo, CA). Se analizaron los datos por regresión no lineal (ecuación de Hill) para generar una curva dosis-respuesta usando SAS Software System (SAS Institute, Inc., Cary, NC). El valor IC₅₀ calculado, es la concentración del compuesto de ensayo que causó una disminución del 50% en la producción máxima de TNFα.

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

30 Inhibición de MAP quinasa p38

La inhibición de la actividad de MAP quinasa p38 se puede medir en el siguiente ensayo que mide la capacidad de un compuesto de ensayo de inhibir la fosforilación de un sustrato (proteína básica de mielina) mediante la enzima p38 recombinante. La actividad de MAP quinasa p38 se determinó usando procedimientos convencionales publicados. En síntesis, las reacciones se realizaron en placas de 96 pocillos

con tampón quinasa p38: HEPES 50 mM, cloruro de magnesio 25 mM, cloruro de manganeso 5 mM, cloruro de potasio 50 mM, Triton X-100 al 0,1% y ortovanadato de sodio 100 mM. Además, cada ensayo incluye ATP 7 μ M que contiene 0,2 μ C de ^{33}P - γ -ATP, 1 mg/ml de proteína básica de mielina y 50 ng de enzima p38 recombinante. La preparación de p38 se describe en otra parte (Pav et al., 1997, Protein Sci. 6, 242-245). El compuesto a ensayar y p38 se preincuban durante 10 minutos a 30°C, seguido de la adición de ATP y proteína básica de mielina para iniciar la reacción. La reacción prosigue durante 2 horas a 30°C, tras lo cual se enfría bruscamente mediante la adición de pirofosfato disódico al 3,6%. La proteína precipitada se recoge por filtración, se seca y la cantidad de radiactividad se determina por recuento por centelleo líquido.

Los compuestos 8 y 9, representativos de los compuestos de la Tabla 1, se evaluaron y tenían una $\text{CI}_{50} < 1 \mu\text{M}$ en este ensayo, confirmando la inhibición de MAP quinasa p38.

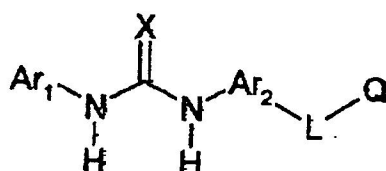
Inhibición de otras citoquinas

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):

5



10

(I)

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

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

L es una cadena carbonada C₁₋₁₀, saturada o insaturada, ramificada o sin ramificar; donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados de forma independiente, con O, N o S; y donde dicho grupo de enlace está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos oxo y uno o más alquilos C₁₋₄, ramificados o sin ramificar que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

Q se selecciona del grupo constituido por:

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

sustituido con uno a dos grupos constituidos por halógeno, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ;

b) tetrahidropirano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxolanona, 1,3-dioxanona, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, 5 tiomorfolin-sulfóxido, tiomorfolin-sulfona, piperidina, piperidinona, tetrahidropirimidona, ciclohexanona, ciclohexanol, sulfuro de pentametileno, pentametilen-sulfóxido, pentametilen-sulfona, sulfuro de tetrametileno, tetrametilen-sulfóxido y tetrametilen-sulfona que están opcionalmente 10 sustituidos con uno a tres grupos constituidos por alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino-alquilo C_{1-3} , fenilamino-alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-3} ;

c) alcoxi C_{1-6} , amina secundaria o terciaria en la que el nitrógeno del grupo amino está unido covalentemente a 15 grupos seleccionados del grupo constituido por alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-5} -alquilo y fenilo donde el anillo fenílico está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados del grupo constituido por halógeno, alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, o mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, alquil C_{1-6} -S(O)_r, fenil-S(O)_t, 20 donde el anillo fenílico está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados del grupo constituido por halógeno, alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, o mono- o di-(alquil C_{1-3})amino;

R_1 se selecciona del grupo constituido por:

25 a) alquilo C_{3-10} ramificado o sin ramificar, que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres fenilo, naftilo o grupos heterocíclicos seleccionados del grupo constituido por piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 30 pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo; estando sustituido cada uno de tales fenilo, naftilo o heterociclo seleccionados del grupo descrito antes, con 0 a 5 grupos seleccionados del grupo constituido por halógeno, alquilo C_{1-6} ramificado o sin 35 ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{5-8} , hidroxilo, ciano, alcoxi C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente

271
~~281~~

halogenado, $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})$ y di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo;

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

c) alqueno C_{3-10} ramificado, que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado y que está opcionalmente sustituido con uno a tres alquilo C_{1-5} ramificado o sin ramificar, fenilo, naftilo o grupos heterocíclicos, siendo
15 seleccionado cada uno de tales grupos heterocíclicos de forma independiente del grupo constituido por piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, y estando sustituido cada uno de tales fenilo, naftilo
20 o grupo heterocíclico, con 0 a 5 grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-6} ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo,
25 hidroxilo, ciano, alcoxi C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})$, mono- o di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo;

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

e) ciano; y,

f) metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y propoxicarbonilo;

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

ramificado o sin ramificar que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, metoxicarbonilo y fenilsulfonilo;

R_3 se selecciona del grupo constituido por:

- 5 a) un fenilo, naftilo o grupo heterocíclico seleccionado del grupo constituido por piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, tetrahidrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, 10 benzofuranilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiofuranilo, cinolinilo, pteridinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, purinilo e indazolilo; donde tales fenilo, naftilo o grupo heterocíclico, están opcionalmente sustituidos con uno a cinco grupos 15 seleccionados del grupo constituido por alquilo C_{1-6} ramificado o sin ramificar, fenilo, naftilo, heterociclo seleccionado del grupo descrito antes, alquilo C_{1-6} ramificado o sin ramificar que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, 20 ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, fenil-alquilo C_{1-5} , naftil-alquilo C_{1-5} , halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C_{1-3} que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heterariloxi donde el resto heterocíclico se 25 selecciona del grupo descrito antes, nitro, amino, mono- o di-(alquil C_{1-3})-amino, fenilamino, naftilamino, heterociclamino donde el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito antes, $NH_2C(O)$, un mono- o di-(alquil C_{1-3})-amino-carbonilo, alquil $C_{1-5}-C(O)$ -alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-5} , 30 mono- o di-(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-5} , amino- $S(O)_2$, di-(alquil C_{1-3})-amino- $S(O)_2$, R_{12} -alquilo C_{1-5} , R_{13} -alcoxi C_{1-5} , $R_{14}-C(O)$ -alquilo C_{1-5} y R_{15} -alquil C_{1-5} (R_{16})N;

- b) un arilo condensado seleccionado del grupo constituido por benzociclobutanilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, 35 tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo, o un heterociclo condensado seleccionado del grupo constituido por ciclopentenopiridina, ciclohexanopiri-

dina, ciclopentanopirimidina, ciclohexanopirimidina, ciclo
 pentanopirazina, ciclohexanopirazina, ciclopentanopiridazi-
 na, ciclohexanopiridazina, ciclopentanoquinolina, ciclohexa-
 noquinolina, ciclopentanoisoquinolina, ciclohexanoisoqui-
 5 nolina, ciclopentanoindol, ciclohexanoindol, ciclopentano-
 bencimidazol, ciclohexanobencimidazol, ciclopentanobenzoxa-
 zol, ciclohexanobenzoxazol, ciclopentanoimidazol, ciclohexa-
 noimidazol, ciclopentanotiofeno y ciclohexanotiofeno; donde
 el arilo condensado o el anillo heterocíclico condensado
 10 está sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independien-
 temente entre fenilo, naftilo y radical heterocíclico
 seleccionado del grupo constituido por piridinilo, pirimidi-
 nilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pi-
 razolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo, e isotiazolilo,
 15 alquilo C_{1-6} ramificado o sin ramificar que está opcionalmente
 parcial o totalmente halogenado, halógeno, ciano, alcoxi C_{1-3}
 que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado,
 feniloxi, naftiloxi, heterocicliloxi donde el resto hetero-
 cíclico se selecciona del grupo descrito antes, nitro,
 20 amino, mono- o di-(alquil C_{1-3})-amino, fenilamino, naftilami-
 no, heterociclilamino donde el resto heterocíclico se
 selecciona del grupo descrito antes, $NH_2C(O)$, un mono- o di-
 (alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, alquil $C_{1-4}-OC(O)$, alquil $C_{1-5}-$
 $C(O)$ -alquilo C_{1-4} ramificado o sin ramificar, un amino-alquilo
 25 C_{1-5} , mono- o di-(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-5} , R_{17} -alquilo
 C_{1-5} , R_{18} -alcoxi C_{1-5} , $R_{19}-C(O)$ -alquilo C_{1-5} y R_{20} -alquil C_{1-5}
 $(R_{21})N$;

c) cicloalquilo seleccionado del grupo constituido por
 ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopenta-
 30 nilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, donde el cicloal-
 quilo puede estar opcionalmente parcial o totalmente
 halogenado, y puede estar opcionalmente sustituido con uno
 a tres grupos alquilo C_{1-3} ;

d) cicloalquenilo C_{5-7} , seleccionado del grupo constitui-
 35 do por ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo,
 cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y
 bicicloheptenilo, donde tal grupo cicloalquenilo puede estar

opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ; y

e) acetilo, aroilo, alcoxicarbonilalquilo o fenilsulfo-
nilo;

5 f) alquilo C_{1-6} , ramificado o sin ramificar, que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

o R_1 o R_2 considerados juntos pueden formar opcionalmen-
te un anillo condensado de fenilo o piridinilo,

10 cada R_{11} , R_{16} , R_{21} se selecciona de forma independiente del grupo constituido por:

hidrógeno y alquilo C_{1-4} ramificado o sin ramificar que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

cada R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{17} , R_{18} , R_{19} y R_{20} , se seleccionan de forma independiente del grupo constituido por:

15 morfolina, piperidina, piperazina, imidazol y tetrazol;

$m = 0, 1, 2$;

$r = 0, 1, 2$;

$t = 0, 1, 2$;

$X = O$ o S y

20 sus ácidos y sales fisiológicamente aceptables.

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

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

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

Ar_1 es tiofeno o pirazol;

Ar_2 es 1-naftilo;

L es una cadena carbonada C_{1-6} , saturada o insaturada, ramificada o sin ramificar; donde uno o más grupos metileno

30 están opcionalmente reemplazados de forma independiente con O , N o S ; y

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

35 de halógeno;

R_1 se selecciona del grupo constituido por alquilo C_{1-4} ramificado o sin ramificar, ciclopropilo y ciclohexilo que

pueden estar opcionalmente parcial o totalmente halogenados y que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} .

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

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

6. Un compuesto según la reivindicación 5, donde L es una cadena carbonada C_{1-5} saturada, donde uno o más grupos
15 metileno están opcionalmente reemplazados de forma independiente con O, N o S;

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

$X = O$.

7. Un compuesto según la reivindicación 6, donde L es propoxi, etoxi o metoxi, estando cada uno opcionalmente sustituido como en la reivindicación 6.

25 8. Un compuesto según la reivindicación 7, donde L es etoxi opcionalmente sustituido como se describe antes.

9. Un compuesto según la reivindicación 6, donde L es metilo o propilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido como en la reivindicación 6.

30 10. Un compuesto según la reivindicación 6, donde L es acetileno C_{3-5} opcionalmente sustituido como en la reivindicación 6.

11. Un compuesto según la reivindicación 6, donde L es metilamino opcionalmente sustituido como en la reivindicación 6.
35

12. Un compuesto seleccionado del grupo constituido por:
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-

- 4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(trans-2,6-dimetilmorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 5 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-(metoximetil)morfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il)-2-oxoetoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 10 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il)-2-metiletoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il)-1-metiletoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-tiomorfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 15 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(1-oxotiomorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-3-metilnaftalen-1-il]-urea;
- 20 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il-carboniloxo)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(tetrahidropiran-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(1-oxotetrahidrotiofen-3-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 25 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-morfolin-4-il-propil)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(morfolin-4-il-metil)naftalen-1-il]-urea;
- 30 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etil)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfolin-4-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 35 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(tetrahidropiran-2-il-oxi)butin-1-il)naftalen-1-il]-urea;

277
~~287~~

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

- 1 - [5-terc-butil-2-(4-metil-3-dimetilaminometilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1 - [5-terc-butil-2-(3-dimetilaminometilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1 - [5-terc-butil-2-(2-cloropiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1 - [5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 10 1 - [5-terc-butil-2-(2-metoxipiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1 - [5-terc-butil-2-(piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1 - [5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 15 1 - [5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(trans-2,6-dimetilmorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1 - [5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-morfolin-4-il-propin-1-il)naftalen-1-il]-urea.
- y sus ácidos y sales fisiológicamente aceptables.

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

- 1 - [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 25 1 - [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(1-oxotiomorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1 - [5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1 - [5-terc-butil-2-(2-metoxipiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea o
- 30 1 - [5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea.

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

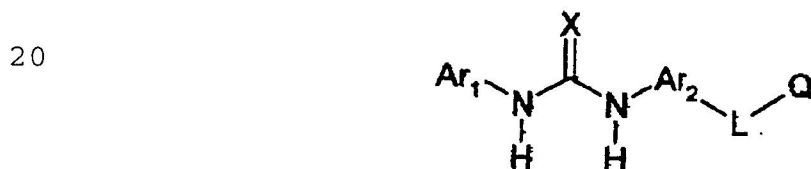
15. El método según la reivindicación 14, donde la

enfermedad inflamatoria se selecciona de los grupos consti-
tuidos por artritis reumatoide, esclerosis múltiple,
síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Crohn, colitis
ulcerosa, psoriasis, enfermedad del injerto contra el
5 huésped, lupus eritematoso sistémico y diabetes mellitus
insulino-dependiente.

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

17. El método según la reivindicación 16, donde la
enfermedad autoinmune se selecciona de los grupos constitui-
dos por el síndrome del shock tóxico, osteoartritis,
diabetes y enfermedades inflamatorias del intestino.

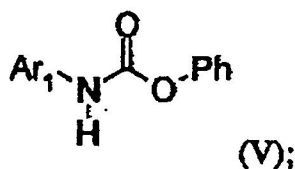
18. Un procedimiento para preparar un compuesto de la
15 fórmula (I) según la reivindicación 1



25 (I)

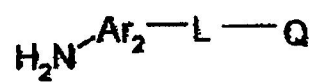
donde Ar₁, Ar₂, L y Q se definen como en la reivindicación 1,
que comprende:

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



35

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



(IV)

5

para formar un compuesto de la fórmula (I).

10

15

20

25

30

35

RESUMEN

Se describen nuevos compuestos heterocíclicos aromáticos de la fórmula (I), donde Ar_1 , Ar_2 , X, L y Q se definen aquí.

5 Estos compuestos son útiles en composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades o condiciones patológicas que incluyen inflamación, tales como las enfermedades inflamatorias crónicas. Se describen también procedimientos para preparar dichos compuestos.

10

