

As. 95.455

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-105789- -00005-0000

Fecha: 2008-06-16 16:44:57 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 22

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 04-105789 – solicitud de patente de invención a favor
de BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY.

Respuesta a oficio No. 3989 del 14 de marzo de 2008

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY según lo acredita el documento de poder presentado ante esa División, me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486, según el concepto técnico No. 431 notificado por fijación en lista de fecha 14 de marzo de 2008.

En primer lugar, se anexa un nuevo capítulo reivindicatorio con 1 – 26 reivindicaciones, el cual especifica razonablemente el compuesto objeto de la invención. A su vez, las nuevas reivindicaciones cumplen con todos los requerimientos realizados por el Señor Examinador. En este nuevo capítulo reivindicatorio se ha incluido una nueva reivindicación (26) que no amplía de manera alguna lo inicialmente reclamado y encuentra entero sustento en el Ejemplo 7 divulgado en la descripción.

Por otro lado, en respuesta a la objeción de novedad realizada por el Señor Examinador es deseo del solicitante precisar que la materia objeto de la presente solicitud difiere de la materia divulgada en la anterioridad D1 en razón a que la fracción Y-B ($--C(O)NH-B$) es esencial respecto a los compuestos de la presente solicitud, mientras que en el documento D1 no aparece dicha fracción o su equivalente. Adicionalmente, las actuales definiciones de B, restringido a los grupos cicloalquil, heterociclo o heteroaril apartan aún más los compuestos de la presente solicitud de los divulgados en D1.

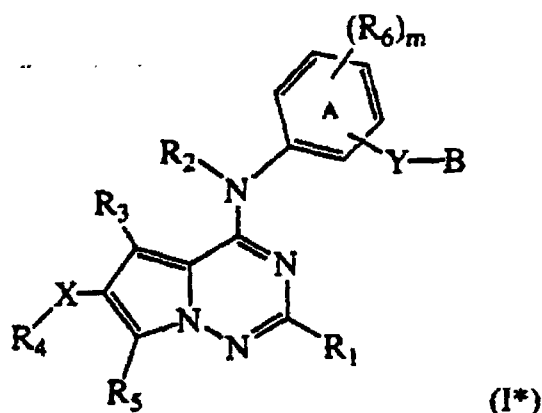
En D1 la definición más amplia que pudiese cubrir la fracción Y-B de las presentes reivindicaciones es aquella en que la que uno de R4 o R5 es sustituido por un grupo arilo. Al definir esta sustitución en D1 se incluyen 4 sustituyentes entre los cuáles se encuentra el grupo carbamilo (que puede ser $--C(O)NH--$). Sin embargo, de acuerdo a esta definición para los sustituyentes ulteriores en la fracción de dicho grupo carbamilo están limitados a hidroxilo, alquilo, alcoxi, arilo, arilo sustituido, alquilo sustituido o aralquilo. Como es evidente, ninguno de estos grupos incluye los grupos cicloalquilo, heterociclo o heteroarilo opcionalmente sustituidos. Adicionalmente, mientras que en D1 el grupo carbamilo puede estar sustituido por un arilo sustituido, la definición del término "*arilo sustituido*" en este mismo documento, no incluye grupos arilo que se encuentren sustituidos por cicloalquilo, heterociclo o heteroarilo opcionalmente sustituidos. Incluso, en virtud de R11, en dónde el grupo arilo de la reivindicación original 2 debe estar sustituido por un grupo cicloalquilo, heterociclo o heteroarilo opcionalmente sustituido, diferenciando así totalmente los compuestos aquí reclamados de los divulgados por el documento D1.

De lo anteriormente expuesto, queda demostrado que los compuestos de la presente invención son distintos a los divulgados por D1 y por lo tanto las reivindicaciones 1-26 son nuevas a la luz de las enseñanzas del documento D1.

En vista de todo lo anterior, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones a la presente solicitud, sobre la base del nuevo capítulo

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto caracterizado por la fórmula (I*)



enantiómeros, diastereómeros, sales y solvatos del mismo, en donde:

X se selecciona de -O-, -OC(=O)-, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -C(=O)-, -CO₂-, -NR₈C(=O)-, -NR₈C(=O)NR₉-, -NR₈CO₂-, -NR₈SO₂-, -NR₈SO₂NR₉-, -SO₂NR₈-, -C(=O)NR₈-, halógeno, nitro, y ciano o X está ausente;

Y es -C(=O)NH-;

B es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo o heteroarilo; o arilo sustituido con un R₁₁ y cero hasta dos R₁₂; o cuando Y es -C(=O)NR₁₀-, B también puede seleccionarse de -C(=O)R₁₃-, -CO₂R₁₃-, -C(=O)NR₁₃R_{13a};

R₁ y R₅ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, -OR₁₄-, -SR₁₄-, -OC(=O)R₁₄-, -CO₂R₁₄-, -C(=O)NR₁₄R_{14a}-, -NR₁₄R_{14a}-, -S(=O)R₁₄-, -SO₂R₁₄-, -SO₂NR₁₄R_{14a}-, -NR₁₄SO₂NR_{14a}R_{14b}-, -NR_{14a}SO₂R₁₄-, -NR₁₄C(=O)R_{14a}-, -NR₁₄CO₂R_{14a}-, -NR₁₄C(=O)NR_{14a}R_{14b}-, halógeno, nitro y ciano;

R₂ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R₃ es hidrógeno, metilo, perfluorometilo, metoxi, halógeno, ciano, NH₂ o NH(CH₃);

R₄ se selecciona de:

a) hidrógeno, con la condición de que R₄ no es hidrógeno si X es -

B

$S(=O)-$, $-SO_2-$, $-NR_8CO_2-$, o NR_8SO_2-

b) alquilo, alqueno, y alquino opcionalmente sustituido con ceto y/o uno hasta cuatro R_{17} ;

c) arilo y heteroarilo opcionalmente sustituido con uno hasta tres R_{16} ; y

d) heterociclo y cicloalquilo opcionalmente sustituido con ceto y/o uno hasta tres R_{16} ; o

e) R_4 está ausente si X es halógeno, nitro, o ciano;

R_6 se enlaza a cualquier átomo de carbono disponible del anillo fenilo A y cada que se presenta se selecciona independientemente de alquilo, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, alcanilo, alcanilo, tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, alcoxycarbonilo, alquiltiono, ariltiono, arilsulfonilamina, alquilsulfonilamina, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, sulfonamido, fenilo, bencilo, arilo, y bencilo, en donde cada grupo R_6 nuevamente puede substituirse además por uno hasta dos R_{18} ;

R_8 y R_9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, cicloalquilo, heterociclo, y heteroarilo;

R_{10} y R_{10a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, y arilo;

R_{11} se selecciona de cicloalquilo, heterociclo, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_{12} se selecciona de alquilo, R_{17} y alquilo C_{1-4} sustituido con ceto ($=O$) y/o uno hasta tres R_{17} ;

R_{13} y R_{13a} se seleccionan de hidrógeno, alquilo, y alquilo sustituido;

R_{14} , R_{14a} y R_{14b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, cicloalquilo, heterociclo, y heteroarilo, excepto cuando R_{14} se une a un grupo sulfonilo como en y $-S(=O)R_{14}$, $-SO_2R_{14}$ y $-NR_{14a}SO_2R_{14}$, entonces R_{14} no es hidrógeno;

R_{16} se selecciona de alquilo, R_{17} y alquilo C_{1-4} sustituido con ceto ($=O$) y/o uno hasta tres R_{17} ;

R_{17} se selecciona de halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, nitro, ciano, $-SR_{23}$, $-OR_{23}$, $NR_{23}R_{24}$, $-NR_{23}SO_2R_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2NR_{23}R_{24}$, $-CO_2R_{23}$, $-C(=O)R_{23}$, $-C(=O)NR_{23}R_{24}$, $-OC(=O)R_{23}$, $-OC(=O)NR_{23}R_{24}$, $-NR_{23}C(=O)R_{24}$, $-NR_{23}CO_2R_{24}$, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno hasta tres R_{26} ; o cicloalquilo o heterociclo opcionalmente sustituido con ceto ($=O$) y/o uno hasta tres R_{26} ;

R_{18} y R_{26} se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-4} , hidroxilo, hidroxilo-alquilo C_{1-4} , alcoxi, alquiltio C_{1-4} , fenilo, bencilo, feniloxi, y benciloxi;

R_{23} y R_{24} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquilo sustituido, alquenilo sustituido, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclo;

R_{25} se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclo; y

m es 0, 1, 2 ó 3.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma, caracterizado porque:

B es cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno hasta dos R_7 , un heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido con uno hasta dos R_7 , un heterociclo de cinco hasta seis miembros opcionalmente sustituido con uno hasta dos R_7 , arilo sustituido con por lo menos un R_{11} y opcionalmente sustituido con cero hasta dos R_{12} , o cuando Y es $-C(=O)NR_{10}-$, B también puede seleccionarse de $-C(=O)R_{13}$, $-CO_2R_{13}$ y $-C(=O)NR_{13}R_{13a}$;

R_7 se enlaza a cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible del anillo B y en cada caso se selecciona independientemente de ceto ($=O$), alquilo, alquilo sustituido, halógeno, haloalcoxi, ureido,

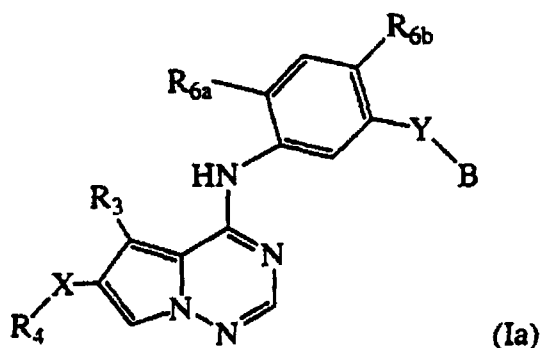
7

ciano, $-\text{SR}_{20}$, $-\text{OR}_{20}$, $-\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$, $-\text{NR}_{20}\text{SO}_2\text{R}_{21}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{19}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{20}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$, $-\text{NR}_{20}\text{C}(=\text{O})\text{R}_{21}$, $-\text{NR}_{20}\text{CO}_2\text{R}_{21}$, arilo, cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo; y/o cuando B es cicloalquilo, dos grupos R_7 pueden enlazarse para formar un puente de carbono-carbono opcionalmente sustituido de tres a cuatro átomos de carbono o dos grupos R_7 pueden enlazarse para formar un anillo carbocíclico, heterocíclico o heteroarilo fusionado, siendo el anillo fusionado sustituido opcionalmente con uno a tres R_{22} ;

R_{20} y R_{21} se seleccionan de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquilo sustituido, alqueno sustituido, fenilo, cicloalquilo C_{3-7} y heterociclo o heteroarilo de cinco a seis miembros; y

R_{12} y R_{22} se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-4} , hidroxilo, hidroxilo-alquilo C_{1-4} , alcoxi, alquiltio, fenilo, bencilo, feniloxi y benciloxi.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado por la fórmula (Ia),



o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco o solvato de la misma, en dónde:

R_3 es metilo, $-\text{CF}_3$, o $-\text{OCF}_3$;

X es $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})-$, o $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8-$, en donde R_8 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

Y es $-C(=O)NH-$, $NHC(=O)NH-$, o $-NHSO_2-$;

R_4 es hidrógeno, alquilo C_{2-6} , alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno hasta tres R_{17} , cicloalquilo o heterociclo opcionalmente sustituido con ceto ($=O$) y/o uno hasta tres R_{16} ;

R_{6a} y R_{6b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} sustituido, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, $-OR_{27}$, $-C(=O)$ alquilo, $-OC(=O)$ alquilo, $-NR_{27}R_{28}$, $-SR_{27}$, $-NO_2$, $-CN$, $-CO_2R_{27}$, $-CONH_2$, $-SO_3H$, $-S(=O)$ alquilo, $-S(=O)$ arilo, $-NHSO_2$ -arilo- R_{27} , $-SO_2NHR_{27}$, $-CONHR_{27}$ y $-NHC(=O)NHR_{27}$;

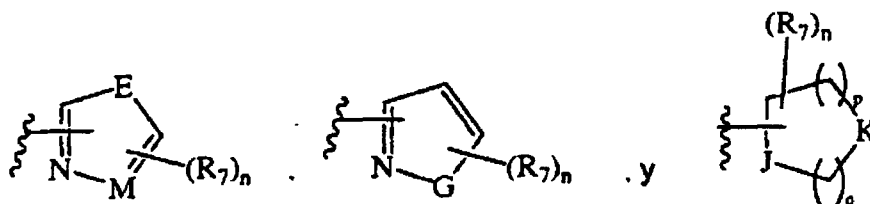
R_{16} se selecciona de alquilo C_{1-4} , R_{17} , y alquilo C_{1-4} sustituido con ceto y/o uno hasta dos R_{17} ;

R_{17} se selecciona de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, fenilo, bencilo, feniloxi, benciloxi, NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}), N (alquilo C_{1-4})₂, cicloalquilo C_{3-7} y heteroarilo y heterociclo de cinco hasta seis miembros; y

R_{27} y R_{28} se seleccionan de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} y heterociclo o heteroarilo de cinco hasta seis miembros.

4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, caracterizado porque:

el anillo B es fenilo sustituido con heterociclo y cero a uno de R_{12} o es un anillo cicloalquilo, heteroarilo o heterociclo seleccionado de:



en donde:

E, G, J y K se selecciona de O, S, NH y CH_2 , con la condición de que cuando q es 0, entonces J y K no se seleccionan simultáneamente de

9

O y S; y M es N o CH; en donde cada átomo de hidrógeno de E, G, J, K y M pueden reemplazarse opcionalmente con un grupo R_7 ;

R_7 y R_{12} se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} sustituido, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , $-C(=O)$ alquilo, $-OC(=O)$ alquilo, NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}), N (alquilo C_{1-4})₂, $-CN$, $-CO_2$ alquilo, $-CONH_2$, $-CONH(CH_3)$, $-CON(CH_3)_2$, fenilo, bencilo, cicloalquilo C_{3-7} y heterociclo o heteroarilo de cinco a seis miembros;

n es 0, 1 ó 2; y

p y q se seleccionan de 0, 1, 2, 3 y 4, con la condición de que p y q en conjunto son mayores de 4.

5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma, caracterizado porque:

X es $-C(=O)-$, $-C(=O)NH-$ o $-C(=O)N$ (alquilo C_{1-4});

Y es $-C(=O)NH-$;

R_4 es hidrógeno, alquilo C_{2-6} , alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno hasta tres R_{17} , arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno hasta tres R_{16} o cicloalquilo o heterociclo opcionalmente sustituido con ceto ($=O$) y/o uno hasta tres R_{16} ;

R_{16} se selecciona de alquilo C_{1-4} , R_{17} , y alquilo C_{1-4} sustituido con ceto y/o uno hasta dos R_{17} ; y

R_{17} se selecciona de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, fenilo, bencilo, feniloxi, benciloxi, NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}) y N (alquilo C_{1-4})₂.

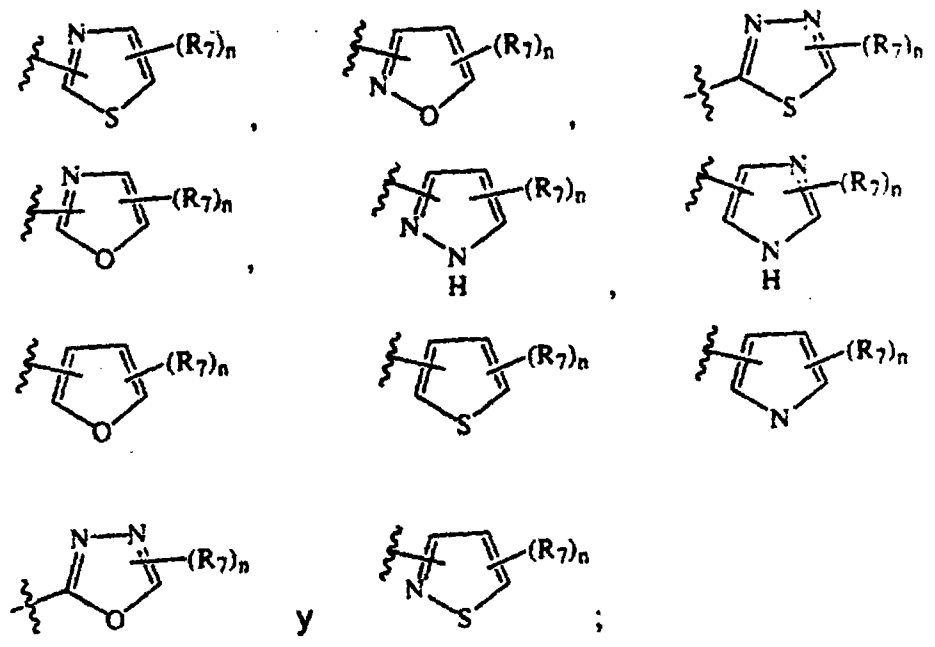
6. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma, caracterizado porque R_1 y R_5 son independientemente hidrógeno o CH_3 .

p

7. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma, caracterizado porque R_2 es hidrógeno.
8. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma, caracterizado porque R_3 es metilo, $-CF_3$ o $-OCF_3$.
9. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma, caracterizado porque X es $-C(=O)-$ o $-C(=O)NH-$.
10. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma, caracterizado porque X es $-C(=O)NH-$ y R_4 es alquilo C_{2-6} , bencilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico o heteroarilo seleccionado de diazepinilo, morfolinilo, piperidinilo, y pirrolidinilo, el heterociclo está opcionalmente sustituido con uno hasta dos de alquilo C_{1-4} , hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , fenilo y/o bencilo.
11. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma, caracterizado porque X es $-C(=O)-$ y R_4 es fenilo, piridilo, pirimidinilo o pirazinilo opcionalmente sustituido con uno a dos de alquilo C_{1-4} , halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, fenilo, bencilo, feniloxi, benciloxi, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$ y/o un alquilo C_{1-4} sustituido con uno a dos de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, fenilo, bencilo, feniloxi, benciloxi, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$ y/o $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$.

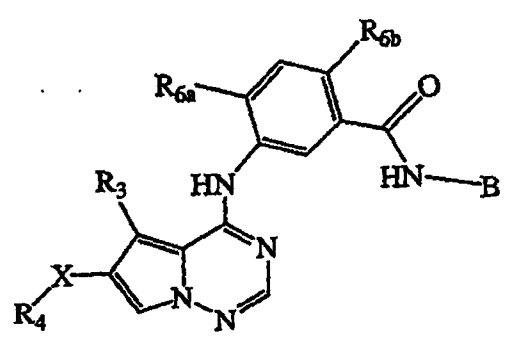
11

12. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma, caracterizado porque B es ciclopropilo o ciclobutilo opcionalmente sustituido con uno hasta dos R₇, fenilo sustituido con heterociclo de cinco o seis miembros y cero hasta dos R₁₂ o B se selecciona de uno de:



R₇ y R₁₂ se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxi, halógeno, ciano, amino, alquilamino C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, fenilo, bencilo, feniloxi y benciloxi; y n es 0, 1 ó 2.

13. Un compuesto caracterizado por la fórmula,



enantiómeros, diastereómeros, sales y solvatos del mismo, en dónde:

16

R_3 es metilo o CF_3 ;

X es $-(C=O)-$ o $-C(=O)NH-$;

R_4 es alquilo C_{2-6} lineal o ramificado; cicloalquilo opcionalmente sustituido con ceto y/o hasta dos R_{16} ; heterociclo o heteroarilo opcionalmente sustituido con ceto y/o hasta dos R_{16} ; alquilo C_{1-4} sustituido con hasta tres de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, nitro, fenilo, feniloxi o benciloxi, en donde el grupo fenilo se sustituye opcionalmente con uno hasta dos R_{26} ; o fenilo opcionalmente sustituido con cero a dos R_{16} ;

R_{6a} y R_{6b} se seleccionan de alquilo inferior, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , nitro, amino, alquilalmino C_{1-4} y ciano;

B es un cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno a dos R_7 , un heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido con uno hasta dos R_7 , heterociclo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido con uno a dos R_7 , fenilo sustituido con R_{11} y cero a dos R_{12} , $-C(=O)R_{13}$, $-CO_2R_{13}$ y $-C(=O)NR_{13}$ y $-C(=O)NR_{13}R_{13a}$;

R_7 se enlaza a cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno del anillo B en cada caso se selecciona independientemente de alquilo, alquilo sustituido, halógeno, haloalcoxi, ureido, ciano, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , $-C(=O)$ alquilo, $-OC(=O)$ alquilo, NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}), N (alquilo C_{1-4}) $_2$, $-CN$, $-CO_2$ alquilo, $-CONH_2$, $-CONH(CH_3)$, $-CON(CH_3)_2$, fenilo, bencilo, cicloalquilo C_{3-7} y un heterociclo o heteroarilo de cinco a seis miembros; y/o cuando B es cicloalquilo, dos grupos R_7 pueden unirse para formar un puente de carbono-carbono opcionalmente sustituido de tres a cuatro átomos de carbono o dos grupos R_7 pueden unirse para formar un anillo carbocíclico, heterocíclico o heteroarilo fusionado, siendo el anillo fusionado opcionalmente sustituido con uno a tres R_{22} ;

R_{11} es cicloalquilo, heterociclo o heteroarilo opcionalmente sustituido

17

R₁₂, R₁₅ y R₁₆ en cada caso se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, amino alquilo C₁₋₄, halo alquilo C₁₋₄, hidroxi, hidroxi alquilo C₁₋₄, alcoxi, fenilo, bencilo, feniloxi y benciloxi;

R₂₂ y R₂₆ se seleccionan de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, amino alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxilo alquilo C₁₋₄, alcoxi, alquiltio, fenilo, bencilo, feniloxi y benciloxi.

The image displays ten chemical structures of heterocyclic compounds, each featuring a substituent group $(R_7)_n$. The structures are arranged in three rows:

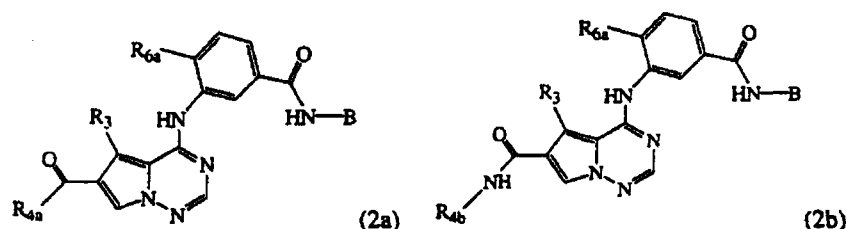
- Row 1:**
 - 2,5-disubstituted 1,3,4-thiadiazole
 - 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazole
 - 2,5-disubstituted 1,3,4-thiadiazole with a substituent at the 4-position
- Row 2:**
 - 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazole
 - 2,5-disubstituted 1,2,4-diazole
 - 2,5-disubstituted 1,2,4-diazole with a substituent at the 4-position
- Row 3:**
 - 2,5-disubstituted furan
 - 2,5-disubstituted thiophene
 - 2,5-disubstituted pyridine

Each structure includes a wavy line representing a substituent and a label $(R_7)_n$ indicating the nature and multiplicity of the substituents.

R₇ es alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxi, halógeno, ciano, amino, alquilamino C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, fenilo, bencilo, feniloxi o benciloxi; y

n es 0, 1 ó 2.

15. Un compuesto caracterizado por la fórmula (2a) o (2b),



enantiómeros, diastereómeros, sales y solvatos del mismo, en dónde :

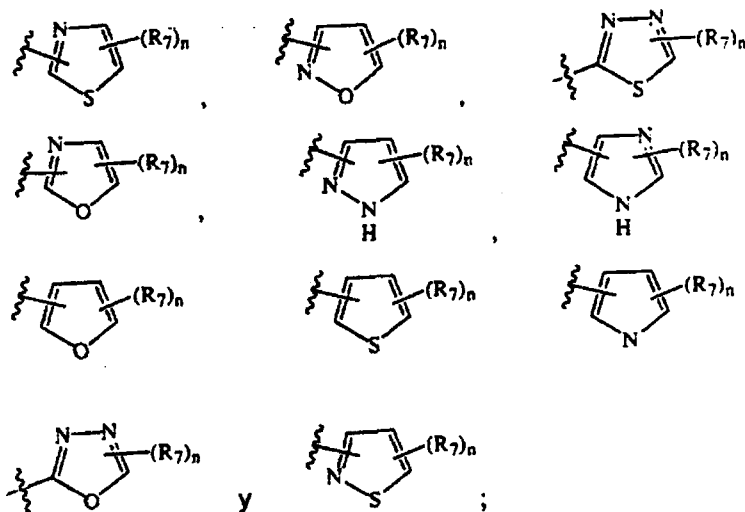
R_3 es metilo o CF_3 ;

R_{4a} es fenilo o heteroarilo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido con hasta dos R_{16} ;

R_{4b} es alquilo C_{2-6} lineal o ramificado; cicloalquilo opcionalmente sustituido con ceto y/o hasta dos R_{16} ; heterociclo opcionalmente sustituido con ceto y/o hasta dos R_{16} ; o alquilo C_{1-4} sustituido con hasta tres de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, nitro, fenilo, feniloxi o benciloxi, en donde el grupo fenilo o bencilo se sustituye opcionalmente con uno hasta dos R_{26} ;

R_{6a} es alquilo inferior, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , amino, alquilalmino C_{1-4} o ciano;

B se selecciona de fenilo sustituido con heterociclo o heteroarilo y hasta dos R_{12} , ciclopropilo o ciclobutilo cualquiera de los cuales puede ser opcionalmente sustituido con uno hasta dos R_7 o B se selecciona de uno de:



15

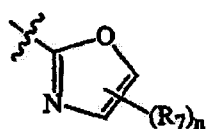
R_7 es alquilo C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxi, halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , fenilo, bencilo, feniloxi o benciloxi;

R_{12} , R_{16} y R_{17} en cada caso se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , hidroxilo, alcoxi, fenilo, bencilo, feniloxi y benciloxi;

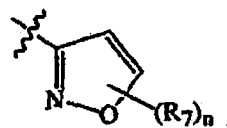
R_{26} se selecciona de alquilo C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxi, halógeno, ciano, amino, alquilamino C_{1-4} , hidroxilo, alcoxi, fenilo, bencilo, feniloxi y benciloxi;

n es 0 ó 1.

16. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 15 o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco o solvato del mismo, caracterizado porque B es ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno a dos R_7 o B es ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno a dos R_7 o B se selecciona de:



y

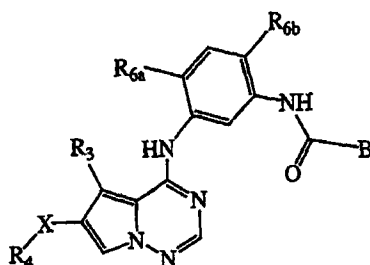


17. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende por lo menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

18. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende por lo menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 13 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

16

19. Un compuesto caracterizado por la fórmula,



enantiómeros, diastereómeros, sales y solvatos del mismo, en dónde:

R₃ es metilo o CF₃;

X es -(C=O)- o -C(=O)NH-;

R₄ es alquilo C₂₋₆ lineal o ramificado; cicloalquilo opcionalmente sustituido con ceto y/o hasta dos R₁₆; heterociclo o heteroarilo opcionalmente sustituido con ceto y/o hasta dos R₁₆; alquilo C₁₋₄ sustituido con hasta tres de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, nitro, fenilo, feniloxi o benciloxi, en donde el grupo fenilo se sustituye opcionalmente con uno hasta dos R₂₆; o fenilo opcionalmente sustituido con cero a dos R₁₆;

R_{6a} y R_{6b} se seleccionan de alquilo inferior, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, nitro, amino, alquilalmino C₁₋₄ y ciano;

B es un cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno a dos R₇, un heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido con uno hasta dos R₇, heterociclo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido con uno a dos R₇, fenilo sustituido con R₁₁ y cero a dos R₁₂, -C(=O)R₁₃, -CO₂R₁₃ y -C(=O)NR₁₃R_{13a};

R₇ se enlaza a cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno del anillo B y en cada caso se selecciona independientemente de alquilo, alquilo sustituido, halógeno, haloalcoxi, ureido, ciano, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, -C(=O)alquilo, -OC(=O)alquilo, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, -CN, -CO₂alquilo, -CONH₂, -CONH(CH₃), -CON(CH₃)₂, fenilo, bencilo, cicloalquilo C₃₋₇ y un

heterociclo o heteroarilo de cinco a seis miembros; y/o cuando B es cicloalquilo, dos grupos R_7 pueden unirse para formar un puente de carbono-carbono opcionalmente sustituido de tres a cuatro átomos de carbono o dos grupos R_7 pueden unirse para formar un anillo carbocíclico, heterocíclico o heteroarilo fusionado, siendo el anillo fusionado opcionalmente sustituido con uno a tres R_{22} ;

R_{11} es cicloalquilo, heterociclo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno hasta dos R_{15} ;

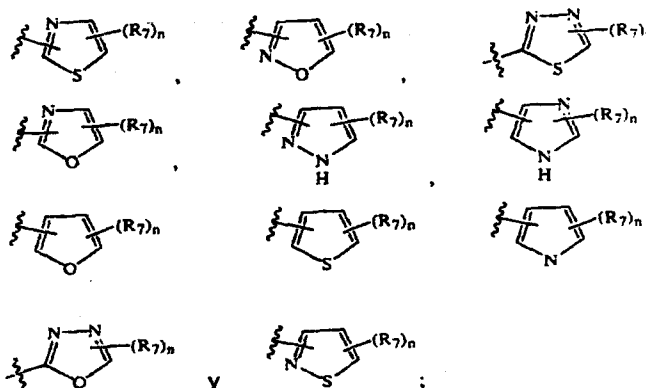
R_{13} y R_{13a} se seleccionan de hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R_{12} , R_{15} y R_{16} en cada caso se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , amino alquilo C_{1-4} , halo alquilo C_{1-4} , hidroxilo, hidroxilo alquilo C_{1-4} , alcoxi, fenilo, bencilo, feniloxi y benciloxi;

R_{20} y R_{21} se seleccionan de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquilo sustituido, alquenilo sustituido, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclo; y

R_{22} y R_{26} se seleccionan de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , amino alquilo C_{1-4} , hidroxilo, hidroxilo alquilo C_{1-4} , alcoxi, alquiltio, fenilo, bencilo, feniloxi y benciloxi.

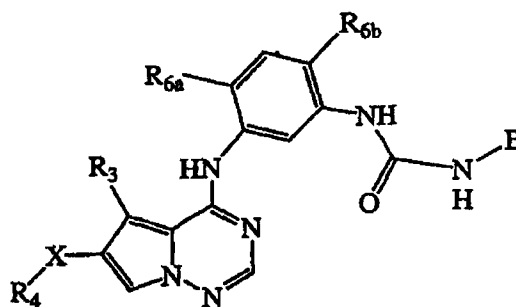
20. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 23, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, caracterizado porque B es fenilo sustituido con heterociclo y uno a dos R_{12} ; ciclopropilo o ciclobutilo opcionalmente sustituido con uno a dos R_7 ; o B se selecciona de uno de:



R_7 es alquilo C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxi, halógeno, ciano, amino, alquilamino C_{1-4} , hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , fenilo, bencilo, feniloxi o benciloxi; y

n es 0, 1 ó 2.

21. Un compuesto caracterizado por la fórmula:



enantiómeros, diastereómeros, sales y solvatos del mismo, en dónde:

R_3 es metilo o CF_3 ;

X es $-(C=O)-$ o $-C(=O)NH-$;

R_4 es alquilo C_{2-6} lineal o ramificado; cicloalquilo opcionalmente sustituido con ceto y/o hasta dos R_{16} ; heterociclo o heteroarilo opcionalmente sustituido con ceto y/o hasta dos R_{16} ; alquilo C_{1-4} sustituido con hasta tres de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, nitro, fenilo, feniloxi o benciloxi, en donde el grupo fenilo se sustituye opcionalmente con uno hasta dos R_{26} ; o fenilo opcionalmente sustituido con cero a dos R_{16} ;

R_{6a} y R_{6b} se seleccionan de alquilo inferior, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , nitro, amino, alquilalmino C_{1-4} y ciano;

B es un cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno a dos R_7 , un heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido con uno hasta dos R_7 , heterociclo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido con uno a dos R_7 , fenilo sustituido con R_{11} y cero a dos R_{12} , $-C(=O)R_{13}$, $-CO_2R_{13}$ y $-C(=O)NR_{13}R_{13a}$;

19

R₇ se enlaza a cualquier átomo de carbono o de nitrógeno disponible del anillo B y en cada caso se selecciona independientemente de alquilo, alquilo sustituido, halógeno, haloalcoxi, ureido, ciano, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, -C(=O)alquilo, -OC(=O)alquilo, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, -CN, -CO₂alquilo, -CONH₂, -CONH(CH₃), -CON(CH₃)₂, fenilo, bencilo, cicloalquilo C₃₋₇ y un heterociclo o heteroarilo de cinco a seis miembros; y/o cuando B es cicloalquilo, dos grupos R₇ pueden unirse para formar un puente de carbono-carbono opcionalmente sustituido de tres a cuatro átomos de carbono o dos grupos R₇ pueden unirse para formar un anillo carbocíclico, heterocíclico o heteroarilo fusionado, siendo el anillo fusionado opcionalmente sustituido con uno a tres R₂₂;

R₁₁ es cicloalquilo, heterociclo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno hasta dos R₁₅;

R₁₃ y R_{13a} se seleccionan de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R₁₂, R₁₅ y R₁₆ en cada caso se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, amino alquilo C₁₋₄, halo alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxilo alquilo C₁₋₄, alcoxi, fenilo, bencilo, feniloxi y benciloxi;

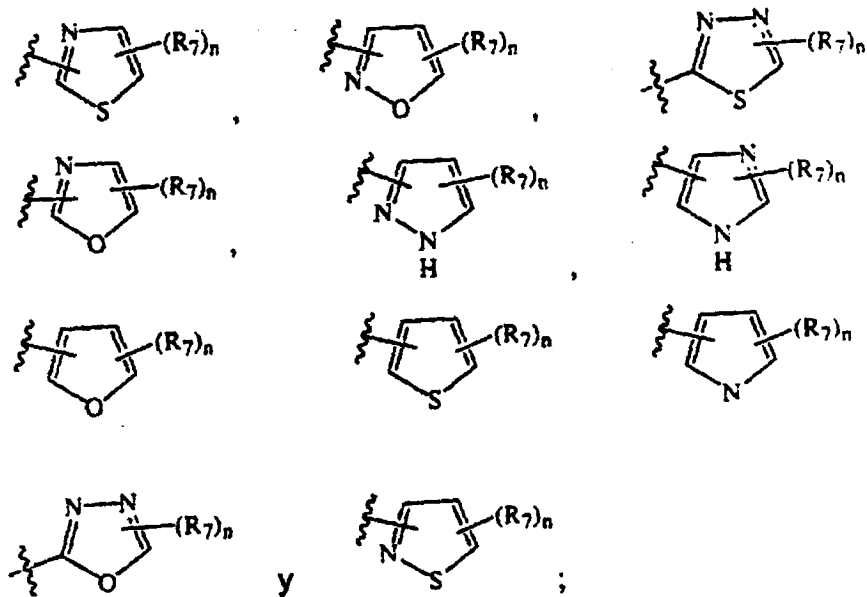
R₂₀ y R₂₁ se seleccionan de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquilo sustituido, alqueno sustituido, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclo; y

R₂₂ y R₂₆ se seleccionan de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, amino alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxilo alquilo C₁₋₄, alcoxi, alquiltio, fenilo, bencilo, feniloxi y benciloxi.

22. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 25 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, caracterizado

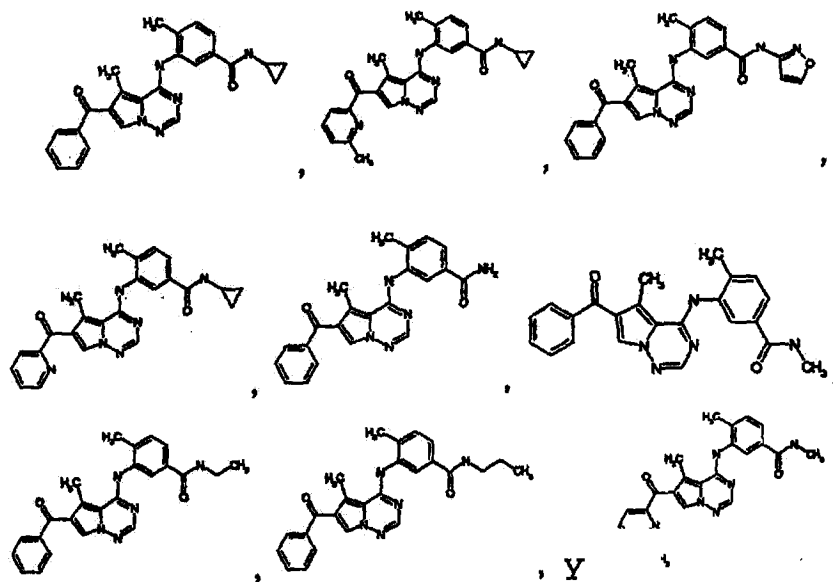
29

porque B es fenilo sustituido con heterociclo y uno a dos R_{12} ; ciclopropilo o ciclobutilo opcionalmente sustituido con uno a dos R_7 ; o B se selecciona de uno de:



R_7 es alquilo C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxi, halógeno, ciano, amino, alquilamino C_{1-4} , hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , fenilo, bencilo, feniloxi o benciloxi; y
n es 0, 1 ó 2.

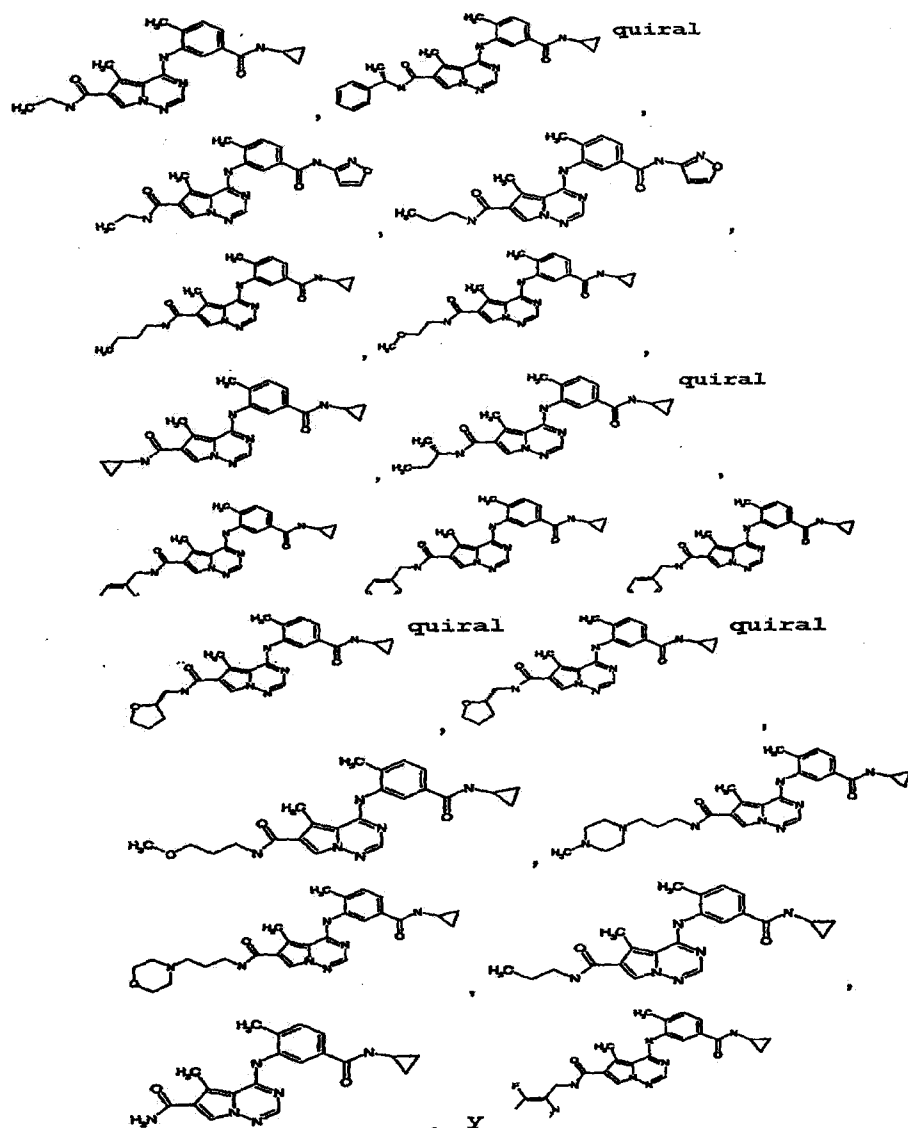
23. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona de:



sales y solvatos de los mismos.

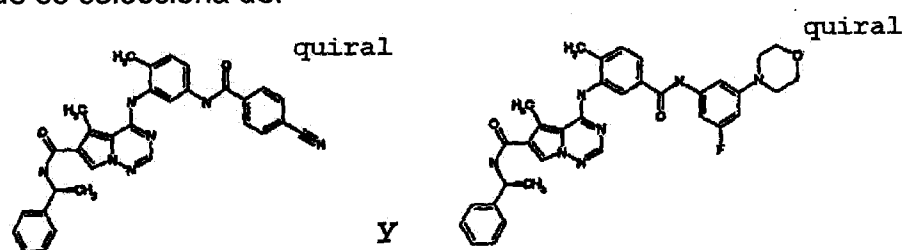
21

24. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona de:



enantiómeros, diastereómeros, sales y solvatos de los mismos.

25. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona de:



enantiómeros, diastereómeros, sales y solvatos de los mismos.



US006277989B1

450

D2

(12) **United States Patent**
Chakravarty et al.(10) **Patent No.:** **US 6,277,989 B1**
(45) **Date of Patent:** **Aug. 21, 2001**(54) **QUINAZOLINE DERIVATIVES AS
MEDICAMENTS**(75) **Inventors:** Sarvajit Chakravarty, Sunnyvale, CA
(US); Sundee Dugar, Bridgewater, NJ
(US); John J. Perumattam, Los Altos,
CA (US); George F. Schreiner, Los
Altos Hills, CA (US); David Y. Liu,
Palo Alto, CA (US); John A. Lewicki,
Los Gatos, CA (US)(73) **Assignee:** Scios, Inc., Sunnyvale, CA (US)(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this
patent is extended or adjusted under 35
U.S.C. 154(b) by 0 days.(21) **Appl. No.:** **09/525,034**(22) **Filed:** **Mar. 14, 2000****Related U.S. Application Data**(60) Division of application No. 09/383,825, filed on Aug. 27,
1999, which is a continuation-in-part of application No.
09/141,916, filed on Aug. 28, 1998, now Pat. No. 6,184,226.(51) **Int. Cl.⁷** **C07D 239/42**(52) **U.S. Cl.** **544/393; 544/284**(58) **Field of Search** **544/284, 293**(56) **References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS**

3,971,783	*	7/1976	Barnish et al.	260/256.4
4,435,003	*	3/1984	Fletcher	282/27.5
4,480,096	*	10/1984	Fletcher	544/289
4,480,883		11/1984	Young	312/220
4,557,998		12/1985	Washburn et al.	430/367
4,695,575		9/1987	Janssens et al.	134/29.2
5,430,148		7/1995	Webber et al.	544/238
5,439,895		8/1995	Lee et al.	514/63
5,475,001		12/1995	Barker	514/258
5,480,883		1/1996	Spada et al.	514/249
5,616,582		4/1997	Barker	514/234.5
5,650,410		7/1997	Sohda et al.	514/233.8
5,658,902		8/1997	Ahn et al.	514/234.8
5,693,652		12/1997	Takase et al.	514/322
5,719,157		2/1998	Sohda et al.	514/259
5,721,237		2/1998	Myers et al.	514/259
5,801,180		9/1998	Takase et al.	514/259

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

893 984	1/1983	(BE)
3 536 244	4/1986	(DE)
3 501 696	7/1986	(DE)
3 641 872	6/1988	(DE)
3 909 595	9/1990	(DE)
3 921 025	1/1991	(DE)
4 208 254	9/1993	(DE)
4 313 412	10/1994	(DE)
4 313 413	10/1994	(DE)
0 073 997	3/1983	(EP)
0 164 204	12/1985	(EP)
0 172 427	2/1986	(EP)
0 242 324	10/1987	(EP)
0 271 040	6/1988	(EP)

0 279 681	8/1988	(EP)
0 280 224	8/1988	(EP)
0 283 261	9/1988	(EP)
0 296 560	12/1988	(EP)
0 297 661	1/1989	(EP)
0 326 328	8/1989	(EP)
0 326 330	8/1989	(EP)
0 335 319	10/1989	(EP)
0 372 998	6/1990	(EP)
0 385 662	9/1990	(EP)
0 385 663	9/1990	(EP)
0 407 955	1/1991	(EP)
0 418 071	3/1991	(EP)
0 450 504	10/1991	(EP)
0 462 830	12/1991	(EP)
0 481 802	4/1992	(EP)
0 485 290	5/1992	(EP)
0567 107	10/1993	(EP)

(List continued on next page.)

OTHER PUBLICATIONS

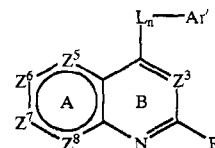
Lee et al. (J. Med. Chem, 38(18), 3547-3557, 1995.*

Birnbaumer et al., "Receptor-to-Effector Signaling through
G Proteins: Roles for $\beta\gamma$ Dimers as well as α Subunits," *Cell*
(1992) 71:1069-1072.Brunswick et al., "Cyclic Amidines. Part XXII. Novel
Isomerism of Disubstituted Tricycloquinazolines and
Molecular Orientations in Carcinogenesis," *J Chem Soc*
(1970) 19:2641-2647.Crawford et al., "Thrombospondin-1 Is a Major Activator of
TGF- β 1 In Vivo," *Cell* (1998) 93:1159-1170.Dean et al., "Cyclic Amidines. Part XXI. [¹⁴C]Tricyclo-
quinazoline and Hydroxytricycloquinazolines," *J Chem Soc*
(1968) 2:142-144.

(List continued on next page.)

Primary Examiner—Richard L. Raymond(74) **Attorney, Agent, or Firm**—Morrison & Foerster LLP(57) **ABSTRACT**The invention is directed to methods to inhibit TGF- β and/or
p38- α kinase using compounds of the formula

(1)



or the pharmaceutically acceptable salts thereof

wherein R^3 is a noninterfering substituent;each Z is CR^2 or N, wherein no more than two Z positions
in ring A are N, and wherein two adjacent Z positions
in ring A cannot be N;each R^2 is independently a noninterfering substituent;

L is a linker;

n is 0 or 1; and

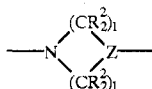
Ar' is the residue of a cyclic aliphatic, cyclic
heteroaliphatic, aromatic or heteroaromatic moiety
optionally substituted with 1-3 noninterfering substitu-
ents.**6 Claims, 10 Drawing Sheets**

5

or fused ring bicyclic system which has the characteristics of aromaticity in terms of electron distribution throughout the ring system is included in this definition. Typically, the ring systems contain 5–12 ring member atoms.

Similarly, "arylalkyl" and "heteroalkyl" refer to aromatic and heteroaromatic systems which are coupled to another residue through a carbon chain, including substituted or unsubstituted, saturated or unsaturated, carbon chains, typically of 1–6C. These carbon chains may also include a carbonyl group, thus making them able to provide substituents as an acyl moiety.

With respect to the substituent at the positions corresponding to the 4-position of quinazoline, LAr', L is present or absent and is a linker which spaces the substituent Ar' from ring B at a distance of 2–8 Å, preferably 2–6 Å, more preferably 2–4 Å. The distance is measured from the ring carbon in ring B to which one valence of L is attached to the atom of the Ar' cyclic moiety to which the other valence of the linker is attached. The Ar' moiety may also be coupled directly to ring B (i.e., when n is 0). Typical, but nonlimiting, embodiments of L are of the formula $S(CR^2)_m$, $NR^1SO_2(CR^2)_1$, $NR^1(CR^2)_m$, $NR^1CO(CR^2)_1$, $O(CR^2)_m$, $OCO(CR^2)_1$, and



wherein Z is N or CH and wherein m is 0–4 and l is 0–3, preferably 1–3 and 1–2, respectively. L preferably provides NR^1 coupled directly to ring B. A preferred embodiment of R^1 is H, but R^1 may also be acyl, alkyl, arylalkyl or arylalkyl where the aryl moiety may be substituted by 1–3 groups such as alkyl, alkenyl, alkynyl, acyl, aryl, alkylaryl, aroyl, N-aryl, NH-alkylaryl, NH-aroyl, halo, OR, NR_2 , SR, $—SOR$, $—NRSOR$, $—NRSO_2R$, $—SO_2R$, $—OCOR$, $—NRCOR$, $—NRCONR_2$, $—NRCOOR$, $—OCONR_2$, $—RCO$, $—COOR$, $—SO_3R$, $—CONR_2$, SO_2NR_2 , CN, CF_3 , and NO_2 , wherein each R is independently H or alkyl (1–4C), preferably the substituents are alkyl (1–6C), OR, SR or NR_2 wherein R is H or lower alkyl (1–4C). More preferably, R^1 is H or alkyl (1–6C). Any aryl groups contained in the substituents may further be substituted by for example alkyl, alkenyl, alkynyl, halo, OR, NR_2 , SR, $—SOR$, $—SO_2R$, $—OCOR$, $—NRCOR$, $—NRCONR_2$, $—NRCOOR$, $—OCONR_2$, $—RCO$, $—COOR$, SO_2R , $NRSOR$, $NRSO_2R$, $—SO_3R$, $—CONR_2$, SO_2NR_2 , CN, CF_3 , or NO_2 , wherein each R is independently H or alkyl (1–4C).

Ar' is aryl, heteroaryl, including 6–5 fused heteroaryl, cycloaliphatic or cycloheteroaliphatic. Preferably Ar' is phenyl, 2-, 3- or 4-pyridyl, indolyl, 2- or 4-pyrimidyl, benzimidazolyl, indolyl, preferably each optionally substituted with a group selected from the group consisting of optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, N-aryl, NH-aroyl, halo, OR, NR_2 , SR, $—OOCR$, $—NROCR$, RCO , $—COOR$, $—CONR_2$, SO_2NR_2 , CN, CF_3 , and NO_2 , wherein each R is independently H or alkyl (1–4C).

Ar' is more preferably indolyl, 6-pyrimidyl, 3- or 4-pyridyl, or optionally substituted phenyl.

For embodiments wherein Ar' is optionally substituted phenyl, substituents include, without limitation, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, alkylaryl, aroyl, N-aryl, NH-alkylaryl, NH-aroyl, halo, OR, NR_2 , SR, $—SOR$, $—SO_2R$, $—OCOR$, $—NRCOR$, $—NRCONR_2$, $—NRCOOR$, $—OCONR_2$, RCO , $—COOR$, $—SO_3R$, $—CONR_2$, SO_2NR_2 , CN, CF_3 , and NO_2 , wherein each R is independently H or alkyl (1–4C). Preferred substituents include halo, OR, SR, and NR_2 wherein R is H or methyl or ethyl. These substituents

6

may occupy all five positions of the phenyl ring, preferably 1–2 positions, preferably one position. Embodiments of Ar' include substituted or unsubstituted phenyl, 2-, 3-, or 4-pyridyl, 2-, 4- or 6-pyrimidyl, indolyl, isoquinolyl, quinolyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, benzothiazolyl, benzofuranyl, pyridyl, thienyl, furyl, pyrrolyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, and morpholynyl. Particularly preferred as an embodiment of Ar' is 3- or 4-pyridyl, especially 4-pyridyl in unsubstituted form.

Any of the aryl moieties, especially the phenyl moieties, may also comprise two substituents which, when taken together, form a 5–7 membered carbocyclic or heterocyclic aliphatic ring.

Thus, preferred embodiments of the substituents at the position of ring B corresponding to 4-position of the quinazoline include 2-(4-pyridyl)ethylamino; 4-pyridylamino; 3-pyridylamino; 2-pyridylamino; 4-indolylamino; 5-indolylamino; 3-methoxyaniliny; 2-(2,5-difluorophenyl)ethylamino-, and the like.

R^3 is generally a hydrocarbyl residue (1–20C) containing 0–5 heteroatoms selected from O, S and N. Preferably R^3 is alkyl, aryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, or heteroarylalkyl, each unsubstituted or substituted with 1–3 substituents. The substituents are independently selected from a group that includes halo, OR, NR_2 , SR, $—SOR$, $—SO_2R$, $—OCOR$, $—NRCOR$, $—NRCONR_2$, $—NRCOOR$, $—OCONR_2$, RCO , $—COOR$, $—SO_3R$, $NRSOR$, $NRSO_2R$, $—CONR_2$, SO_2NR_2 , CN, CF_3 , and NO_2 , wherein each R is independently H or alkyl (1–4C) and with respect to any aryl or heteroaryl moiety, said group further including alkyl (1–6C) or alkenyl or alkynyl. Preferred embodiments of R^3 (the substituent at position corresponding to the 2-position of the quinazoline) comprise a phenyl moiety optionally substituted with 1–2 substituents preferably halo, alkyl (1–6C), OR, NR_2 , and SR wherein R is as defined above. Thus, preferred substituents at the 2-position of the quinazoline include phenyl, 2-bromophenyl, 2-chlorophenyl, 2-fluorophenyl, 2-methylphenyl, 4-fluorophenyl and the like. Other preferred embodiments of R^3 comprise a cyclopentyl or cyclohexyl moiety.

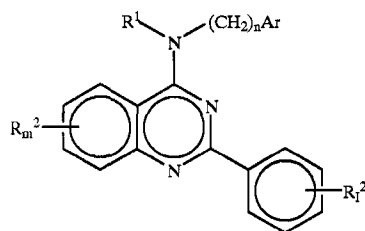
As noted above, R^2 is a noninterfering substituent. As set forth above, a "noninterfering substituent" is one whose presence does not substantially destroy the p38- α kinase inhibiting ability and/or TGF- β inhibiting ability of the compound of formula (1).

Each R^2 is also independently a hydrocarbyl residue (1–20C) containing 0–5 heteroatoms selected from O, S and N. Preferably, R^2 is independently H, alkyl, alkenyl, alkynyl, acyl or hetero-forms thereof or is aryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, or heteroarylalkyl, each unsubstituted or substituted with 1–3 substituents selected independently from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, alkylaryl, aroyl, N-aryl, NH-alkylaryl, NH-aroyl, halo, OR, NR_2 , SR, $—SOR$, $—SO_2R$, $—OCOR$, $—NRCOR$, $—NRCONR_2$, $—NRCOOR$, $NRSOR$, $NRSO_2R$, $—OCONR_2$, RCO , $—COOR$, $—SO_3R$, $NRSOR$, $NRSO_2R$, $—CONR_2$, SO_2NR_2 , CN, CF_3 , and NO_2 , wherein each R is independently H or alkyl (1–4C). The aryl or aroyl groups on said substituents may be further substituted by, for example, alkyl, alkenyl, alkynyl, halo, OR, NR_2 , SR, $—SOR$, $—SO_2R$, $—OCOR$, $—NRCOR$, $—NRCONR_2$, $—NRCOOR$, $—OCONR_2$, RCO , $—COOR$, $—SO_3R$, $—CONR_2$, SO_2NR_2 , CN, CF_3 , and NO_2 , wherein each R is independently H or alkyl (1–4C). More preferably the substituents on R^2 are selected from R^4 , halo, OR^4 , NR^4 , SR^4 , $—OCOR^4$, $—NRCOR^4$, $—COOR^4$, R^4CO , $—CONR^4$, $—SO^2NR^4$, CN, CF_3 , and NO_2 , wherein each R^4 is independently H, or optionally substituted alkyl (1–6C), or optionally substituted arylalkyl (7–12C) and wherein two R^4 or two substituents on said alkyl or arylalkyl taken together may form a fused aliphatic ring of 5–7 members.

27

What is claimed is:

1. A compound of the formula



and the pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R¹ is H, alkyl (1-6C) or arylalkyl optionally substituted on the aryl group with 1-3 substituents independently selected from alkyl (1-6C), halo, OR, NR₂, SR, —OOCR, —NROCR, RCO, —COOR, —CONR₂, —SO₂NR₂, CN, CF₃, and NO₂, wherein each R is independently H or lower alkyl (1-4C);

each R² is independently alkyl (1-6C), halo, OR, SR, OOCR, NROCR, COOR, RCO, CONR₂, SO₂NR₂, CN, CF₃ or NO₂, wherein each R is independently H or lower alkyl (1-4C);

each of 1, m, and n is independently 0, 1 or 2; and

Ar is phenyl, 2-, 3- or 4-pyridyl, indolyl, 2- or 4-pyrimidyl, or benzimidazolyl, each optionally substituted with optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, N-aryl, NH-aroyl, halo, OR, NR₂, SR, —OOCR, —NROCR, RCO, —COOR, —CONR₂, SO₂NR₂, CN, CF₃, or NO₂, wherein each R is independently H or alkyl (1-4C);

with the proviso that if 1 is 0, Ar must be optionally substituted 4-pyridyl, indolyl, 2- or 4-pyrimidyl, or benzimidazolyl.

2. The compound of claim 1 wherein R² is halo, m is 0, and 1 is 1 or 2.

3. The compound of claim 1 wherein Ar is 4-pyridyl.

28

4. The compound of claim 1 wherein R¹ is H.

5. The compound of claim 1 wherein R² is halo and 1 is 1 or 2 and m is 1 or 2.

6. A compound selected from the group consisting of

2-phenyl-4-(4-pyridylamino)-quinazoline;

2-(2-bromophenyl)-4-(4-pyridylamino)-quinazoline;

2-(2-chlorophenyl)-4-(4-pyridylamino)-quinazoline;

2-(2-fluorophenyl)-4-(4-pyridylamino)-quinazoline;

2-(2-methylphenyl)-4-(4-pyridylamino)-quinazoline;

2-(4-fluorophenyl)-4-(4-pyridylamino)-quinazoline;

2-(3-methoxyanilyl)-4-(4-pyridylamino)-quinazoline;

2-(2,6-dichlorophenyl)-4-(4-pyridylamino)-quinazoline;

2-(2,6-dibromophenyl)-4-(4-pyridylamino)-quinazoline;

2-(2,6-difluorophenyl)-4-(4-pyridylamino)-quinazoline;

2-(2-fluorophenyl)-4-(4-pyridylamino)-6,7-dimethoxyquinazoline;

2-(4-fluorophenyl)-4-(4-pyridylamino)-6,7-dimethoxyquinazoline;

2-(2-fluorophenyl)-4-(4-pyridylamino)-6-nitroquinazoline;

2-(2-fluorophenyl)-4-(4-pyridylamino)-6-aminoquinazoline;

2-(2-fluorophenyl)-4-(4-pyridylamino)-7-aminoquinazoline;

2-(2-fluorophenyl)-4-(4-pyridylamino)-6-(3-methoxybenzylamino)-quinazoline;

2-(2-fluorophenyl)-4-(4-pyridylamino)-6-(4-methoxybenzylamino)-quinazoline;

2-(2-fluorophenyl)-4-(4-pyridylamino)-6-(2-isobutylamino)-quinazoline; and

2-(2-fluorophenyl)-4-(4-pyridylamino)-6-(4-methylmercaptobenzylamino)-quinazoline; and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

* * * * *