

CAVELIER

ABOGADOS

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

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

309

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO	
Radicación : 00016936	00000001
Fecha (AMD): 2000-05-24	17:17:42
Clase : 002	PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Ejecución: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	

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

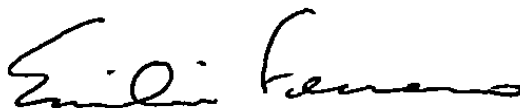
TRAMITE: 02 - EVENTO: 01 - ACTUACION: 09

Referencia : Expediente No. 00.016.936
Solicitante : BOEHRINGER INGLHEIM PHARMACEUTICALS INC.
Asunto : Solicitud de patente para: COMPUESTOS
UTILES COMO ANTIINFLAMATORIOS.
Fecha de solicitud : 8 de marzo de 2000.

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado de la solicitud en referencia, atentamente, presento con este escrito copias certificadas de las solicitudes de patente estadounidense número 60/124.148 del 12 de marzo de 1999 y la número 60/165.867 del 16 de noviembre de 1999, junto con las respectivas traducciones de su descripción, reivindicaciones y certificaciones, de las cuales 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.

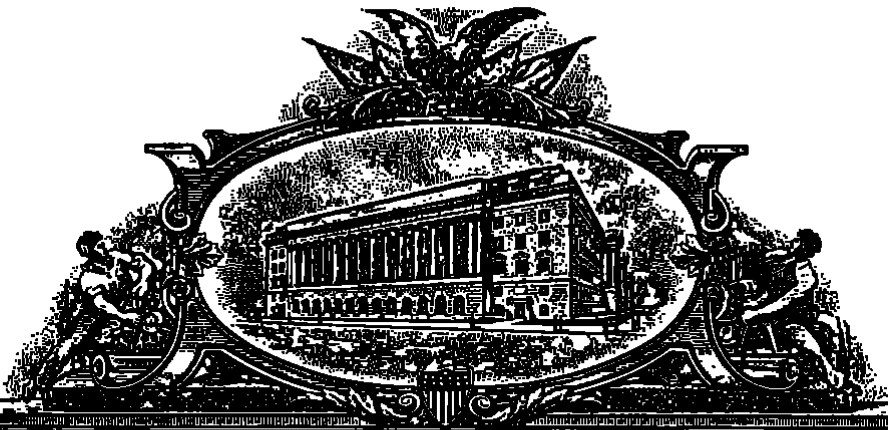
Bogotá, 24 MAYO 2000
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

3
COLO: 7612-801-015-4
RCB/MRM.ID- 134

VP-30/86
319
310



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

February 07, 2000

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: 60/124,148

FILING DATE: March 12, 1999



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

**H. L. JACKSON
Certifying Officer**

03/12/99
10559 U.S. PRO

320
1/18/99

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

Docket: 9/158PV 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)	
BREITFELDER	STEFFEN		Danbury, Connecticut	
CIRILLO	PIER		Woodbury, Connecticut	
BETAGERI	RAJ		Bethel, Connecticut	
TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)				
AROMATIC HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND THEIR USE AS ANTI-INFLAMMATORY 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	70	☐ 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	

10559 U.S. PRO
03/12/99

60124148 "031299

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: Anthony P. Bottino

Date:

March 12, 1999

TYPED or PRINTED NAME: Anthony P. Bottino

Registration No.: 41,629
(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

321
312

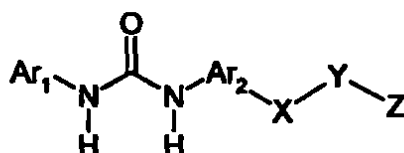
Docket # 9/158PV
ADDITIONAL INVENTORS (page 2 of 2)

INVENTORS(S)/APPLICANT(S)			
LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)
HICKEY	EUGENE		Danbury, Connecticut
MOSS	NEIL		Ridgefield, Connecticut
PROUDFOOT	JOHN		Newtown, Connecticut
REGAN	JOHN		Larchmont, New York
SHARMA	RAJIV		Ridgefield, Connecticut
SUN	SANXING		Danbury, Connecticut
TAKAHASHI	HIDENORI		Danbury, Connecticut

60124448-031299

Aromatic Heterocyclic Compounds as Anti-inflammatory Agents**5 TECHNICAL FIELD OF THE INVENTION**

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



(I)

wherein Ar₁, Ar₂, X, L and Q are defined below, which inhibit production of cytokines involved in inflammatory processes and are thus useful for treating diseases and pathological conditions involving inflammation such as chronic inflammatory disease.

15 This invention also relates to processes for preparing these compounds and to pharmaceutical compositions comprising these compounds.

BACKGROUND OF THE INVENTION

20 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
25 limiting and controlling pathogenic infections.

60124148-031299

323
314

Elevated levels of proinflammatory cytokines are also associated with a number of diseases of autoimmunity such as toxic shock syndrome, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, diabetes and inflammatory bowel disease (Dinarello, C.A., *et al.*, 1984, *Rev. Infect. Disease* 6:51). In these diseases, chronic elevation of inflammation exacerbates or causes much of the pathophysiology observed. For example, rheumatoid synovial tissue becomes invaded with inflammatory cells that result in destruction to cartilage and bone (Koch, A.E., *et al.*, 1995, *J. Invest. Med.* 43: 28-38). An important and accepted therapeutic approach for potential drug intervention in these diseases is the reduction of proinflammatory cytokines such as TNF (also referred to in its secreted cell-free form termed TNF α) and IL-1 β . A number of anti-cytokine therapies are currently in clinical trials. Efficacy has been demonstrated with a monoclonal antibody directed against TNF α in a number of autoimmune diseases (Heath, P., "CDP571: An Engineered Human IgG4 Anti-TNF α Antibody" IBC Meeting on Cytokine Antagonists, Philadelphia, PA, April 24-5, 1997). These include the treatment of rheumatoid arthritis, Crohn's disease and ulcerative colitis (Rankin, E.C.C., *et al.*, 1997, *British J. Rheum.* 35: 334-342 and Stack, W.A., *et al.*, 1997, *Lancet* 349: 521-524). The monoclonal antibody is thought to function by binding to both soluble TNF α and to membrane bound TNF.

A soluble TNF α receptor has been engineered that interacts with TNF α . The approach is similar to that described above for the monoclonal antibodies directed against TNF α ; both agents bind to soluble TNF α , thus reducing its concentration. One version of this construct, called Enbrel (Immunex, Seattle, WA) recently demonstrated efficacy in a Phase III clinical trial for the treatment of rheumatoid arthritis (Brower *et al.*, 1997, *Nature Biotechnology* 15: 1240). Another version of the TNF α receptor, Ro 45-2081 (Hoffman-LaRoche Inc., Nutley, NJ) has demonstrated efficacy in various animal models of allergic lung inflammation and acute lung injury. Ro 45-2081 is a recombinant chimeric molecule constructed from the soluble 55 kDa human TNF receptor fused to the hinge region of the heavy chain IgG1 gene and expressed in eukaryotic cells (Renzetti, *et al.*, 1997, *Inflamm. Res.* 46: S143).

662100-84TH2109

IL-1 has been implicated as an immunological effector molecule in a large number of disease processes. IL-1 receptor antagonist (IL-1ra) had been examined in human clinical trials. Efficacy has been demonstrated for the treatment of rheumatoid arthritis (Anril, Amgen). In a phase III human clinical trial IL-1ra reduced the mortality rate in patients with septic shock syndrome (Dinarello, 1995, *Nutrition* 11, 492). Osteoarthritis is a slow progressive disease characterized by destruction of the articular cartilage. IL-1 is detected in synovial fluid and in the cartilage matrix of osteoarthritic joints. Antagonists of IL-1 have been shown to diminish the degradation of cartilage matrix components in a variety of experimental models of arthritis (Chevalier, 1997, *Biomed Pharmacother.* 51, 58). Nitric oxide (NO) is a mediator of cardiovascular homeostasis, neurotransmission and immune function; recently it has been shown to have important effects in the modulation of bone remodeling. Cytokines such as IL-1 and TNF are potent stimulators of NO production. NO is an important regulatory molecule in bone with effects on cells of the osteoblast and osteoclast lineage (Evans, *et al.*, 1996, *J Bone Miner Res.* 11, 300). The promotion of beta-cell destruction leading to insulin dependent diabetes mellitus shows dependence on IL-1. Some of this damage may be mediated through other effectors such as prostaglandins and thromboxanes. IL-1 can effect this process by controlling the level of both cyclooxygenase II and inducible nitric oxide synthetase expression (McDaniel *et al.*, 1996, *Proc Soc Exp Biol Med.* 211, 24).

Inhibitors of cytokine production are expected to block inducible cyclooxygenase (COX-2) expression. COX-2 expression has been shown to be increased by cytokines and it is believed to be the isoform of cyclooxygenase responsible for inflammation (M.K. O'Banion *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1992, 89, 4888.) Accordingly, inhibitors of cytokines such as IL-1 would be expected to exhibit efficacy against those disorders currently treated with COX inhibitors such as the familiar NSAIDs. These disorders include acute and chronic pain as well as symptoms of inflammation and cardiovascular disease.

Elevation of several cytokines have been demonstrated during active inflammatory bowel disease (IBD). A mucosal imbalance of intestinal IL-1 and IL-1ra is present in patients

375
316

with IBD. Insufficient production of endogenous IL-1ra may contribute to the pathogenesis of IBD (Cominelli, *et al.*, 1996, *Aliment Pharmacol Ther.* 10, 49).

Alzheimer disease is characterized by the presence of beta-amyloid protein deposits, neurofibrillary tangles and cholinergic dysfunction throughout the hippocampal region.

- 5 The structural and metabolic damage found in Alzheimer disease is possibly due to a sustained elevation of IL-1 (Holden, *et al.*, 1995, *Med Hypotheses* 45, 559). A role for IL-1 in the pathogenesis of human immunodeficiency virus (HIV) has been identified. IL-1ra showed a clear relationship to acute inflammatory events as well as to the different disease stages in the pathophysiology of HIV infection (Kreuzer, *et al.*, 1997, *Clin Exp*
10 *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).

- Proinflammatory cytokines such as TNF α and IL-1 β are also important mediators of
15 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 infection, diabetes and cardiovascular disease. Abnormalities in TNF α expression have been noted
20 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 Hypotheses* 47, 423).
An inhibitor of TNF α production, HU-211, was shown to improve the outcome of closed
25 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 inhibit fatty streak formation (Elhage *et al.*, 1998, *Circulation*, 97, 242).

30

662130 84142105

326
317

9/158 PV

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

5

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 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 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 enzyme responses (Beisel, 1995, *Am J Clin Nutr.* 62, 813). The production of these inflammatory cytokines rapidly follows trauma or pathogenic organism invasion.

10

15

20

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. 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). Therefore, an inhibitor of IL-8 production may be useful in the treatment of diseases mediated predominantly by neutrophils such as stroke and myocardial infarction, alone or following thrombolytic therapy, thermal injury, adult respiratory distress syndrome (ARDS), multiple organ injury secondary to trauma, acute glomerulonephritis, dermatoses with acute inflammatory components, acute purulent meningitis or other central nervous system disorders, hemodialysis, leukopheresis, granulocyte transfusion associated syndromes, and necrotizing enterocolitis.

25

30

031299 84142109

327
318

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).

- 5 Other diseases that are effected by IL-8 include myocardial ischemia and reperfusion, inflammatory bowel disease and many others.

6624148.031299

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: 10 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 dememtia complex, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, CNS trauma and viral and bacterial meningitis (Gruol, *et* 15 *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* 20 *Tissue Int.* 61, 16). A number of cytokines 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, *Cytokins 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, 25 *J Clin Invest.* 101, 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.*, 30 1998, *J. Med. Chem.*, 41, 1050).

328
319

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. 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 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 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 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,

601448 "031299
66210" 84T42109

329
320

including IFN γ has been shown to increase following a delayed type hypersensitivity reaction thus indicating a role for IFN γ in atopic dermatitis (Szepietowski, *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
5 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.*
10 217, 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
15 intermediacy of nitric oxide (NO) which is an 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-12 dependent production of IFN γ is critical in the control of
20 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 is required for progression of chronic intestinal inflammation in such
25 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 dermatitis. The level of IFN γ was negatively correlated with serum IgE suggesting a role for IFN γ in atopic
30 patients (Teramoto *et al.*, 1998, *Clin Exp Allergy* 28, 74).

6621E0-84T42109

330
321

Compounds which modulate release of one or more of the aforementioned inflammatory cytokines can be useful in treating diseases associated with release of these cytokines. For example, WO 98/52558 discloses heteroaryl urea compounds which are indicated to be useful in treating cytokine mediated diseases.

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.

The work cited above supports the principle that inhibition of cytokine production will be beneficial in the treatment of various disease states. Some protein therapeutics are in late development or have been approved for use in particular diseases. Protein therapeutics are costly to produce and have bioavailability and stability problems. Therefore a need exists for new small molecule inhibitors of cytokine production with optimized efficacy, pharmacokinetic and safety profiles.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

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

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.

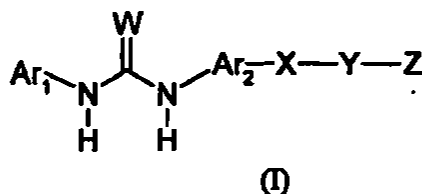
It is a further object of the invention to provide methods for treating diseases and pathological conditions involving inflammation such as chronic inflammatory disease, using the novel compounds of the invention.

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

662120-8414109

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

5 The invention provides compounds of the formula(I):



10 wherein:

Ar₁ is selected from the group consisting of:

15 pyrrole, pyrrolidine, pyrazole, imidazole, oxazole, thiazole, furan and thiophene;

wherein Ar₁ may be substituted by one or more R₁, R₂ or R₃;

Ar₂ is:

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

25 X is:

a) a C₅₋₈ cycloalkyl or cycloalkenyl optionally substituted with 0-2 oxo groups or 0-3 C₁₋₄ branched or unbranched alkyl, C₁₋₄ alkoxy or C₁₋₄ alkylamino chains;

b) phenyl, furan, thiophene, pyrrole, imidazolyl, pyridine, pyrimidine, pyridinone, dihydropyridinone, maleimide, dihydromaleimide, piperidine, piperazine or pyrazine each

30 being optionally independently substituted with 0-3 C₁₋₄ branched or unbranched alkyl, C₁₋₄alkoxy, hydroxy, cyano, mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino, C₁₋₆ alkyl-S(O)_q, or halogen;

323

Y is:

a bond or a C₁₋₄ saturated or unsaturated branched or unbranched carbon chain, which may be partially or fully halogenated, wherein one or more methylene groups are optionally replaced by O, NH, S(O), S(O)₂ or S and wherein Y is optionally independently 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;

Z is:

10

- a) phenyl, pyridine, pyrimidine, pyridazine, imidazole, furan, thiophene, pyran, which are optionally substituted with one to three groups consisting of halogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy, mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino, C₁₋₆ alkyl-S(O)_n, COOH 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, piperidine, piperidinone, piperazine, tetrahydropyrimidone, cyclohexanone, cyclohexanol, pentamethylene sulfide, pentamethylene sulfoxide, pentamethylene sulfone, tetramethylene sulfide, tetramethylene sulfoxide or tetramethylene sulfone which are optionally substituted with one to three groups consisting of cyano, 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, C₁₋₃ alkoxyalkyl, pyridinyl-C₁₋₃ alkyl, imidazolyl-C₁₋₃ alkyl, tetrahydrofuranyl-C₁₋₃ alkyl, phenylamino, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy or mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino, C₁₋₆ alkyl-S(O)_n, and phenyl-S(O)_n, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy or mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino;

30

R₁ is :

333
324

- 5 (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 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;
- 10 (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 analog of such cycloalkyl group wherein one to three ring methylene groups are replaced by groups independently selected from the group consisting of O, S, CHOH, >C=O, >C=S and NH;
- 15 (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 the group consisting of halogen, C₁₋₆ branched or unbranched alkyl which is optionally partially or fully halogenated, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, cycloheptanyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl, bicycloheptanyl, hydroxy, cyano, C₁₋₃ alkoxy which is optionally partially or fully halogenated, NH₂C(O) and mono- or di(C₁₋₃)alkylaminocarbonyl;
- 20 (d) a C₅₋₇ cycloalkenyl selected from the group consisting of cyclopentenyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, cycloheptenyl, cycloheptadienyl, bicyclohexenyl and
- 25
- 30

6627ED 84742109

325

9/158 PV

bicycloheptenyl, wherein such cycloalkenyl group may optionally be substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups;

(e) cyano; or

(f) C₁₋₆ branched or unbranched alkoxy carbonyl, C₁₋₆ branched or unbranched

5 alkylaminocarbonyl, C₁₋₆ branched or unbranched alkylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl;

R₂ is:

a-C₁₋₆ branched or unbranched alkyl which may optionally be partially or fully

10 halogenated, acetyl, aroyl, C₁₋₄ branched or unbranched alkoxy, which may optionally be partially or fully halogenated, halogen, methoxycarbonyl or phenylsulfonyl;

R₃ is:

15 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, isoquinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzpyrazolyl, benzothiofuranyl, cinnolinyl, pterindinyl, phthalazinyl, naphthypyridinyl, 20 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 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, 25 cycloheptanyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl, bicycloheptanyl, phenyl C₁₋₃ alkyl, naphthyl C₁₋₃ 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 30 wherein the heterocyclyl moiety is selected from the group hereinabove described, NH₂C(O), a mono- or di-(C₁₋₃)alkyl aminocarbonyl, C₁₋₃ alkyl-C(O)-C₁₋₄ alkyl,

60124148-031299

amino- C_{1-5} alkyl, mono- or di- (C_{1-3}) alkylamino- C_{1-5} alkyl, amino- $S(O)_2$, di- (C_{1-3}) alkylamino- $S(O)_2$, R_4-C_{1-5} alkyl, R_5-C_{1-5} alkoxy, $R_6-C(O)-C_{1-5}$ alkyl and R_7-C_{1-5} alkyl(R_8)N, carboxy-mono- or di- (C_{1-5}) -alkyl-amino;

- b) a fused aryl selected from the group consisting of benzocyclobutanyl, indanyl, indenyl, dihydronaphthyl, tetrahydronaphthyl, benzocycloheptanyl and benzocycloheptenyl, or a fused heterocyclyl selected from the group consisting of cyclopentenopyridine, cyclohexanopyridine, cyclopentanopyrimidine, cyclohexanopyrimidine, cyclopentanopyrazine, cyclohexanopyrazine, cyclopentanopyridazine, cyclohexanopyridazine, cyclopentanoquinoline, cyclohexanoquinoline, cyclopentanoisoquinoline, cyclohexanoisoquinoline, cyclopentanoindole, cyclohexanoindole, cyclopentanobenzimidazole, cyclohexanobenzimidazole, cyclopentanobenzoxazole, cyclohexanobenzoxazole, cyclopentanoimidazole, cyclohexanoimidazole, cyclopentanthiophene and cyclohexanthiophene; wherein the fused aryl or fused heterocyclyl ring is substituted with 0 to 3 groups independently selected from the group consisting of phenyl, naphthyl and heterocyclyl selected from the group consisting of pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, isoxazolyl, and isothiazolyl, C_{1-6} branched or unbranched alkyl which is optionally partially or fully halogenated, halo, cyano, C_{1-3} 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- (C_{1-3}) alkylamino, phenylamino, naphthylamino, heterocyclylamino wherein the heterocyclyl moiety is selected from the group hereinabove described, $NH_2C(O)$, a mono- or di- (C_{1-3}) alkyl aminocarbonyl, C_{1-4} alkyl- $OC(O)$, C_{1-5} alkyl- $C(O)-C_{1-4}$ branched or unbranched alkyl, an amino- C_{1-5} alkyl, mono- or di- (C_{1-3}) alkylamino- C_{1-5} alkyl, R_9-C_{1-5} alkyl, $R_{10}-C_{1-5}$ alkoxy, $R_{11}-C(O)-C_{1-5}$ alkyl, and $R_{12}-C_{1-5}$ alkyl(R_{13})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 C_{1-3} alkyl groups;

335
329

9/158 PV

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) acetyl, aroyl, alkoxycarbonylalkyl or phenylsulfonyl; or

f) C₁₋₆ branched or unbranched alkyl which may optionally be partially or fully halogenated;

or R₁ and R₂ taken together may optionally form a fused phenyl or pyridinyl ring;

each R₈ and R₁₃ is independently selected from the group consisting of: hydrogen and C₁₋₄ branched or unbranched alkyl which may optionally be partially or fully halogenated;

each R₄, R₅, R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁ and R₁₂ is independently selected from the group consisting of morpholine, piperidine, piperazine, imidazole and tetrazole;

m is 0, 1 or 2;

q is 0, 1 or 2;

r is 0, 1 or 2;

t is 0, 1 or 2;

W is O or S and

pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

60124148-031229

328

Preferred are compounds of the formula(I) as given above wherein:

Ar₂ is naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl or indenyl and

W is O.

Even more preferred are the compounds of the formula (I) as given immediately above wherein:

Ar₁ is thiophene or pyrazole;

X is C₅₋₇ cycloalkyl or C₅₋₇cycloalkenyl optionally substituted with 0-2 oxo groups or 0-3 C₁₋₄ branched or unbranched alkyl, C₁₋₄ alkoxy or C₁₋₄ alkylamino; or X is phenyl, pyridine, tetrahydropyridine, pyrimidine, furan or thiophene each being optionally independently substituted with 0-3 C₁₋₄ branched or unbranched alkyl, C₁₋₄alkoxy, hydroxy, cyano, mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino, C₁₋₆ alkyl-S(O)_q or halogen;

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, phenyl, pyridinyl each being optionally substituted as described hereinabove in claim 1, alkoxycarbonylalkyl or cyclopropyl or cyclopentyl optionally substituted as described hereinabove.

Yet even more preferred are the compounds of the formula(I) immediately above wherein:

Ar₁ is pyrazole;

X is cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, optionally substituted with an oxo group or 0-3 C₁₋₄ branched or unbranched alkyl, C₁₋₄alkoxy or C₁₋₄alkylamino; or X is phenyl, pyridine, furan or thiophene each being optionally independently substituted with 0-3 C₁₋₄ branched or unbranched alkyl, C₁₋₄alkoxy, hydroxy, cyano, mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino, C₁₋₆ alkyl-S(O)_q or halogen.

Yet still even more preferred are the compounds of the formula(I) immediately above wherein:

Y is -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂NH-, -CH₂CH₂NH- or a bond;

and

5 Z is

phenyl, imidazole, furan, piperazine, tetrahydropyran, morpholine, thiomorpholine, thiomorpholine sulfoxide, piperidine, pyridine, 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, phenylamino, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy or mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino, C₁₋₆ alkyl-S(O)_n and phenyl-S(O)_n, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy or mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino.

15 Most preferred are the compounds of the formula(I) immediately above wherein:

Ar₁ is 5-*tert*-butyl-pyrazol-3-yl; wherein the pyrazole ring may be substituted by R₃;

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

The following are representative compounds of the invention:

25 1-[5-*tert*-butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(morpholin-4-yl)phenyl)naphthalen-1-yl]urea;

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

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

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

329
330

9/158 PV

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

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

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

10 1-[5-*tert*-butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(5-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-2-yl)naphthalen-1-yl]urea;

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

15 1-[5-*tert*-butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)naphthalen-1-yl]urea;

20 1-[5-*tert*-butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)naphthalen-1-yl]urea;

1-[5-*tert*-butyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-piperdin-1-ylmethyl-phenyl)naphthalen-1-yl]urea;

25 1-[5-*tert*-butyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)methylphenyl)naphthalen-1-yl]urea;

1-[5-*tert*-butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3,4-di(morpholin-4-ylmethyl)phenyl)naphthalen-1-yl]urea;

30 1-[5-*tert*-butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-pyridin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)naphthalen-1-yl]urea;

35 1-[5-*tert*-butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-oxo-thiomorpholin-4-ylmethyl)pyridin-3-yl)naphthalen-1-yl]urea;

1-[5-*tert*-butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-oxo-thiomorpholin-4-ylmethyl)pyridin-3-yl)naphthalen-1-yl]urea;

40 1-[5-*tert*-butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-tetrahydropyran-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)naphthalen-1-yl]urea;

1-[5-*tert*-butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-oxo-tetrahydrothiophen-3-ylmethyl)pyridin-3-yl)naphthalen-1-yl]urea;

45

66210-8442109

- 1-[5-*tert*-butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(imidazol-1-ylmethyl)pyridin-3-yl)naphthalen-1-yl]urea;
- 5 1-[2-(3-dimethylaminomethylphenyl)-5-(1-methyl-cyclohexyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)naphthalen-1-yl]urea;
- 1-[2-(5-(1-methyl-cyclohexyl)-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)naphthalen-1-yl]urea;
- 10 1-[5-*tert*-butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylmethyl-pyrimidin-5-yl)naphthalen-1-yl]urea;
- 1-[5-*tert*-butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-methoxy-5-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)phenyl)naphthalen-1-yl]urea;
- 15 1-[5-*tert*-butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)phenyl)naphthalen-1-yl]urea;
- 1-[5-*tert*-butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-3-(dimethylamino)phenyl)naphthalen-1-yl]urea;
- 20 1-[5-*tert*-butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-3-(methylsulfonyl)phenyl)naphthalen-1-yl]urea;
- 25 5-*tert*-butyl-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)naphthalen-1-yl]ureido}thiophene-2-carboxylic acid methyl ester;
- 5-*tert*-butyl-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)naphthalen-1-yl]ureido}thiophene-2-carboxylic acid methylamide;
- 30 5-*tert*-butyl-1-methyl-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)naphthalen-1-yl]ureido}-1H-pyrrole-2-carboxylic acid methyl ester;
- 5-*tert*-butyl-1-methyl-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)naphthalen-1-yl]ureido}-1H-pyrrole-2-carboxylic acid methylamide;
- 35 2-acetylamino N-(5-*tert*-butyl-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)naphthalen-1-yl]ureido}thiophen-2-ylmethyl)acetamide;
- 40 1-[5-*tert*-butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-morpholin-4-yl-cyclohex-1-enyl)naphthalen-1-yl]urea;
- 1-[5-*tert*-butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-morpholin-4-yl-cyclohept-1-enyl)naphthalen-1-yl]urea;
- 45

341
332

9/158 PV

1-[5-*tert*-butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)cyclohex-1-enyl)naphthalen-1-yl]urea;

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

1-[5-*tert*-butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(pyridin-4-yl-methylamino)cyclohex-1-enyl)naphthalen-1-yl]urea;

10 1-[5-*tert*-butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(dimethylaminoethylamino)cyclohex-1-enyl)naphthalen-1-yl]urea;

1-[5-*tert*-butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(pyridin-3-yl-methylamino)cyclohex-1-enyl)naphthalen-1-yl]urea;

15 1-[5-*tert*-butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(phenyl-methylamino)cyclohex-1-enyl)naphthalen-1-yl]urea;

20 1-[5-*tert*-butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-phenylethylamino)cyclohex-1-enyl)naphthalen-1-yl]urea;

1-[5-*tert*-butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(furan-2-yl-methylamino)cyclohex-1-enyl)naphthalen-1-yl]urea;

25 1-[5-*tert*-butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-pyridin-2-yl-ethylamino)cyclohex-1-enyl)naphthalen-1-yl]urea;

1-[5-*tert*-butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-piperdin-1-yl-ethylamino)cyclohex-1-enyl)naphthalen-1-yl]urea;

30 1-[5-*tert*-butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-imidazol-4-yl-ethylamino)cyclohex-1-enyl)naphthalen-1-yl]urea;

35 1-[5-*tert*-butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(pyridin-2-yl-methylamino)cyclohex-1-enyl)naphthalen-1-yl]urea;

1-[5-*tert*-butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-(4-methoxyphenyl)ethylamino)cyclohex-1-enyl)naphthalen-1-yl]urea;

40 1-[5-*tert*-butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-3-oxo-cyclohex-1-enyl)naphthalen-1-yl]urea;

45 1-[5-*tert*-butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(1-oxo-tetrahydrothiophen-3-ylmethyl)-3-oxo-cyclohex-1-enyl)naphthalen-1-yl]urea;

60124148-03129

1-[5-*tert*-butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(1-oxo-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3-oxo-cyclohex-1-enyl)naphthalen-1-yl]urea;

5 1-[5-*tert*-butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)-3-oxo-cyclohex-1-enyl)naphthalen-1-yl]urea;

1-[5-*tert*-butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)naphthalen-1-yl]urea;

10 1-[5-*tert*-butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-oxo-1-pyridin-4-ylmethyl-piperdin-4-yl)naphthalen-1-yl]urea;

1-[5-*tert*-butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-oxo-1-pyridin-4-yl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)naphthalen-1-yl]urea;

15

1-[5-*tert*-butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-oxo-1-pyridin-4-yl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)naphthalen-1-yl]urea;

20

5-*tert*-butyl-3-{3-[4-(6-oxo-1-pyridin-4-yl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)naphthalen-1-yl]ureido}thiophene-2-carboxylic acid methyl ester;

5-*tert*-butyl-1-methyl-3-{3-[4-(6-oxo-1-pyridin-4-yl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)naphthalen-1-yl]ureido}pyrrole-2-carboxylic acid methyl ester;

25

5-*tert*-butyl-1-methyl-3-{3-[4-(6-oxo-1-pyridin-4-yl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)naphthalen-1-yl]ureido}pyrrole-2-carboxylic acid methyl amide;

5-*tert*-butyl-3-{3-[4-(3-morpholin-4-yl-cyclohex-1-enyl)naphthalen-1-yl]ureido}thiophene-2-carboxylic acid methyl ester;

30

5-*tert*-butyl-1-methyl-3-{3-[4-(3-morpholin-4-yl-cyclohex-1-enyl)naphthalen-1-yl]ureido}pyrrole-2-carboxylic acid methyl ester; and

35

5-*tert*-butyl-1-methyl-3-{3-[4-(3-morpholin-4-yl-cyclohex-1-enyl)naphthalen-1-yl]ureido}pyrrole-2-carboxylic acid methyl amide.

Preferred compounds of the invention are:

40 1-[5-*tert*-butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(morpholin-4-yl-methyl)phenyl)naphthalen-1-yl]urea;

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

45

60124148-031299

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

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

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

10 1-[5-*tert*-butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(5-morpholin-4-ylmethyl-fur-2-yl)naphthalen-1-yl]urea;

1-[5-*tert*-butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)naphthalen-1-yl]urea; and

15 1-[5-*tert*-butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)naphthalen-1-yl]urea.

20 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 the R or S
25 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.

30 All terms as used herein in this specification, unless otherwise stated, shall be understood in their ordinary meaning as known in the art. For example, "C₁₋₆alkoxy" is a C₁₋₆alkyl with a terminal oxygen, such as methoxy, ethoxy, propoxy, pentoxy and hexoxy. All alkyl groups shall be understood as being branched or unbranched unless otherwise specified. Other more specific definitions are as follows:

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

The term "halogen" as used in the present specification shall be understood to mean bromine, chlorine, fluorine or iodine.

- 5 The compounds of the invention are only those which are contemplated to be 'chemically stable' as will be appreciated by those skilled in the art. For example, a compound which would have a 'dangling valency', or a 'carbanion' are not compounds contemplated by the invention.

10

The invention includes pharmaceutically acceptable derivatives of compounds of formula (I). A "pharmaceutically acceptable derivative" refers to any 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
15 compound of this invention, a pharmacologically active metabolite or pharmacologically active residue thereof.

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of this invention include those derived from pharmaceutically acceptable inorganic and organic acids and bases.

- 20 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, 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
25 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.*, magnesium), ammonium and N-(C₁-C₄ alkyl)₄⁺ salts.

- 30 In addition, the compounds of this invention include prodrugs of compounds of the formula (I). Prodrugs include those compounds that, upon simple chemical

9/158 PV

transformation, are modified to produce a compound of formula (I). Simple chemical transformations include hydrolysis, oxidation and reduction. Specifically, when a 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.

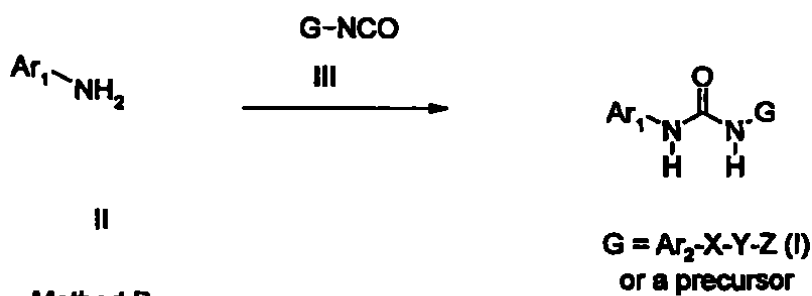
5

GENERAL SYNTHETIC METHODS

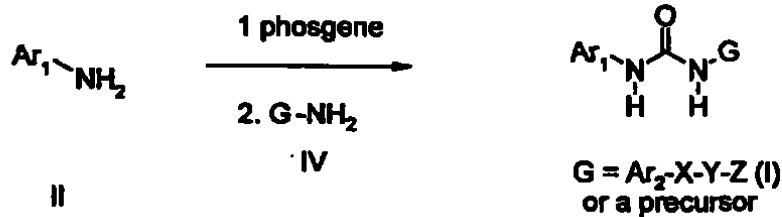
The compounds of the invention may be prepared by Method A, B, or C as illustrated in Scheme I, preferably method C.

10 Scheme I

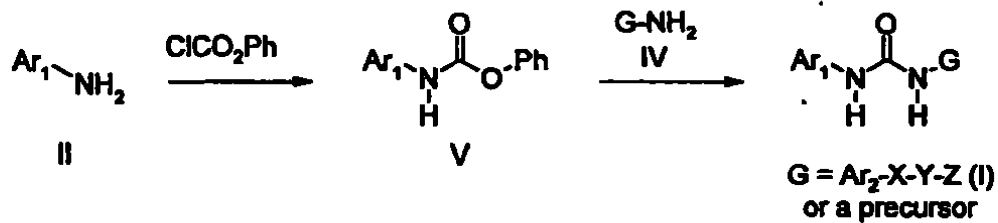
Method A



Method B



Method C



346
337

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 MgSO₄ or Na₂SO₄, 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 suitable solvent such as a halogenated solvent which includes 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.

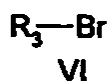
The method used to produce an aminoheterocycle of formula II will depend on the nature of the desired heterocycle. In general, intermediates of formula II can be made by methods known to those skilled in the art. Some general methods are illustrated in the schemes below. Compounds G-NCO or G-NH₂ in Scheme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

Scheme II

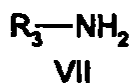
Method D



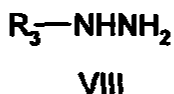
1. base

2. $\text{t-BuO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2\text{t-Bu}$

Method E

1. NaNO_2

2. reduce



Method F

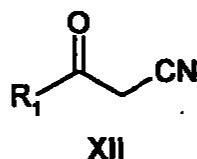
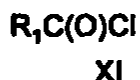
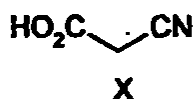


1. base

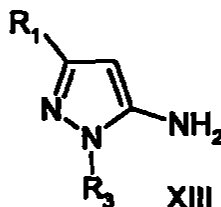
2. $\text{R}_1\text{CO}_2\text{Me}$

IX

Method G



Method H
Method I



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 preferred temperature is 5 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 between 12-14. Alkali reagents include sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide and calcium 10 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 MgSO₄ and Na₂SO₄ and the volatiles removed to provide the aryl-hydrazine (VIII) which can be carried forward without further purification.

15 A β -ketonitrile bearing R₁ (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 20 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- 25 protic solvent and aqueous acid. The organic layer is washed with water and brine, 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.

Alternatively, following Method G, a solution of a strong base, such as alkyl lithium 30 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 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.

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 hexanes and ethyl acetate as eluents. The product-rich fractions are collected and the volatiles removed to provide the desired aminopyrazole (XIII).

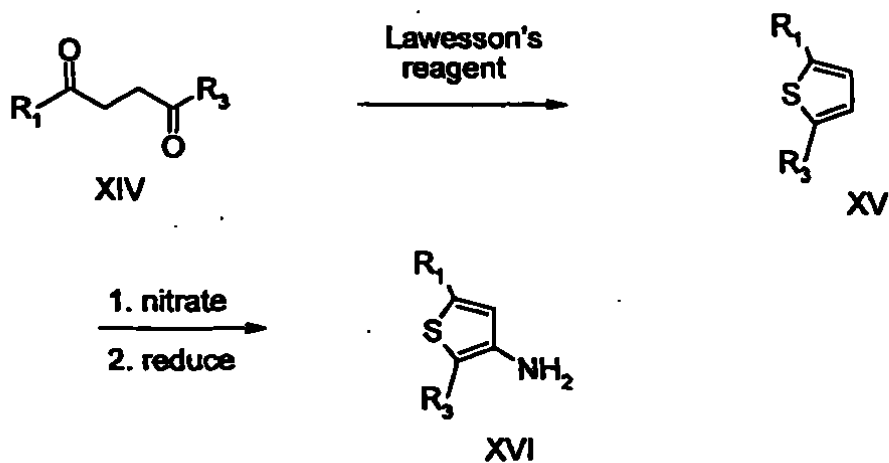
251-2
342

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 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



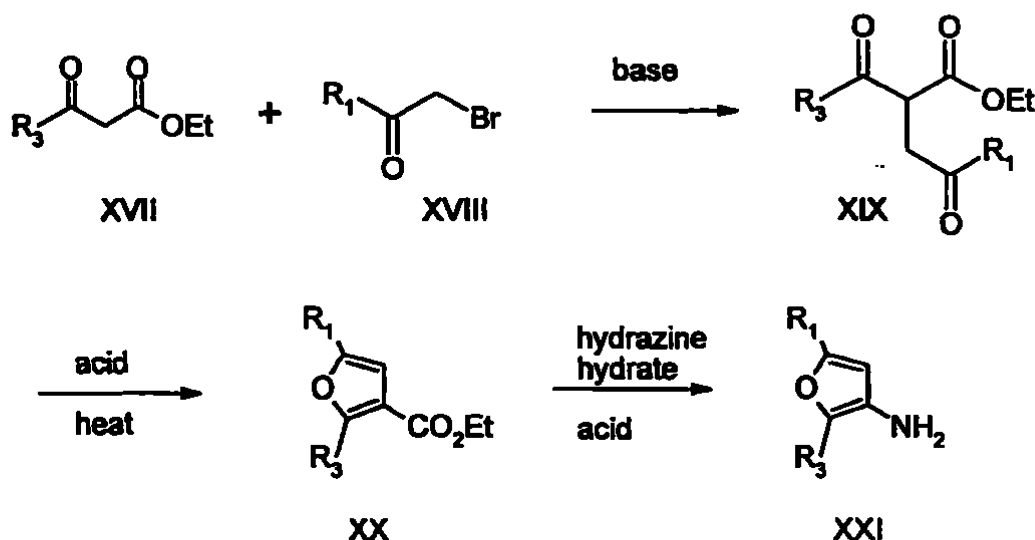
A mixture of 1-aryl-5-alkyl-butane-1,4-dione (XIV) and a sulfating reagent, such as Lawesson's reagent or phosphorous (V) sulfide, and preferably Lawesson's reagent, is dissolved in a non-protic, anhydrous solvent, such as toluene, THF and dioxane. The preferred solvent is toluene. The mixture is heated 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.

- 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 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 MgSO₄ and Na₂SO₄ and the volatiles removed.
- The residue is purified by silica gel 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 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 MgSO₄ and Na₂SO₄ and the volatiles removed to provide the desired 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 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.

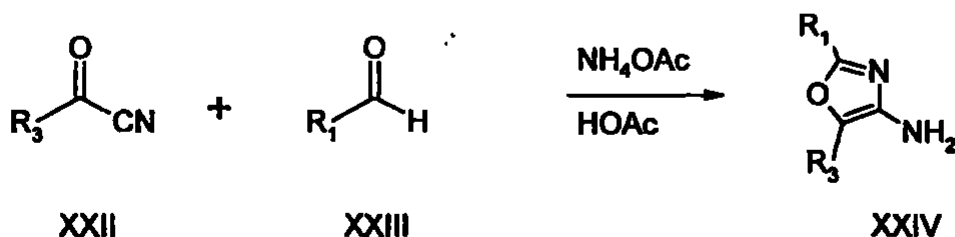
Scheme IV outlines a general scheme for desired aminofurans as described by Stevenson et al. (J. Am. Chem. Soc., 1937, 59, 2525). An ethyl aroylacetate (XVII) is dissolved in a non-protic solvent, such as ether or THF, and treated with a strong base, such as sodium, sodium ethoxide or sodium hydride, 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



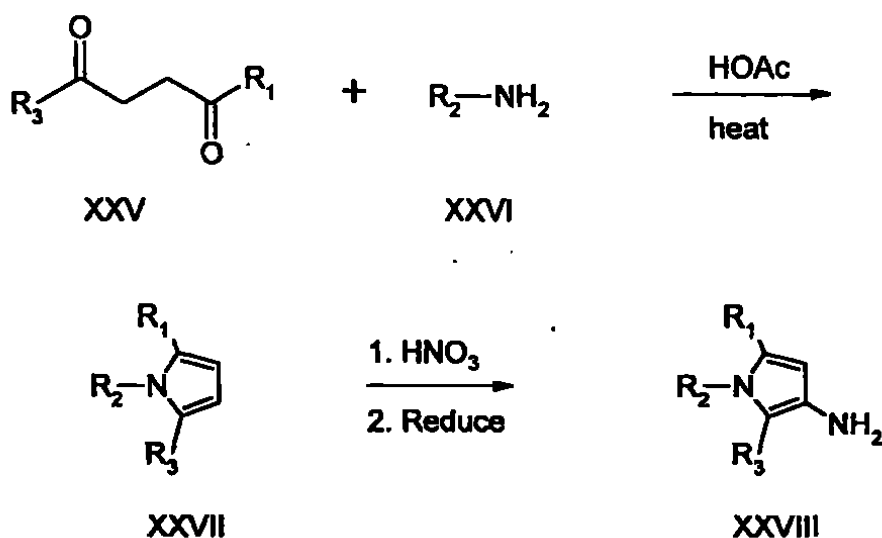
The synthesis of substituted 4-aminooxazoles may be achieved analogous to a procedure described by Lakhan et al. (*J. Het. Chem.*, 1988, 25, 1413) and illustrated in Scheme V. A mixture of aroyl cyanide (XXII), aldehyde (XXIII) and anhydrous ammonium acetate in acetic acid is heated at 100-110° C for 3-6 hr, cooled to room temperature and quenched with water. Extraction by a non-protic solvent provides the product XXIV which can be carried forward without further purification or purified by recrystallization or silica gel chromatography.

10 Scheme V



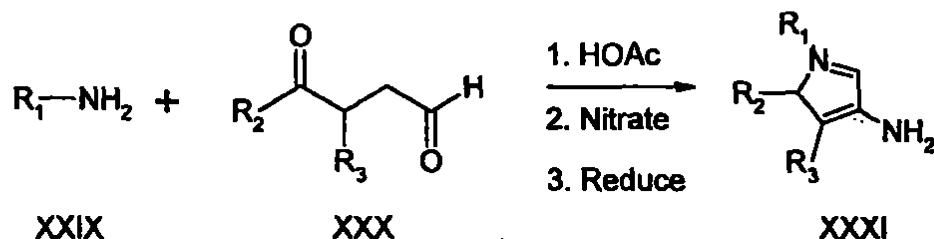
The synthesis of substituted 3-aminopyrroles (XXVIII) may be achieved in a manner analogous to Aiello et al., *J. Chem. Soc. Perkins Trans. I*, 1981, 1. This is outlined in Scheme VI. A mixture of aryldioxoalkane (XXV) and amine (XXVI) in acetic acid is heated at 100-110° C for 3-6 hr and worked up in the usual manner. The product (XXVII) in acetic acid is treated with a nitrating agent, such as nitric acid and potassium nitrate in concentrated sulfuric acid. The mixture is poured onto cold water and extracted with a non-protic solvent. The combined extracts are dried with agents such as $MgSO_4$ and Na_2SO_4 . Removal of the volatiles provides the nitro-pyrrole which which may be carried forward without further purification or purified by recrystallization or silica gel chromatography. The nitro-pyrrole is reduced to the amine with iron in acetic acid or by catalytic hydrogenation using palladium on activated carbon. The aminopyrrole (XXVIII) may be carried forward without further purification or purified by recrystallization or silica gel chromatography.

5 Scheme VI



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. The product may be carried forward without further purification or purified by recrystallization or silica gel chromatography. This process is illustrated in Scheme VII.

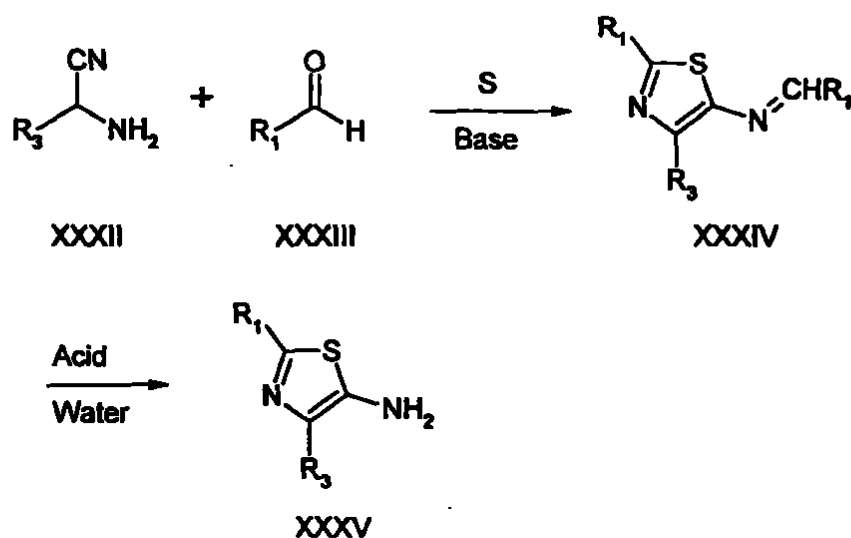
Scheme VII



- 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 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 chromatography.

15

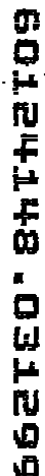
Scheme VIII



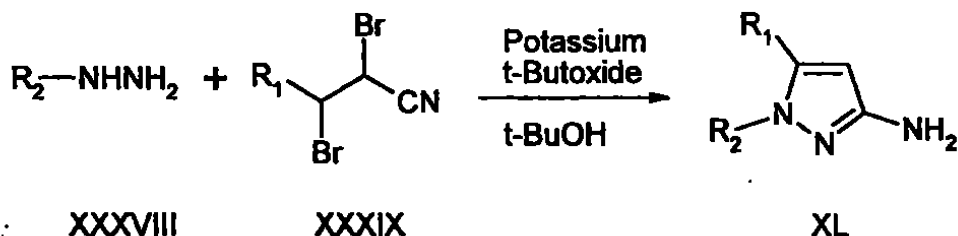
5

10

15

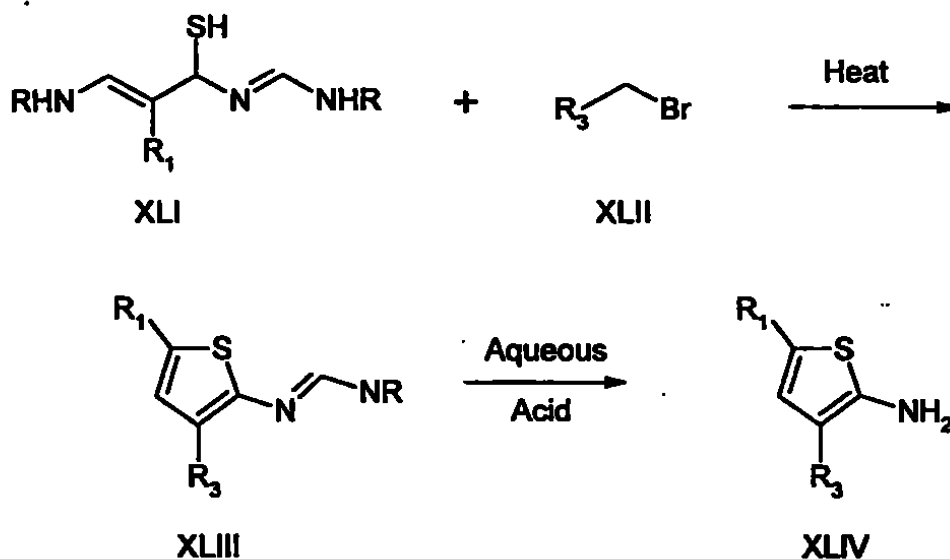
20
25

Scheme X



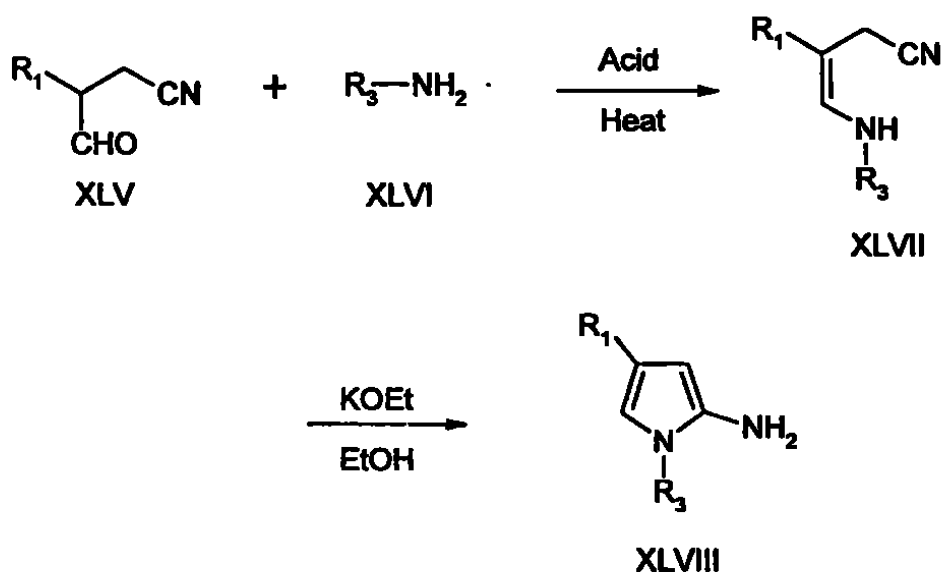
- 5 The synthesis of 2-amino-3,5-disubstituted thiophenes shown in Scheme XI, is done in a fashion analogous to Knoll et al., *J. Prakt. Chem.*, 1985, 327, 463. A mixture of substituted N-(3-aminothioacryloyl)-formamidine (XLI) and substituted bromide (XLII) in a protic solvent, such as methanol or ethanol,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

Scheme XI



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.

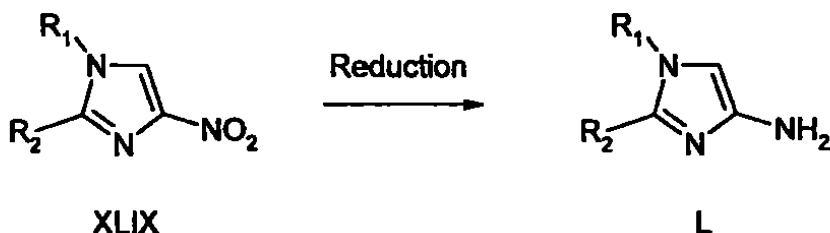
Scheme XII



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.

360
351

Scheme XIII

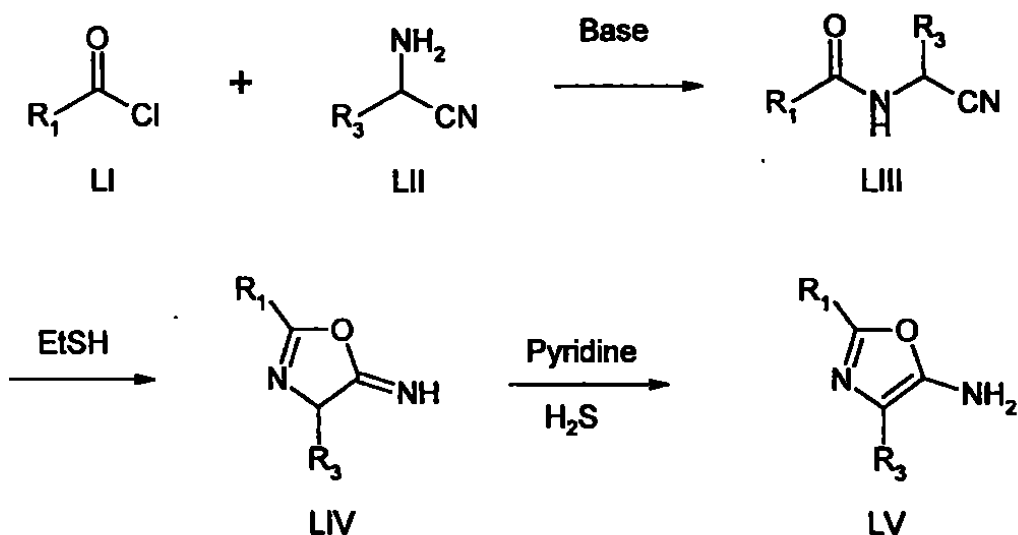


60124148-031299

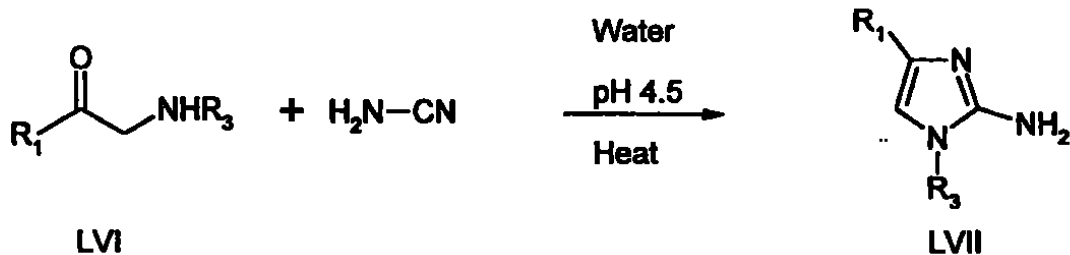
10 2,4-Disubstituted 5-aminooxazoles (LV) may be prepared in a manner analogous to the procedure described by Poupaert et al. (Synthesis, 1972, 622) and illustrated in Scheme XIV. Acid chloride LI is added to a cold mixture of 2-aminonitrile LII and a base such as triethylamine in a non-protic solvent, such as THF, benzene, toluene or ether. The preferred temperature is 0° C. The mixture is stirred for 12-24 hr and 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 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.

15

20 Scheme XIV

361
352

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.



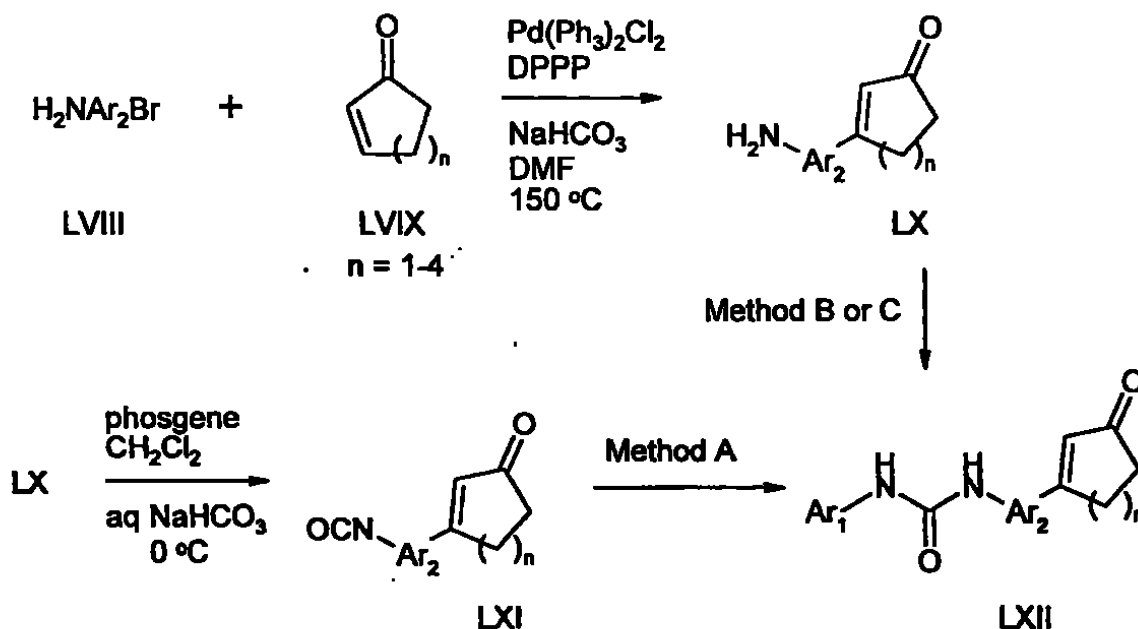
Methods by which intermediates III and IV (Scheme I) may be prepared are described below. In Method K (Scheme XVI), a bromoarylamine LVIII, which may be commercially available or easily prepared by one skilled in the art, is reacted with a

cycloalkenone LVIX in the presence of a transition metal catalyst, for example a palladium(II) catalyst such as bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride, in the

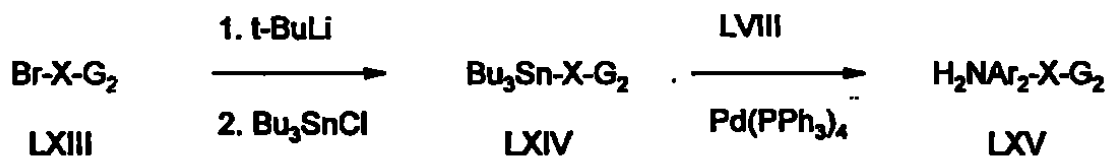
Scheme XVI

5

Method K



Method L



$\text{G}_2 = \text{Y-Z}$ or
a precursor

presence of a bis(triphenylphosphine) chelator, such as 1,2-

bis(diphenylphosphino)ethane (DPPE), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (DPPF)

10 and 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (DPPP), preferably DPPP, and a base, preferably sodium bicarbonate, in a suitable solvent, preferably DMF at a temperature of

363
354

about 150 °C to provide LX. LX may then be used (as IV) in Method B (Scheme I), or converted to isocyanate LXI by reaction with phosgene or a phosgene equivalent in the presence of a base, such as sodium bicarbonate in a suitable solvent such as dichloromethane, at a temperature of about 0 °C, and used (as III) in Method A. The

5 resulting product LXII may be modified further by methods known by one skilled in the art to obtain desired compounds of formula I, as described in synthetic examples below.

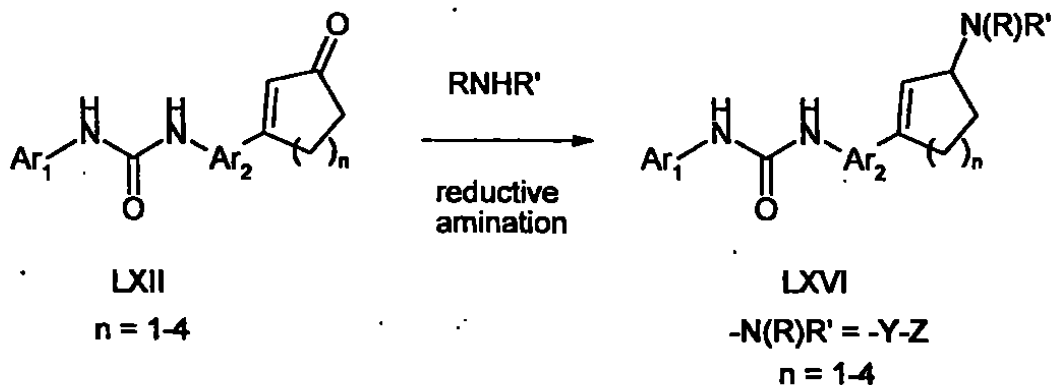
In Method L, bromide LXIII is reacted with a strong base, such as *t*-butyl lithium, in a suitable solvent, such as THF, with tributyltin chloride at a temperature of about -50 °C to -100 °C, preferably about -78 °C to give LXIV. LXIV is then reacted with LVIII in a suitable solvent, such as THF or 1,4-dioxane, in the presence of a transition metal catalyst, preferably tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), at a temperature of about 50 °C to 150 °C, preferably about 100 °C and in a sealed tube, providing LXV. LXV may then be used (as IV) in Method B or C (Scheme I), or converted to the corresponding isocyanate as described in Method K, and used (as III) in Method A.

Methods by which Y and Z may be joined to X are illustrated in Scheme XVII. As illustrated by Method M, if one desires a product in which Y includes an amino nitrogen bonded to X, an X containing a ketone may be reacted with a Y-Z containing a terminal primary or secondary amine under reductive amination conditions. For example, ketone LXII is combined with a primary or secondary amine, in a suitable solvent such as THF. An acid, such as acetic acid, is added, followed by a suitable reducing agent, preferably sodium cyanoborohydride or sodium (triacetoxo)borohydride, to provide the desired product LXVI

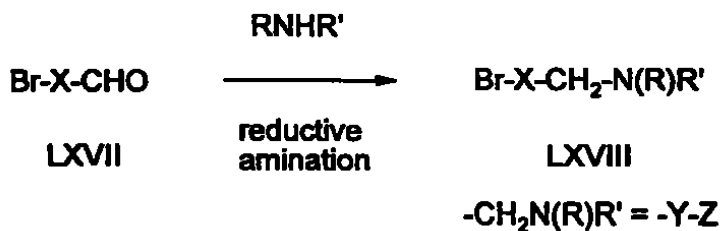
25 Method N, illustrates a procedure for obtaining a methylene group for Y and a primary or secondary amine for Z. An X group bearing an aldehyde and a halogen, preferably bromine (LXVII), may be reacted with a primary or secondary amine under reductive amination conditions as described in Method M to provide LXVIII. This intermediate 30 may then be used as described in Method L.

Scheme XVII

Method M



Method N



As in the cases described above, the synthesis of additional intermediates corresponding to III, IV and V may be accomplished by methods similar to those described in the literature or known to those skilled in the art.

METHODS OF THERAPEUTIC USE

The compounds of the invention effectively block inflammatory cytokine production from cells. 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, osteoarthritis, 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 rheumatoid arthritis, toxic shock syndrome, diabetes and inflammatory bowel diseases unrelated to those listed above are discussed in the Background of the Invention.

In addition, the compounds of the invention being inhibitors of cytokine production are expected to block inducible cyclooxygenase (COX-2) expression. COX-2 expression has been shown to be increased by cytokines and it is believed to be the isoform of cyclooxygenase responsible for inflammation (M.K. O'Banion *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1992, 89, 4888.) Accordingly, the present novel compounds would be expected to exhibit efficacy against those disorders currently treated with COX inhibitors such as the familiar NSAIDs. These disorders include acute and chronic pain as well as symptoms of inflammation and cardiovascular disease.

As discussed in the Background of the Invention, IL-8 plays a role in the influx of neutrophils into sites of inflammation or injury. Therefore, in a yet further aspect of the invention, the compounds of the invention may be useful in the treatment of diseases mediated predominantly by neutrophils such as stroke and myocardial infarction, alone or following thrombolytic therapy, thermal injury, adult respiratory distress syndrome (ARDS), multiple organ injury secondary to trauma, acute glomerulonephritis, dermatoses with acute inflammatory components, acute purulent meningitis or other central nervous system disorders, hemodialysis, leukopheresis, granulocyte transfusion associated syndromes, and necrotizing enterocolitis.

For therapeutic use, the compounds of the invention may be administered in any conventional dosage form in any conventional manner. Routes of administration include,

266
357

but are not limited to, intravenously, intramuscularly, subcutaneously, intrasynovially, by infusion, sublingually, transdermally, orally, topically or by inhalation. The preferred modes of administration are oral and intravenous.

- 5 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 increased dissolution or dispersion, increase inhibitory activity, provide adjunct therapy, and the like, including other active ingredients. Advantageously, such combination therapies utilize lower
- 10 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 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
- 15 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 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
- 20 dosing allows for greater flexibility in the dosing regime.

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,

25 aluminum stearate, lecithin, serum proteins, buffer substances, water, salts or electrolytes and cellulose-based substances. Preferred dosage forms include, tablet, 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. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and*

30 *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

367
358

in the art from available methods and techniques suitable for a particular patient. In some embodiments, dosage levels 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,

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

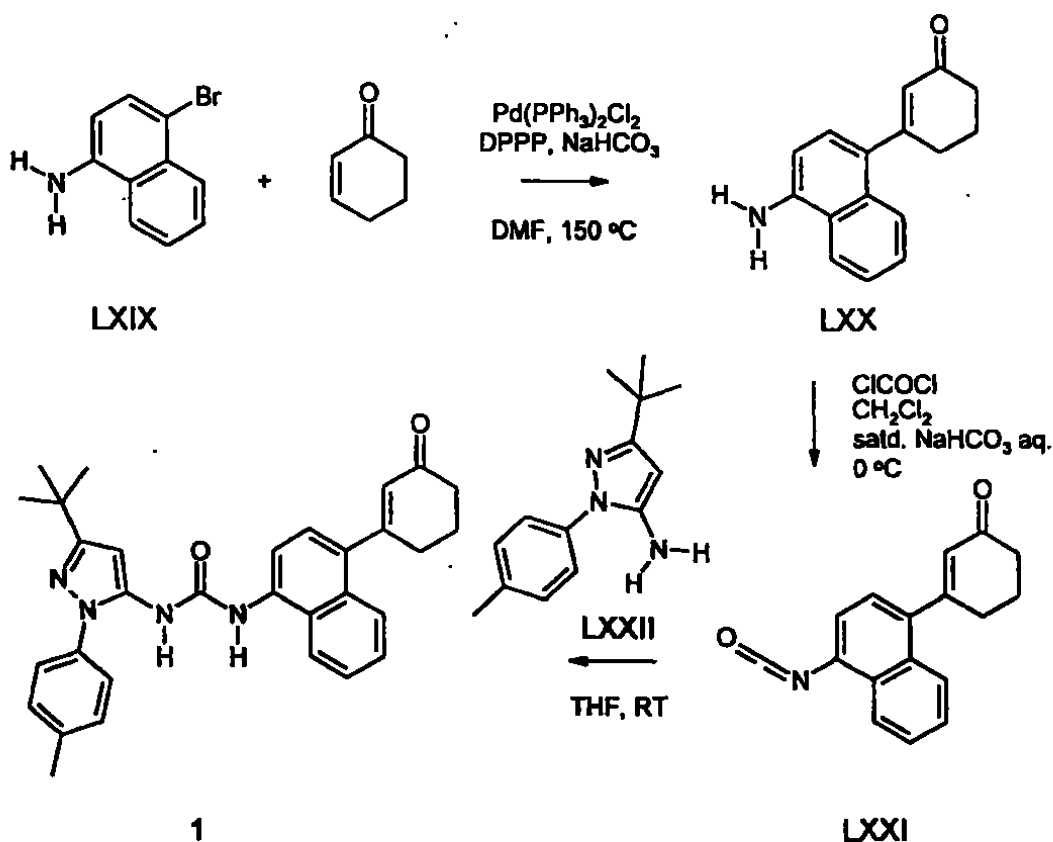
10

SYNTHETIC EXAMPLES

EXAMPLE 1

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-cyclohexenon-3-yl)naphthalen-1-yl]

15 urea:

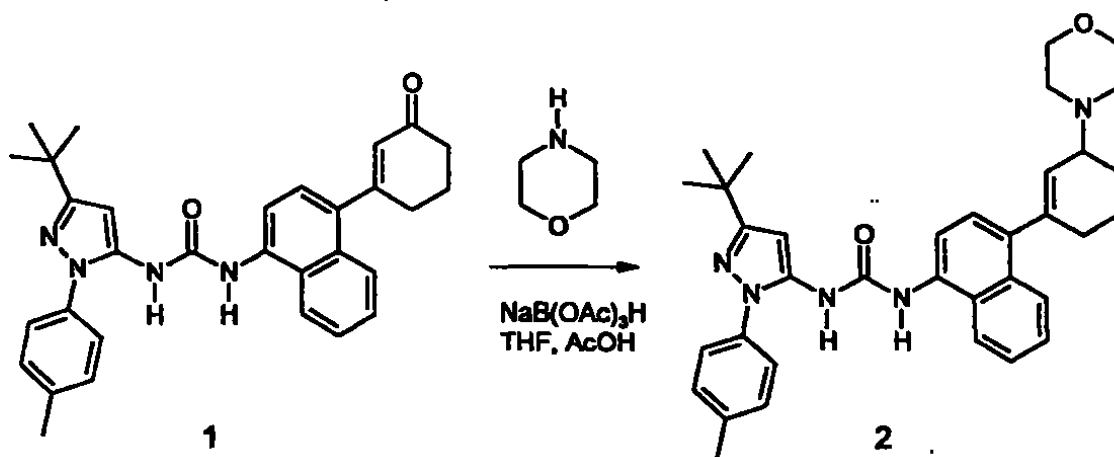
368
359

As outlined in Method K, a 350 mL sealed tube under inert atmosphere was charged with
 5 4-bromo-1-naphthylamine (LXIX) (1.97 g; 8.9 mmol; 1 equiv.), 2-cyclohexenone (1.65
 g; 17.2 mmol; 1.9 equiv.), sodium bicarbonate powder (2.17 g; 25.8 mmol; 2.9 equiv.),
 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (177 mg; 0.43 mmol; 0.05 equiv.),
 bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (302 mg; 0.43 mmol; 0.05 equiv.) and
 DMF (degassed, 100 mL). The mixture was heated at 150°C for 8 h. After cooling back
 10 to ambient temperature, the mixture was diluted with 100 mL EtOAc and filtered through
 Celite. The solution was then transferred to a separatory funnel and washed with water
 (100 mL) and saturated brine (100 mL). After drying with MgSO_4 the volatiles were
 removed *in vacuo*. The product was then purified by column chromatography using
 EtOAc (10 to 50 %) in hexanes as eluent to provide 1.3 g material which was
 15 recrystallized from hot EtOAc/Hexanes to afford 800 mg LXX (3.4 mmol; 38% yield) as
 a dark brown solid.

LXX (100 mg; 0.42 mmol; 1 equiv.) was dissolved in methylene chloride (20 mL) and saturated aqueous sodium bicarbonate (20 mL) was added. The mixture was vigorously stirred at 0 °C for 15 min. The stirring was then stopped and phosgene (~2.0 M in toluene; Fluka; 0.63 mL; 1.26 mmol; 3.0 equiv.) was added *via* syringe to the organic layer in one portion. Stirring was immediately resumed and continued at 0 °C for 20 min. The layers were then separated and the aqueous phase was extracted further with methylene chloride (1 x 25 mL). The combined organics were dried (Na₂SO₄), filtered and ¾ of the solvent removed *in vacuo*. This solution of isocyanate LXXI was then immediately diluted with anhydrous THF (8 mL) and treated with LXXII at room temperature (Method A). The mixture was left stirring under nitrogen overnight then MeOH (2 mL) was added and the volatiles removed *in vacuo*. The title compound 1 was thus obtained as an orange/red foam (200 mg; 0.41 mmol; 74%). This was recrystallized overnight from EtOAc twice to afford 49 mg of yellow crystals (mp: 168-170 °C).

EXAMPLE 2

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



As described in Method M, the product from Example 1 (1) (93 mg; 0.19 mmol; 1 equiv.) and morpholine (30 uL; 0.34 mmol; 1.8 equiv.) were dissolved in 1.0 mL anhydrous THF

370
361

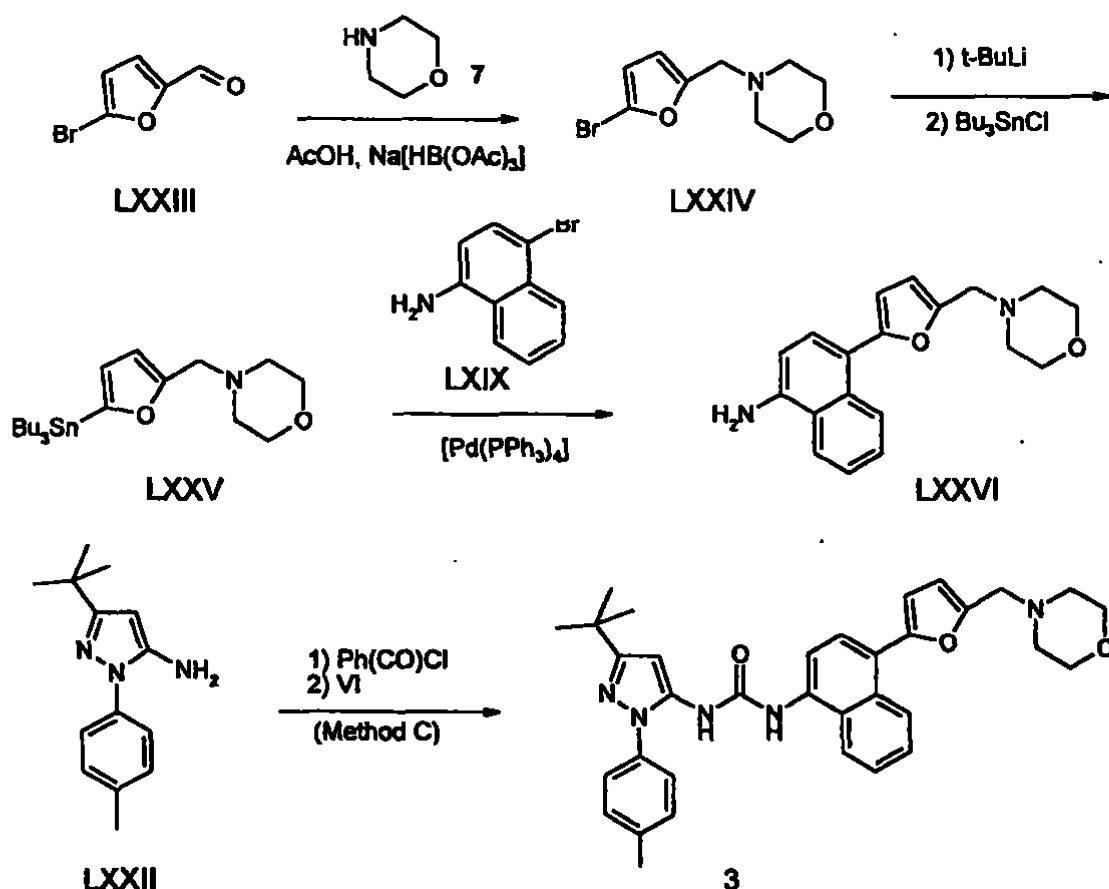
and treated with acetic acid (16 μ L; 0.28 mmol; 1.5 equiv.) and sodium (triacetoxy)borohydride (80 mg; 0.39 mmol; 2 equiv.). The reaction was stirred at room temperature for 2 days, then 5% aqueous NaOH solution (3 mL) was added and the reaction then extracted with EtOAc (3 x 3 mL). The combined organics were washed
5 once with water, then brine, dried (Na_2SO_4), filtered and the solvents removed *in vacuo*. Column chromatography using EtOAc/hexanes as eluent afforded 64 mg of a tan foam (0.11 mmol; 60%). This was chromatographed a second time with 5% MeOH in methylene chloride to provide the title compound 2 as a light purple foam (50 mg).

10

EXAMPLE 3

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

662180-84142109

371
362

As described in Method N, to a mixture of 5-bromo-2-furaldehyde (LXXIII) (1.76 g) and morpholine (1.00 ml) in 40 mL anhydrous THF at room temperature was added acetic acid (0.60 mL) followed by sodium triacetoxyborohydride (3.28 g). The mixture was stirred at room temperature for 3h and then poured into a saturated solution of sodium bicarbonate (100 mL). After stirring vigorously for 5 min the layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated to dryness. Purification of the residue by flash chromatography afforded 2.09 g (8.49 mmol, 84% yield) of LXXIV.

As illustrated by Method L, LXXIV (0.678 g, 2.76 mmol) was dissolved in 10 mL anhydrous THF under inert gas atmosphere and the solution was cooled to at -78°C . t -Butyllithium (4.0 mL of a 1.7 M solution in pentane) was added dropwise and the

solution was stirred at -78°C for 30 min. Tributyltinchloride (0.60 mL, 0.72g, 2.2 mmol) was added and the solution was stirred for another 30 min at -78°C. pH7 buffer (NaH₂PO₄/Na₂HPO₄ sat.) was added (10 mL) and the mixture was warmed to room temperature. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated to dryness. Purification of the residue by flash chromatography afforded 0.526 g (1.15 mmol, 42% yield) of LXXV.

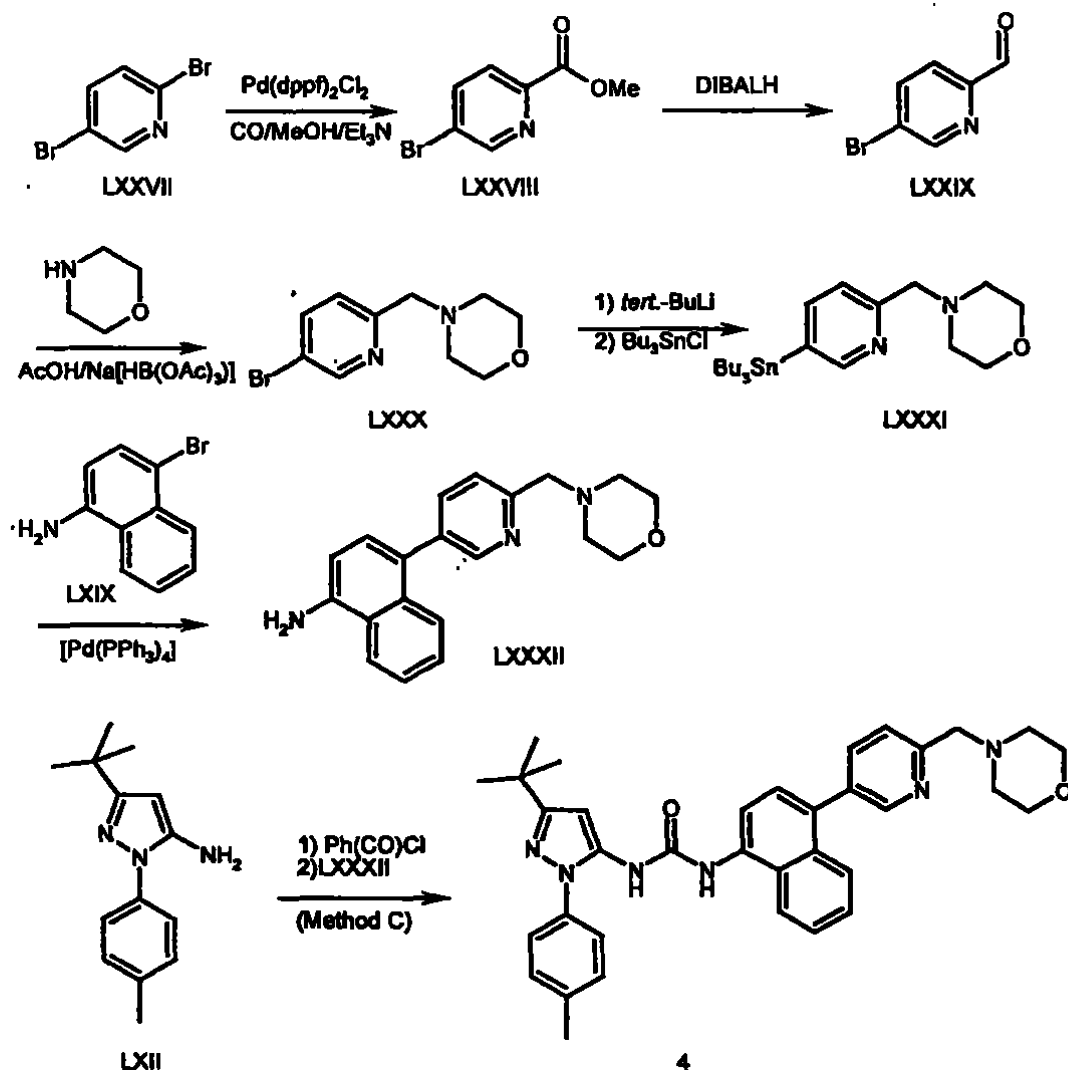
As outlined in Method L, LXXV (0.399 g, 0.874 mmol) and LXIX (0.200g, 0.901 mmol) were dissolved in 10 mL anhydrous 1,4-dioxane in a sealable tube under inert gas atmosphere. The solution was degassed and purged with nitrogen (2x).

Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.057g, 0.049 mmol) was added and the solution was degassed and purged with nitrogen again (2x). The tube was sealed and heated to 100°C for 24h. After cooling to room temperature the mixture was diluted with ethyl acetate, saturated aqueous potassium carbonate solution (10mL) was added and the mixture was stirred for 1h at room temperature. The mixture was filtered over Celite and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated to dryness. Purification of the residue by flash chromatography afforded 0.314g of a yellow oil, which contained LXXVI along with tributyltin bromide. This mixture was used for the next step without further purification.

LXXVI (0.283g, 0.917 mmol) was reacted with the phenylcarbamate of LXXII (0.395 g, 1.13 mmol) according to Method C. The product was purified by flash chromatography to give the title compound 3 as a yellow solid (0.338 g, 0.600 mmol, 65% yield) that was further purified by recrystallization to give 0.131g of pure compound (mp. 144-146°C).

EXAMPLE 4

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-{4-[6-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-3-yl]naphthalen-1-yl} urea:



As described by R.J. Chambers and A. Marfat, (*Synthetic Communications*, 1997, 27, 515) a mixture of 2,5-dibromopyridine (**LXXVII**) (9.90 g, 41.78 mmol), $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ (1.51 g, 1.85 mmol), anhydrous methanol (40 mL), anhydrous DMF (40 mL) and anhydrous triethylamine (12 mL) was purged in a Parr apparatus with a stream of carbon monoxide for 10 min and then stirred under 80 psi carbon monoxide at 50 °C for 4 h. The mixture was diluted with ethyl acetate (600 mL) and washed with water (2x100 mL) and brine (1x100 mL), dried (sodium sulfate), filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (40% ethyl acetate in hexanes) to give **LXXVIII** as a light orange solid (3.733 g, 17.28 mmol, 41%).

324
365

To a solution of compound LXXVIII (165.9 mg, 0.7679 mmol) in anhydrous THF (10 mL) at -78°C was added dropwise diisobutylaluminum hydride (1.0 M in THF) (2.0 mL, 2.0 mmol). The mixture was stirred at -78°C for 2 h, then saturated potassium carbonate (0.6 mL) solution was added, the mixture was warmed to room temperature and stirred for another 30 min. Sodium sulfate was added and the mixture was stirred for 10 min. The solids were removed by filtration and the filtrate was evaporated to dryness. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (20% ethyl acetate in hexanes) to give aldehyde LXXIX as a white solid (80 mg, 0.43 mmol, 56%).

To a solution of LXXIX (367.7 mg, 2.0 mmol) in anhydrous 1,2-dichloroethane (10 mL) was added morpholine (0.20 mL, 0.20g, 2.3 mmol), followed by glacial acetic acid (0.12 mL, 0.13 g, 2.1 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (625 mg, 2.95 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 30 min. A saturated solution of sodium bicarbonate (10 mL) was added and the mixture was stirred vigorously for another 30 min. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x20mL). The combined organic layers were washed with brine, dried (sodium sulfate), filtered and evaporated to dryness. Flash chromatography (1% triethylamine in ethyl acetate) of the residue gave LXXX as a light yellow oil (460.8 mg, 1.79 mmol, 91%).

To a solution of *tert*.-butyllithium (1.42M in pentane) (2.80 mL, 3.98 mmol) in anhydrous THF (20 mL) at -78°C was added dropwise a solution of LXXX (460.8 mg, 1.792 mmol) in anhydrous THF (10 mL) and the mixture was stirred at -78°C for 10 min. Tributyltin chloride (0.49 mL, 0.59 g, 1.8 mmol) was added and the mixture was stirred at -78°C for another 15 min. pH 7 buffer ($\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ sat.) (10 mL) was added and the mixture was warmed to room temperature. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried (sodium sulfate), filtered and evaporated to dryness. Flash chromatography (ethyl acetate) of the residue gave LXXXI as colorless oil (548.8 mg, 1.17 mmol, 65%).

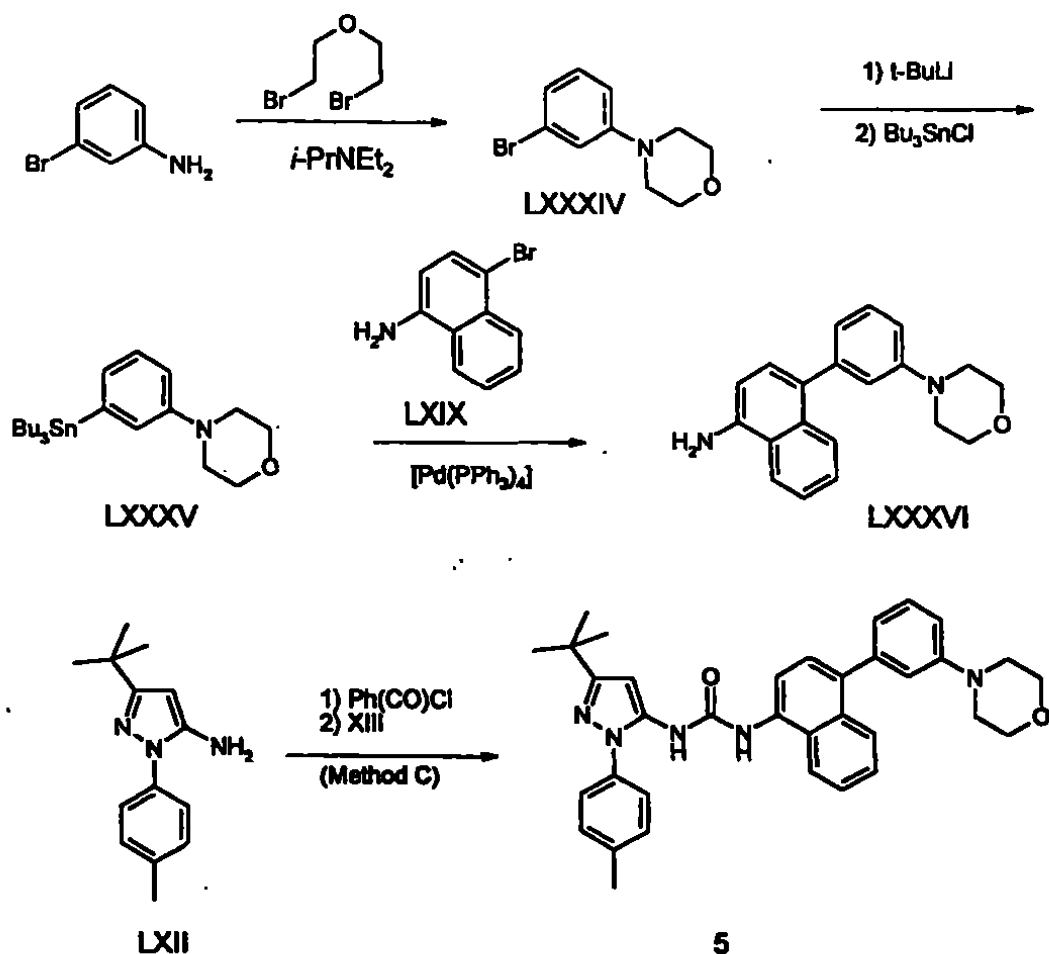
~~323~~
366

A degassed solution of LXXXI (302 mg, 0.646 mmol), LXLX (177 mg, 0.797 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (55 mg, 0.48 mmol) in anhydrous 1,4-dioxane (10 mL) was heated to 100 °C in a sealed tube for 16 h. The black precipitate was removed by filtration and the tube was washed with ethyl acetate. The combined filtrates were stirred with potassium fluoride solution (40%) (10 mL) for 30 min. Water and brine were added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4x50mL). The combined organic layers were washed with brine, dried (sodium sulfate), filtered and evaporated to dryness. Flash chromatography (5% methanol and 1% triethylamine in ethyl acetate) of the residue gave LXXXII as a light brown solid (157.6 mg, 0.49 mmol, 76%).

LXXXII and the phenyl carbamate of LXII were reacted according to Method C. Purification by flash chromatography using 5% methanol and 1% triethylamine in ethyl acetate as the eluent followed by recrystallization from ethyl acetate/hexanes gave the title compound 4 as a white solid (mp. 169-170°C).

EXAMPLE 5

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

326
367

3-Bromoaniline (3.0 mL, 4.7 g, 28 mmol), 2-bromoethylether (4.2 mL, 7.7 g, 33 mmol) and diisopropylethylamine (15 mL, 11 g, 86 mmol) were dissolved in anhydrous DMF (20 mL) under inert gas atmosphere and heated to 100°C for 6 h. After cooling to room temperature the mixture was poured into water (300 mL) and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated to dryness. Purification of the residue by flash chromatography afforded 2.9 g (12 mmol, 43% yield) of LXXXIV

- 10 LXXXIV (1.73 g, 7.13 mmol) was dissolved in anhydrous THF (30 mL) and cooled to -78°C. t -Butyllithium (10.0 mL of a 1.7 M solution in pentane) was added dropwise and the solution was stirred at -78 °C for 30 min. Tributyltinchloride (1.90 mL, 2.28 g, 7.00 mmol) was added and the solution was stirred for another 45 min at -78 °C. pH 7 buffer ($\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ sat.) was added (10 mL) and the mixture was warmed to room

377
368

temperature. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated to dryness. Purification of the residue by flash chromatography afforded 2.28 g (5.36 mmol, 77% yield) of LXXXV.

5

LXXXV (1.49 g, 3.51 mmol) and LXIX (0.69 g, 3.11 mmol) were dissolved in 20 mL anhydrous 1,4-dioxane in a sealable tube under inert gas atmosphere. The solution was degassed and purged with nitrogen (2x). Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.21 g, 0.18 mmol) was added and the solution was degassed and purged with nitrogen again

10

(2x). The tube was sealed and heated to 100 °C for 17 h. After cooling to room temperature the mixture was diluted with ethyl acetate, saturated aqueous potassium carbonate solution (10mL) was added and the mixture was stirred for 1h at room temperature. The mixture was filtered over Celite and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were

15

washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated to dryness. Purification of the residue by flash chromatography afforded 0.363g (1.19 mmol, 38%) of LXXXVI.

20

LXXXVI (0.360 g, 1.18 mmol) was reacted with the phenylcarbamate of LXII (0.69 g, 1.97 mmol) according to Method C. The product was purified by flash chromatography to give a colorless solid (0.433 g, 0.77 mmol, 66% yield) that was further purified by recrystallization from ethyl acetate - hexanes to give 0.344 g of the title compound 5 (mp. 188-190°C).

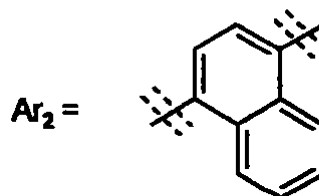
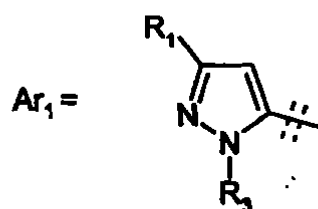
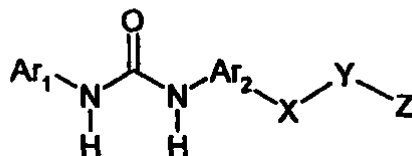
25

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

30

378
369

TABLE 1



Ex. No.	R ₁	R ₃	X ^a	Y ^b	Z ^c	m.p. °C
6	<i>t</i> -Bu	4-MePh	phenyl	4-CH ₂	4-morpholinyl	146-148
7	<i>t</i> -Bu	4-MePh	phenyl	3-CH ₂	4-morpholinyl	120-122
8	<i>t</i> -Bu	4-MePh	phenyl	Bond	4 ^d -(4-morpholinyl)	>230
9	<i>t</i> -Bu	4-MePh	phenyl	4-CH ₂	4-morpholinyl	183-186
10	<i>t</i> -Bu	4-MePh	phenyl	4-CH ₂	NMe ₂	108-114
11	<i>t</i> -Bu	4-MePh	2-pyridyl	5-CH ₂	4-morpholinyl	foam
12	<i>t</i> -Bu	4-MePh	1-cycloheptenyl	Bond	3 ^d -(4-morpholinyl)	133-135
13	<i>t</i> -Bu	6-Me-3-pyridyl	3-pyridyl	6-(CH ₂)	4-morpholinyl	162-165
14	<i>t</i> -Bu	Me	3-pyridyl	6-(CH ₂)	4-morpholinyl	foam
15	<i>t</i> -Bu	6-Me-3-pyridyl	1-cyclohexenyl	3-[NH-(CH ₂) ₂]	4-morpholinyl	

^a number refers to position on X that is bonded to naphthalene ring (Ar₂). ^b number refers to position on X that Y is bonded to. ^c number refers to position on Z that is bonded to Y (or X if Y is a bond). ^d refers to position on X that Z is bonded to.

~~379~~
370

ASSESSMENT OF BIOLOGICAL PROPERTIES

Inhibition of TNF Production in THP Cells

- 5 The inhibition of cytokine production 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
- 10 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. Confluent THP.1 cells (2×10^6 cells/ml, final conc.; American Type Culture Company, Rockville, MD) were added to 96 well polypropylene round bottomed culture plates (Costar 3790; sterile) containing 125 μ l test compound (2 fold
- 15 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 μ g/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 μ l.
- 20 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 TNF α 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
- 25 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 TNF α production.

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

380
371

Inhibition of other cytokines

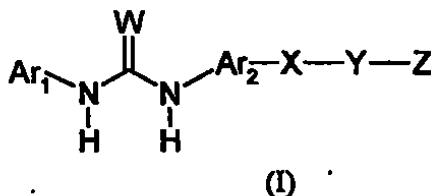
- By similar methods using peripheral blood monocytic cells, appropriate stimuli, and
- 5 commercially available ELISA kits for a particular cytokine, inhibition of IL-1 β , GM-CSF, IL-6 and IL-8 can be demonstrated by preferred compounds.

662120-84742709

381
372

What is Claimed is:

1. A Compound of the formula(I):



wherein:

Ar₁ is selected from the group consisting of:

pyrrole, pyrrolidine, pyrazole, imidazole, oxazole, thiazole, furan and thiophene;

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 zero to three R₂ groups;

X is:

a) a C₅₋₈ cycloalkyl or cycloalkenyl optionally substituted with 0-2 oxo groups or 0-3 C₁₋₄ branched or unbranched alkyl, C₁₋₄ alkoxy or C₁₋₄ alkylamino chains;

b) phenyl, furan, thiophene, pyrrole, pyrazole, imidazolyl, pyridine, pyrimidine, pyridinone, dihydropyridinone, maleimide, dihydromaleimide, piperidine, piperazine or pyrazine each being optionally independently substituted with 0-3 C₁₋₄ branched or

382
373

unbranched alkyl, C₁₋₄alkoxy, hydroxy, cyano, mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino, C₁₋₆ alkyl-S(O)_n, or halogen;

Y is:

5

a bond or a C₁₋₄ saturated or unsaturated branched or unbranched carbon chain, which may be partially or fully halogenated, wherein one or more methylene groups are optionally replaced by O, NH, S(O), S(O)₂ or S and wherein Y is optionally independently substituted with 0-2 oxo groups and one or more C₁₋₄ branched or

10 unbranched alkyl which may be substituted by one or more halogen atoms;

Z is:

a) phenyl, pyridine, pyrimidine, pyridazine, imidazole, furan, thiophene, pyran,

15 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, CN, CONH₂, COOH 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, piperidine, piperidinone, piperazine, tetrahydropyrimidone, cyclohexanone, cyclohexanol, pentamethylene sulfide, pentamethylene sulfoxide, pentamethylene sulfone, tetramethylene sulfide, tetramethylene sulfoxide or tetramethylene sulfone which are optionally substituted with one to three groups consisting of cyano, 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;

25 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, C₁₋₅ alkoxyalkyl, pyridinyl-C₁₋₃ alkyl, imidazolyl-C₁₋₃ alkyl, tetrahydrofuranyl-C₁₋₃ alkyl, phenylamino, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy or mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino, C₁₋₆ alkyl-S(O)_n, and phenyl-S(O)_n, wherein

30

383
374

the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy or mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino;

R₁ is :

5

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;

10

each such phenyl, naphthyl or heterocycle, 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;

15

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 analog of such cycloalkyl group wherein one to three ring methylene groups are replaced by groups independently selected from the group consisting of O, S, CHOH, >C=O, >C=S and NH;

20

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 the group consisting of halogen, C₁₋₆ branched or unbranched alkyl which is optionally partially or fully halogenated, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, cycloheptanyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl, bicycloheptanyl, hydroxy, cyano, C₁₋₃ alkoxy which is optionally partially or fully halogenated, NH₂C(O) and mono- or di(C₁₋₃)alkylaminocarbonyl;

30

384
375

d) a C₃₋₇ 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;

5 e) cyano; or

f) C₁₋₆ branched or unbranched alkoxy carbonyl, C₁₋₆ branched or unbranched alkylaminocarbonyl, C₁₋₆ branched or unbranched alkylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl;

R₂ is:

10

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 or phenylsulfonyl;

15

R₃ is:

- 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, isoquinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzpyrazolyl, benzothiofuranyl, cinnolinyl, 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 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
- 20
- 25
- 30

385
376

group hereinabove described, $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})$, a mono- or di- (C_{1-3}) alkyl aminocarbonyl, C_{1-5} alkyl- $\text{C}(\text{O})$ - C_{1-4} alkyl, amino- C_{1-5} alkyl, mono- or di- (C_{1-3}) alkylamino- C_{1-5} alkyl, amino- $\text{S}(\text{O})_2$, di- (C_{1-3}) alkylamino- $\text{S}(\text{O})_2$, R_4 - C_{1-5} alkyl, R_5 - C_{1-5} alkoxy, R_6 - $\text{C}(\text{O})$ - C_{1-5} alkyl and R_7 - C_{1-5} alkyl(R_8)N, carboxy-mono- or di- (C_{1-5}) -alkyl-amino;

- 5 b) a fused aryl selected from the group consisting of benzocyclobutanyl, indanyl, indenyl, dihydronaphthyl, tetrahydronaphthyl, benzocycloheptanyl and benzocycloheptenyl, or a fused heterocyclyl selected from the group consisting of cyclopentenopyridine, cyclohexanopyridine, cyclopentanopyrimidine, cyclohexanopyrimidine, cyclopentanopyrazine, cyclohexanopyrazine,
- 10 cyclopentanopyridazine, cyclohexanopyridazine, cyclopentanoquinoline, cyclohexanoquinoline, cyclopentanoisoquinoline, cyclohexanoisoquinoline, cyclopentanoindole, cyclohexanoindole, cyclopentanobenzimidazole, cyclohexanobenzimidazole, cyclopentanobenzoxazole, cyclohexanobenzoxazole, cyclopentanoimidazole, cyclohexanoimidazole, cyclopentanthiophene and
- 15 cyclohexanthiophene; wherein the fused aryl or fused heterocyclyl ring is substituted with 0 to 3 groups independently selected from the group consisting of phenyl, naphthyl and heterocyclyl selected from the group consisting of pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, isoxazolyl, and isothiazolyl, C_{1-6} branched or unbranched alkyl which is optionally partially or fully halogenated, halo,
- 20 cyano, C_{1-3} 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- (C_{1-3}) alkylamino, phenylamino, naphthylamino, heterocyclylamino wherein the heterocyclyl moiety is selected from the group hereinabove described, $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})$, a mono- or di- (C_{1-3}) alkyl aminocarbonyl, C_{1-4}
- 25 alkyl- $\text{OC}(\text{O})$, C_{1-5} alkyl- $\text{C}(\text{O})$ - C_{1-4} branched or unbranched alkyl, an amino- C_{1-5} alkyl, mono- or di- (C_{1-3}) alkylamino- C_{1-5} alkyl, R_9 - C_{1-5} alkyl, R_{10} - C_{1-5} alkoxy, R_{11} - $\text{C}(\text{O})$ - C_{1-5} alkyl, and R_{12} - C_{1-5} alkyl(R_{13})N;
- c) cycloalkyl selected from the group consisting of cyclopentanyl, cyclohexanyl, cycloheptanyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl and bicycloheptanyl, which the
- 30 cycloalkyl may optionally be partially or fully halogenated and which may optionally be substituted with one to three C_{1-3} alkyl groups;

388
377

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
5 to three C₁₋₃ alkyl groups;

e) acetyl, aroyl, alkoxycarbonylalkyl or phenylsulfonyl; or

f) C₁₋₆ branched or unbranched alkyl which may optionally be partially or fully
10 halogenated;

or R₁ and R₂ taken together may optionally form a fused phenyl or pyridinyl ring;

each R₈ and R₁₃ is independently selected from the group consisting of:
15 hydrogen and C₁₋₄ branched or unbranched alkyl which may optionally be partially or fully halogenated;

each R₄, R₅, R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁ and R₁₂ is independently selected from the group
20 consisting of morpholine, piperidine, piperazine, imidazole and tetrazole;

m is 0, 1 or 2;

q is 0, 1 or 2;

25 r is 0, 1 or 2;

t is 0, 1 or 2;

W is O or S and

30 pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

307
378

2. The compound according to claim 1 wherein:

Ar₂ is naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl or indenyl and
W is O.

3. The compound according to claim 2 wherein:

Ar₁ is thiophene or pyrazole;

X is C₅₋₇ cycloalkyl or C₅₋₇cycloalkenyl optionally substituted with 0-2 oxo groups or 0-3 C₁₋₄ branched or unbranched alkyl, C₁₋₄ alkoxy or C₁₋₄ alkylamino; or X is phenyl, pyridine, tetrahydropyridine, pyrimidine, furan or thiophene each being optionally independently substituted with 0-3 C₁₋₄ branched or unbranched alkyl, C₁₋₄alkoxy, hydroxy, cyano, mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino, C₁₋₆ alkyl-S(O)_q or halogen;

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, phenyl, pyridinyl each being optionally substituted as described hereinabove in claim 1, alkoxycarbonylalkyl or cyclopropyl or cyclopentyl optionally substituted as described hereinabove in claim 1.

4. The compound according to claim 3 wherein:

Ar₁ is pyrazole;

X is cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, optionally substituted with an oxo group or 0-3 C₁₋₄ branched or unbranched alkyl, C₁₋₄alkoxy or C₁₋₄alkylamino; or X is phenyl, pyridine, furan or thiophene each being optionally independently substituted with 0-3 C₁₋₄ branched or unbranched alkyl, C₁₋₄alkoxy, hydroxy, cyano, mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino, C₁₋₆ alkyl-S(O)_q or halogen.

5. The compound according to claim 4 wherein:

Y is -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂NH-, -CH₂CH₂NH-, -NH- or a bond;
and

308
379

Z is

phenyl, imidazole, furan, piperazine, tetrahydropyran, morpholine, thiomorpholine, thiomorpholine sulfoxide, piperidine, pyridine, secondary or tertiary amine wherein the amino nitrogen is covalently bonded to groups selected from the group consisting of C₁₋₃ alkyl and C₁₋₃ alkoxyalkyl, phenylamino, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy or mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino, C₁₋₆ alkyl-S(O)_r and phenyl-S(O)_r, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy or mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino.

6. The Compound according to claim 5 wherein

Ar₁ is 5-*tert*-butyl-pyrazol-3-yl; wherein the pyrazole ring may be substituted by R₃;

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

7. A compound selected from the group consisting of:

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

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

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

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

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

389
380

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

5 1-[5-*tert*-butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)naphthalen-1-yl]urea;

1-[5-*tert*-butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)naphthalen-1-yl]urea and

10 pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

8. 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 9. The method according to claim 8 wherein the inflammatory disease is selected from the groups consisting of osteoarthritis, multiple sclerosis, Guillain-Barre syndrome, Crohn's disease, ulcerative colitis, psoriasis, graft versus host disease, systemic lupus erythematosus and diabetes.

20 10. 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.

25 11. The method according to claim 10 wherein the autoimmune disease is selected from the groups consisting of as rheumatoid arthritis, toxic shock syndrome, diabetes and inflammatory bowel diseases.

30 12. A method of treating a disease mediated directly or indirectly by cytokines wherein said disease is selected from the group consisting of osteoporosis, Alzheimer's disease, acute and chronic pain, said method comprises administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound according to claim 1.

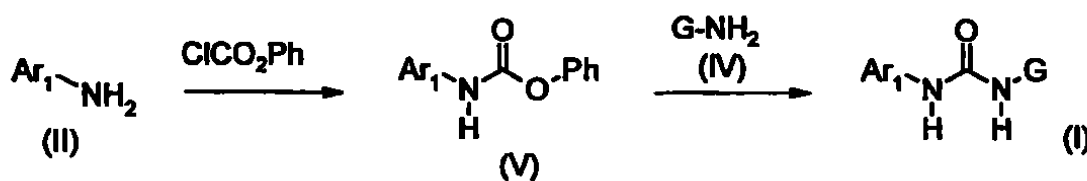
390
381

13. A method of treating a neutrophil-mediated disease selected from the group consisting of stroke, myocardial infarction, thermal injury, adult respiratory distress syndrome (ARDS), multiple organ injury secondary to trauma, acute glomerulonephritis, dermatoses with acute inflammatory components, acute purulent meningitis, hemodialysis, leukopheresis, granulocyte transfusion associated syndromes and necrotizing enterocolitis, said method comprises administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound according to claim 1.

14. A process of making a compound of the formula(I) according to claim 1, said process comprising:

reacting under suitable reaction conditions an aminoheterocyclic compound (II) with phenyl chloroformate in a suitable solvent to produce a carbamate compound (V), and

reacting under suitable reaction conditions the compound (V) with an arylamine compound (IV) in a non-protic solvent to produce a compound of the formula (I);

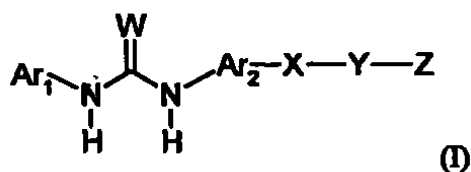


wherein G is Ar₂-X-Y-Z as defined hereinabove in claim 1.

291
382ABSTRACT

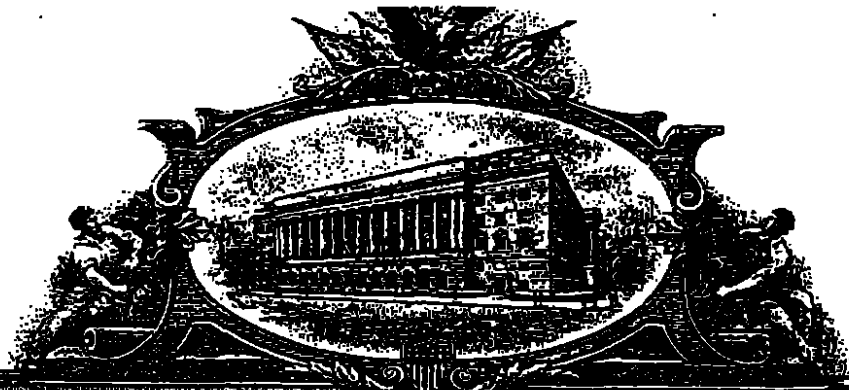
5 Disclosed are novel aromatic heterocyclic compounds of the formula(I) wherein Ar_1, Ar_2, W, X, Y and Z are described herein. The compounds are useful in pharmaceutical compositions for treating diseases or pathological conditions involving inflammation such as chronic inflammatory diseases. Also disclosed are processes of making such compounds.

10



6627ED-84142109

395
383



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

7 de Febrero de 2000

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: 60/124.148

FECHA DE PRESENTACIÓN: 12 de Marzo de 1999



Por la Autoridad del
COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS

H.L. JACKSON

Oficial certificador

HOJA PORTADA DE SOLICITUD PROVISIONAL

Esta es una petición para presentar una SOLICITUD PROVISIONAL bajo 37 CFR 1.53 (b)(2)

N° 9/158PV de expediente		Escribir a máquina un signo más (+) dentro de esta casilla		+
INVENTOR(ES)/SOLICITANTE(S)				
APELLIDO	NOMBRE	INICIAL CENTRAL	RESIDENCIA (CIUDAD Y ESTADO O PAÍS EXTRANJERO)	
BREITFELDER	STEFFEN		Danbury, Connecticut	
CIRILLO	PIER		Woodbury, Connecticut	
BETAGERI	RAJ		Bethel, Connecticut	
TÍTULO DE LA INVENCION (máximo 280 caracteres)				
COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS AROMÁTICOS Y SU USO COMO AGENTES ANTIINFLAMATORIOS				
DIRECCIÓN DE CORRESPONDENCIA				
Dr. R.P. Raymond Boehringer Ingelheim Corp. 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368 Ridgefield				
ESTADO	Connecticut	COD. POSTAL	06877	PAÍS EE.UU.
PARTES DE LA SOLICITUD ANEJAS (márquese todo lo que sea pertinente)				
☒ Memoria descriptiva	Número de páginas	78	☐ Declaración de pequeña entidad	
☐ Dibujos	Número de hojas		☐ Otros (especificar)	
MÉTODO DE PAGO (marcar uno)				
☐ Se adjunta un cheque o giro postal para cubrir la tasa de presentación provisional			CANTIDAD DE LA TASA DE PRESENTACIÓN PROVISIONAL (\$)	\$150.00
☒ El Comisionado está autorizado con la presente para cargar las tasas de presentación y abonar el N° de cuenta de depósito Se adjunta una copia duplicada de este documento para conveniencia del Comisionado Adjunto		02-2955		

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.

☒ No.

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

Respetuosamente sometido,

FIRMA: Ilegible

Fecha:

12 Marzo 1999

NOMBRE ESCRITO A MÁQUINA
o IMPRESO: Anthony P. Bottino

N° de registro: 41.629
(si procede)

☒ Los inventores adicionales son nombrados en hojas numeradas por separado anejas al presente.
PRESENTACIÓN DE SOLICITUD PROVISIONAL ÚNICAMENTE

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.

395
385

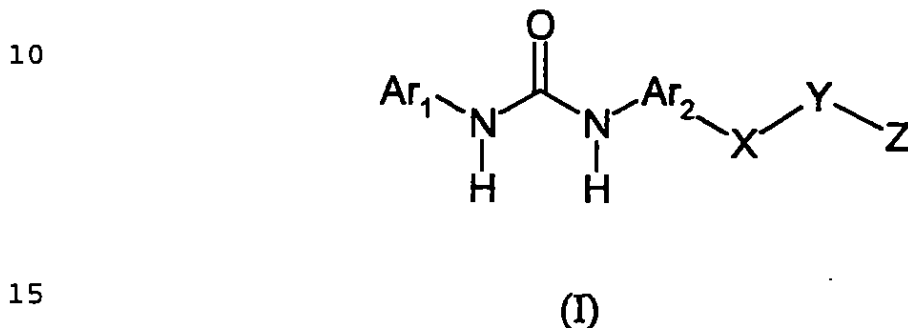
INVENTOR(ES)/SOLICITANTE(S)			
APELLIDO	NOMBRE	INICIAL CENTRAL	RESIDENCIA (CIUDAD Y ESTADO O PAÍS EXTRANJERO)
HICKEY	EUGENE		Danbury, Connecticut
MOSS	NEIL		Ridgefield, Connecticut
PROUDFOOT	JOHN		Newtown, Connecticut
REGAN	JOHN		Larchmont, New York
SHARMA	RAJIV		Ridgefield, Connecticut
SUN	SANXING		Danbury, Connecticut
TAKAHASHI	HIDENORI		Danbury, Connecticut

396
386

Compuestos heterocíclicos aromáticos como agentes antiinfla-
matorios

5 CAMPO TECNICO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a nuevos compuestos heterocí-
clicos aromáticos de fórmula (I):



en donde Ar₁, Ar₂, X, L y Q se definen más abajo, que inhiben
la producción de citoquinas implicadas en procesos inflamato-
rios y, así, son útiles para tratar enfermedades y estados
20 patológicos que implican una inflamación tal como una
enfermedad inflamatoria crónica. Esta invención se refiere
también a procedimientos para preparar estos compuestos y a
composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

25

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El factor de la necrosis de tumores (TNF) e interleuqui-
na-1 (IL-1) son importantes entidades biológicas a las que se
30 alude colectivamente como citoquinas proinflamatorias. Estas,
junto con varias otras moléculas relacionadas, median en la
respuesta inflamatoria asociada con el reconocimiento
inmunológico de agentes infecciosos. La respuesta inflamato-
ria juega un importante papel para limitar y controlar
35 infecciones patógenas.

Niveles elevados de citoquinas proinflamatorias están

397
389

también asociados con un cierto número de enfermedades de autoinmunidad tales como síndrome del choque tóxico, artritis reumatoide, osteoartritis, diabetes y enfermedad inflamatoria del intestino (Dinarello, C.A., et al., 1984, Rev. Infect. Disease 6:51). En estas enfermedades, la elevación crónica de la inflamación exacerba o provoca gran parte de la patofisiología observada. Por ejemplo, el tejido sinovial reumatoide queda invadido por células inflamatorias que dan como resultado la destrucción del cartílago y el hueso (Koch, A.E., et al., 1995, J. Invest. Med. 43:28-38). Un método terapéutico importante y aceptado para la intervención potencial con fármacos en estas enfermedades es la reducción de citoquinas proinflamatorias tal como TNF (al que se alude también en su forma secretada exenta de células como $\text{TNF}\alpha$) e IL- 1β . Actualmente, se encuentran en ensayos clínicos un cierto número de terapias anti-citoquina. La eficacia ha sido demostrada con un anticuerpo monoclonal dirigido contra $\text{TNF}\alpha$ en un cierto número de enfermedades autoinmunes (Heath, P., "CDP571: An Engineered Human IgG4 Anti- $\text{TNF}\alpha$ Antibody" IBC Meeting on Cytokine Antagonists, Filadelfia, PA, 24-5 de abril, 1997). Estas incluyen el tratamiento de 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 piensa que el anticuerpo monoclonal actúa uniéndose tanto a $\text{TNF}\alpha$ soluble como a TNF unido a la membrana.

Se ha tratado por ingeniería un receptor de $\text{TNF}\alpha$ soluble que interactúa con $\text{TNF}\alpha$. El método es similar al descrito anteriormente para los anticuerpos monoclonales dirigidos contra $\text{TNF}\alpha$; ambos agentes se unen a $\text{TNF}\alpha$ soluble, reduciendo así su concentración. Una versión de esta construcción, denominada Enbrel (Immunex, Seattle, WA) demostró recientemente una eficacia en un ensayo clínico de fase III para el tratamiento de la artritis reumatoide (Brower et al., 1997, Nature Biotechnology 15:1240). Otra versión del receptor de $\text{TNF}\alpha$, Ro 45-2081 (Hoffman-LaRoche Inc., Nutley, NJ) ha

398
388

demostrado eficacia en diversos modelos con animales de inflamación alérgica de los pulmones y lesión aguda de los pulmones. Ro 45-2081 es una molécula quimérica recombinante construida a partir del receptor de TNF humano soluble de 55 kDa fusionado a la región de bisagra del gen IgG1 de cadena pesada y expresado en células eucarióticas (Renzetti, et al., 1997, Inflamm. Res. 46:S143).

IL-1 ha sido implicada como una molécula de efector inmunológica en un gran número de procesos patológicos. El antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra) ha sido examinado en ensayos clínicos con seres humanos. La eficacia se ha demostrado para el tratamiento de la artritis reumatoide (Antril, Amgen). En un ensayo clínico con seres humanos fase III, IL-1ra redujo la tasa de mortalidad en pacientes con el síndrome del choque séptico (Dinarello, 1995, Nutrition 11, 492). La osteoartritis es una lenta enfermedad progresiva caracterizada por la destrucción del cartílago de las articulaciones. IL-1 se detecta en el fluido sinovial y en la matriz del cartílago de articulaciones osteoartíticas. Se ha demostrado que antagonistas de IL-1 disminuyen la degradación de los componentes de la matriz del cartílago en una diversidad de modelos experimentales de artritis (Chevalier, 1997, Biomed Pharmacother. 51, 58). El óxido nítrico (NO) es un mediador de la homeostasis cardiovascular, neurotransmisión y función inmune; recientemente, se ha demostrado que tiene importantes efectos en la modulación de la remodelación de los huesos. Citoquinas tales como IL-1 y TNF son potentes estimuladores de la producción de NO. NO es una importante molécula reguladora en los huesos con efecto sobre las células del linaje de osteoblastos y osteoclastos (Evans, et al., 1996, J Bone Miner Res. 11, 300). La promoción de la destrucción de células beta, que conduce a diabetes mellitus dependiente de insulina, muestra una dependencia de IL-1. Algo de esta lesión se puede mediar a través de otros efectores tales como prostaglandinas y tromboxanos. IL-1 puede efectuar este proceso controlando el nivel tanto de

ciclooxigenasa II como de la expresión de óxido nítrico sintetasa inducible (McDaniel et al., 1996, Proc Soc Exp Biol Med. 211, 24).

Se espera que inhibidores de la producción de citoquinas
5 bloqueen la expresión de ciclooxigenasa inducible (COX-2). Se
ha demostrado que la expresión de COX-2 es incrementada por
citoquinas y, se piensa que es la isoforma de la ciclooxige-
nasa responsable de la inflamación (M.K. O'Banion et al.,
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A, 1992, 89, 4888). Por consi-
10 guiente, sería de esperar que inhibidores de citoquinas tales
como IL-1 exhibieran una eficacia contra los trastornos
actualmente tratados con inhibidores de COX tales como NSAIDs
familiares. Estos trastornos incluyen el dolor agudo y cróni-
co, así como síntomas de inflamación y enfermedad cardiovas-
15 cular.

La elevación de varias citoquinas ha sido demostrada
durante la enfermedad inflamatoria del intestino (EII)
activa. Un desequilibrio de la mucosa de IL-1 e IL-1ra
intestinales está presente en pacientes con EII. La produc-
20 ción insuficiente de IL-1ra endógeno puede contribuir a la
patogénesis de EII (Cominelli, et al., 1996, Aliment Pharma-
col Ther. 10, 49). La enfermedad de Alzheimer se caracteriza
por la presencia de depósitos de proteínas beta-amiloides,
marañas neurofibrilares y disfunción colinérgica a lo largo
25 de la región del hipocampo. El daño estructural y metabólico
encontrado en la enfermedad de Alzheimer es posiblemente
debido a una elevación sostenida de IL-1 (Holden, et al.,
1995, Med Hypotheses, 45, 559). Se ha identificado un papel
para IL-1 en la patogénesis del virus de la inmunodeficiencia
30 humana (VIH). IL-1ra mostró una clara relación con sucesos
inflamatorios agudos, así como con las diferentes fases de la
enfermedad en la patofisiología de la infección por VIH
(Kreuzer, et al., 1997, Clin Exp Immunol. 109, 54). IL-1 y
TNF están ambos implicados en la enfermedad periodontal. El
35 proceso destructivo asociado con la enfermedad periodontal
puede ser debido a una desregulación tanto de IL-1 como de

TNF (Howells, 1995, Oral Dis. 1, 266).

Citoquinas proinflamatorias tales como $\text{TNF}\alpha$ e $\text{IL-1}\beta$ son también importantes mediadores del choque séptico y de la disfunción cardiopulmonar asociada, del síndrome del dolor
5 respiratorio agudo (SDRA) y del fallo múltiple de los órganos. $\text{TNF}\alpha$ también ha estado implicado en la caquexia y en la degradación de los músculos, asociada con la infección por VIH (Lahdiverta et al., 1988, Amer J. Med., 85, 289). La
10 obesidad está asociada con una incidencia incrementada de la infección, diabetes y enfermedad cardiovascular. Se han señalado anormalidades en la expresión de $\text{TNF}\alpha$ para cada uno de los estados anteriores (Loffreda, et al., 1998, FASEB J. 12, 57). Se ha propuesto que niveles elevados de $\text{TNF}\alpha$ están implicados en otros trastornos relacionados con la alimenta-
15 ción tales como anorexia y bulimia nerviosa. Se trazan paralelas patofisiológicas entre la anorexia nerviosa y la caquexia cancerígena (Holden, et al., 1996, Med Hypotheses 47, 423). Se demostró que un inhibidor de la producción de $\text{TNF}\alpha$, HU-211; mejoraba el resultado de la lesión del cerebro
20 cerrado en un modelo experimental (Shohami, et al., 1997, J Neuroimmunol. 72, 169). Se sabe que la aterosclerosis tiene un componente inflamatorio, y se ha sugerido que citoquinas tales como IL-1 y $\text{TNF}\alpha$ fomentan la enfermedad. En un modelo con animales se demostró que un antagonista del receptor de
25 IL-1 inhibía la formación de estrías grasas (Elhage et al., 1998, Circulation, 97, 242).

La expresión anormal de la óxido nítrico sintetasa inducible (ONSi) ha sido asociada con la hipertensión en la rata espontáneamente hipertensa (Chou et al., 1998, Hyperten-
30 sion, 31, 643). IL-1 juega un papel en la expresión de ONSi y, por lo tanto, puede jugar en papel en la patogénesis de la hipertensión (Singh et al., 1996, Amer. J. Hypertension, 9, 867).

Se ha demostrado también que IL-1 induce la uveitis en
35 ratas que podría ser inhibida con bloqueadores de IL-1 (Xuan et al., 1998, J. Ocular Pharmacol. and Ther., 14, 31). Se ha

demostrado que citoquinas, incluidas IL-1, TNF y GM-CSF, estimulan la proliferación de blastos de leucemia mielógena aguda (Bruserud, 1996, Leukemia Res. 20, 65). Se demostró que IL-1 era esencial para el desarrollo tanto de dermatitis por
5 contacto irritante como alérgica. La sensibilización epicutánea se puede evitar mediante la administración de un anticuerpo monoclonal anti-IL-1 antes de la aplicación epicutánea de un alergen (Muller, et al., 1996, Am J Contact Dermat. 7, 177). Datos obtenidos de ratones atacados por IL-1 indican la
10 implicación crítica en la fiebre de esta citoquina (Kluger et al., 1998, Clin Exp Pharmacol Physiol. 25, 141). Una diversidad de citoquinas, incluidas TNF, IL-1, IL-6 e IL-8, inician la reacción de fase aguda que es estereotipada en fiebre, indisposición, mialgia, dolor de cabeza, hipermetabolismo
15 celular y respuestas endocrinas y enzimáticas múltiples (Beisel, 1995, Am J Clin Nutr. 62, 813). La producción de estas citoquinas inflamatorias es rápidamente seguida de trauma o de la invasión patógena del organismo.

Otras citoquinas proinflamatorias han sido correlacionadas con una diversidad de estados patológicos. IL-8 se correlaciona con la afluencia de neutrófilos en sitios de la inflamación o lesión. El bloqueo de los anticuerpos con IL-8 ha demostrado jugar un papel para IL-8 en la lesión de tejidos asociada con neutrófilos en la inflamación aguda (Harada
20 et al., 1996, Molecular Medicine Today 2, 482). Por lo tanto, un inhibidor de la producción de IL-8 puede ser útil en el tratamiento de enfermedades mediadas predominantemente por neutrófilos tales como apoplejía e infarto de miocardio, solos o después de una terapia trombolítica, lesión térmica,
25 síndrome del dolor respiratorio en adultos (SDRA), lesión múltiple de los órganos secundaria al trauma, glomerulonefritis aguda, dermatosis con componentes inflamatorios agudos, meningitis purulenta aguda u otros trastornos del sistema nervioso central, hemodiálisis, leucoferisis, síndromes
30 asociados con la transfusión de granulocitos y enterocolitis necrotizante.

Rinovirus activa la producción de diversas citoquinas proinflamatorias, predominantemente IL-8, que da como resultado enfermedades sintomáticas tales como rinitis aguda (Winther et al., 1998, Am J Rhinol. 12, 17).

- 5 Otras enfermedades que son afectadas por IL-8 incluyen isquemia y reperusión del miocardio, enfermedad inflamatoria del intestino y muchas otras.

- La citoquina proinflamatoria IL-6 ha sido implicada con la respuesta en fase aguda. IL-6 es un factor de crecimiento
10 en un cierto número de enfermedades oncológicas que incluyen mieloma múltiple y discrasias de células del plasma relacionadas (Treon, et al., 1998, Current Opinion in Hematology 5: 42). Se ha demostrado también que es un importante mediador de la inflamación dentro del sistema nervioso central.
15 Niveles elevados de IL-6 se encuentran en varios trastornos neurológicos, incluidos complejo SIDA-demencia, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, lupus eritomatoso sistémico, trauma del SNC y meningitis vírica y bacteriana (Gruol, et al., 1997, Molecular Neurobiology 15:307). IL-6 juega también
20 un importante papel en la osteoporosis. En modelos murínicos se ha demostrado que efectúa una resorción de los huesos e induce una actividad de los osteoclastos (Ershler et al., 1997, Development and Comparative Immunol. 21: 487). Existen acusadas diferencias entre citoquinas tales como niveles de
25 IL-6, in vivo entre osteoclastos de hueso normal y huesos de pacientes con la enfermedad de Paget (Mills, et al., 1997, Calcif Tissue Int. 61, 16). Se ha demostrado que un cierto número de citoquinas está implicado en la caquexia cancerígena. La gravedad de los parámetros clave de la caquexia se
30 puede reducir mediante el tratamiento con anticuerpos anti-IL-6 o con antagonistas del receptor de IL-6 (Strassmann, et al., 1995, Cytokins Mol Ther. 1, 107). Varias enfermedades infecciosas tal como influenza, indican a IL-6 e IFN alfa como factores clave tanto en la formación del síntoma como en
35 la defensa del hospedante (Hayden, et al., 1998, J Clin Invest. 101, 643). La sobreexpresión de IL-6 ha sido implica-

da en la patología de un cierto número de enfermedades incluidas mieloma múltiple, artritis reumatoide, enfermedad de Castleman, psoriasis y osteoporosis post-menopáusica (Simpson, et al., 1997, Protein Sci. 6, 929). Compuestos que
5 interferían en la producción de citoquinas, incluidas IL-6 y TNF, eran eficaces en el bloqueo de una anafilaxis cutánea pasiva en ratones (Scholz et al., 1998, J. Med. Chem., 41, 1050).

GM-CSF es otra citoquina proinflamatoria con relevancia
10 a un cierto número de enfermedades terapéuticas. Influye no sólo en la proliferación y diferenciación de células germinales, sino también regula varias otras células implicadas en la inflamación aguda y crónica. Se ha intentado el tratamiento con GM-CSF en un cierto número de estados patológicos
15 incluida la curación de heridas por quemaduras, la resolución de injertos de piel, así como mucositis citostática e inducida por radioterapia (Masucci, 1996, Medical Oncology 13: 149). Parece que GM-CSF juega también un papel en la replicación de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en
20 células de líneas de macrófagos con relevancia a la terapia del SIDA (Crowe et al., 1997, Journal of Leukocyte Biology 62, 41). El asma bronquial se caracteriza por un proceso inflamatorio en los pulmones. Las citoquinas implicadas incluyen, entre otras, GM-CSF (Lee, 1998, J R Coll Physicians
25 Lond 32, 56).

El interferon γ (IFN γ) ha sido implicado en un cierto número de enfermedades. Ha sido asociado con una deposición incrementada de colágeno que es una característica histopatológica central de la enfermedad de injerto frente a
30 hospedante (Parkman, 1998, Curr Opin Hematol. 5, 22). Después de un trasplante de riñón, se le diagnosticó a un paciente leucemia mielógena aguda. El análisis retrorrespectivo de citoquinas de la sangre periférica reveló niveles elevados de GM-CSF e IFN γ . Estos niveles elevados coincidían con un
35 aumento en el recuento de leucocitos en la sangre periférica (Burke, et al., 1995, Leuk Lymphoma. 19, 173). El desarrollo

de diabetes dependiente de insulina (tipo 1) se puede correlacionar con la acumulación en células de los islotes pancreáticas de células T productoras de IFN γ (Ablumunits, et al., 1998, J Autoimmun. 11, 73). IFN γ junto con TNF, IL-2
5 e IL-6 condujeron a la activación de la mayoría de células T periféricas antes del desarrollo de lesiones en el sistema nervioso central para enfermedades tales como esclerosis múltiple (EM) y complejo de SIDA-demencia (Martino et al.,
10 1998, Ann Neurol. 43, 340). Lesiones ateroscleróticas dan como resultado una enfermedad arterial que puede conducir al infarto de corazón y del cerebro. Muchas células inmunes activadas están presentes en estas lesiones, principalmente células T y macrófagos. Estas células producen grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias tales como TNF,
15 IL-1 e IFN γ . Se piensa que estas citoquinas están implicadas en fomentar la apoptosis o la muerte programada de células de las células musculares lisas vasculares que las rodean que dan como resultado lesiones ateroscleróticas (Geng, 1997, Heart Vessels Suppl 12, 76). Sujetos alérgicos producen ARNm
20 específico para IFN γ después del enfrentamiento con veneno de avispa (Bonay, et al., 1997, Clin, Exp Immunol. 109, 342). La expresión de un cierto número de citoquinas, incluida IFN γ ha demostrado que aumenta después de una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado, indicando así un papel
25 de la IFN γ en dermatitis atópica (Szepietowski, et al., 1997, Br J Dermatol. 137, 195). Se efectuaron estudios histopatológicos e inmunohistológicos en casos de malaria cerebral fatal. Se observó evidencia de IFN γ entre otras citoquinas, lo que indica un papel en esta enfermedad
30 (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 diversas enfermedades infecciosas. La vía de síntesis del óxido nítrico es activada en respuesta a la infección con determinados virus a través de la inducción
35 de citoquinas proinflamatorias tales como IFN γ (Akaike, et al., 1998, Proc Soc Exp Biol Med. 217, 64). Pacientes,

crónicamente infectados con el virus de la hepatitis B (VHB) pueden desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular. La expresión y replicación del gen vírico en ratones transgénicos con VHB puede ser suprimida por un mecanismo post-transcripcional mediado por IFN γ , TNF e IL-2 (Chisari, et al., 1995, Springer Semin Immunopathol. 17, 261). IFN γ puede inhibir selectivamente la resorción de los huesos inducida por citoquinas. Parece que ésto lo hace a través de la intermediación de óxido nítrico (NO) que es una importante molécula reguladora para la remodelación de los huesos. El NO puede estar implicado como un mediador de enfermedad ósea para enfermedades tales como: la artritis reumatoide, osteolisis asociada con tumores y osteoporosis postmenopáusica (Evans, et al., 1996, J Bone Miner Res. 11, 300). Estudios con ratones deficientes en genes han demostrado que la producción de IFN γ dependiente de IL-12 es crítica en el control del crecimiento parasitario temprano. A pesar de que este proceso es independiente del óxido nítrico, el control de la infección crónica parece ser dependiente de NO (Alexander et al., 1997, Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 352, 1355). NO es un importante vasodilatador, y existe una evidencia convincente de su papel en el choque cardiovascular (Kilbourn, et al., 1997, Dis Mon. 43, 277). IFN γ se requiere para la progresión de la inflamación intestinal crónica en enfermedades tales como la enfermedad de Crohn y la enfermedad inflamatoria del intestino (EII), presumiblemente a través de la intermediación de linfocitos CD4+, probablemente del fenotipo TH1 (Sartor 1996, Aliment Pharmacol Ther. 10 Suppl 2, 43). Un nivel elevado de IgE del suero está asociado con diversas enfermedades atópicas tales como asma bronquial y dermatitis atópica. El nivel de IFN γ estaba negativamente correlacionado con la IgE del suero, sugiriendo un papel de IFN γ en pacientes atópicos (Teramoto et al., 1998, Clin Exp Allergy 28, 74).

Compuestos que modulan la liberación de una o más de las citoquinas inflamatorias antes mencionadas pueden ser útiles

para tratar enfermedades asociadas con la liberación de estas citoquinas. Por ejemplo, el documento WO 98/52558 describe compuestos de heteroarilurea que están indicados como útiles para tratar enfermedades mediadas por citoquinas.

5 La patente de EE.UU. n° 5.162.360 describe compuestos de urea N-arilo sustituido-N'-heterocíclico sustituido que se describen como útiles para tratar hipercolesterolemia y aterosclerosis.

10 El trabajo citado antes apoya el principio de que la inhibición de la producción de citoquinas era beneficiosa en el tratamiento de diversos estados patológicos. Algunos productos terapéuticos proteínicos están en un desarrollo final o han sido aprobados para uso en enfermedades particulares. Los productos terapéuticos proteínicos son costosos de
15 producir y tienen problemas de biodisponibilidad y estabilidad. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos inhibidores, de moléculas pequeñas, de la producción de citoquinas con perfiles de eficacia, farmacocinéticos y de seguridad optimizados.

20

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

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

Por lo tanto, es un objeto de la invención proporcionar nuevos compuestos que inhiban la liberación de citoquinas inflamatorias tales como interleuquina-1 y factor de la necrosis de tumores.

30 Es un objeto adicional de la invención proporcionar métodos para tratar enfermedades y estados patológicos que impliquen una inflamación tal como la enfermedad inflamatoria crónica, utilizando los nuevos compuestos de la invención.

Es todavía un objeto adicional de la invención proporcionar
35 procedimientos para la preparación de los nuevos compuestos antes mencionados.

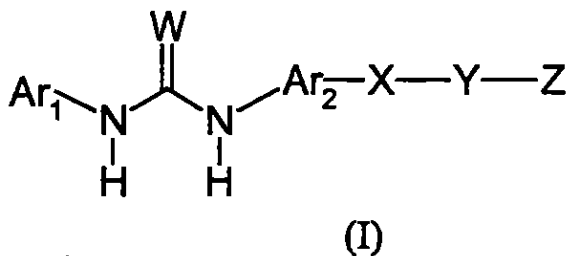
407
397

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención proporciona compuestos de la fórmula (I):

5

10



15 en donde:

Ar₁ se selecciona del grupo que consiste en:

20 pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol,
furano y tiofeno;

en donde Ar₁ puede estar sustituido con uno o más de R₁, R₂ o R₃;

Ar₂ es:

25

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

30

X es:

a) un cicloalquilo o cicloalquenilo C₅₋₈ opcionalmente
sustituido con 0-2 grupos oxo ó 0-3 cadenas de alquilo
35 C₁₋₄ ramificado o no ramificado, alcoxi C₁₋₄ o alquil C₁₋₄-
-amino;

- b) fenilo, furano, tiofeno, pirrol, imidazolilo, piridina, pirimidina, piridinona, dihidropiridinona, maleimida, dihidromaleimida, piperidina, piperazina o pirazina, estando cada uno opcionalmente sustituido, independientemente, con 0-3 alquilos C_{1-4} ramificados o no ramificados, alcoxis C_{1-4} , hidroxis, cianos, mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, alquil C_{1-6} -S(O)_q o halógenos;

Y es:

10

un enlace o una cadena de carbonos C_{1-4} saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, opcionalmente halogenada parcial o totalmente, en donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por O, NH, S(O), S(O)₂ o S, y en donde Y está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con 0-2 grupos oxo y uno o más alquilos C_{1-4} ramificados o no ramificados que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

20

Z es:

- a) fenilo, piridina, pirimidina, piridazina, imidazol, furano, tiofeno, pirano, que están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos que consisten en halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxi, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, alquil C_{1-6} -S(O)_m, COOH y fenilamino, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos que consisten en halógeno, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ;
- 30 b) tetrahidropirano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxolanona, 1,3-dioxanona, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-sulfóxido, piperidina, piperidinona, piperazina, tetrahidropirimidona, ciclohexanona, ciclohexanol, sulfuro de pentametileno, pentametileno-sulfóxido, pentametileno-sulfona, sulfuro de tetrametileno, tetrametileno-sulfóxido o tetrametileno-sulfona,
- 35

- que están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos que consisten en ciano, 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} ;
- 5 c) alcoxi C_{1-6} , amina secundaria o terciaria, en donde el nitrógeno del amino está unido covalentemente a grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-5} -alquilo, piridinil-alquilo C_{1-3} , imidazolil-
- 10 -alquilo C_{1-3} , tetrahidrofuranil-alquilo C_{1-3} , fenilamino, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxilo o mono- o di-(alquil C_{1-3}) aminos, alquil C_{1-6} -S(O)_r y fenil-
- 15 -S(O)_r, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxilo o mono- o di-(alquil C_{1-3}) aminos;

R₁ es:

- (a) alquilo C_{1-10} ramificado o no ramificado, opcionalmente
- 20 parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos fenilo, naftilo o heterocíclicos seleccionados del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e
- 25 isotiazolilo; estando cada uno de tales fenilo, naftilo o heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, y estando sustituido con 0 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en
- 30 halógeno, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{5-8} , hidroxilo, ciano, alquiloxi C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$ y dialquil(C_{1-3}) aminocarbonilo;
- (b) cicloalquilo C_{3-7} seleccionado del grupo que consiste en
- 35 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y

410
400

- bicicloheptanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} , o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados por grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, S, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ y NH;
- 5
- (c) alquenilo C_{3-10} ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-5} ramificado o no ramificado, fenilo, naftilo o heterocíclicos, seleccionándose independientemente cada uno de tales grupos heterocíclicos del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, y estando cada uno de tales grupos fenilo, naftilo o heterocíclicos sustituidos con 0 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, hidroxilo, ciano, alcoxi C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$ y mono- o di-
- 10
- 15
- 20
- 25
- alquil(C_{1-3})aminocarbonilo;
- (d) un cicloalquenilo C_{5-7} seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo, en donde el grupo cicloalquenilo de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;
- 30
- (e) ciano; o
- (f) alcoxi C_{1-6} -carbonilo ramificado o no ramificado, alquil C_{1-6} -aminocarbonilo ramificado o no ramificado, alquil C_{1-6} -carbonilamino-alquilo C_{1-3} ramificado o no ramificado;
- 35

411
401

R₂ es:

un alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, acetilo, aroílo, alcoxi C₁₋₄,
5 ramificado o no ramificado, que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, metoxicarbonilo o fenilsulfonilo;

R₃ es:

10

a) un grupo fenilo, naftilo o heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, tetrahidrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo,
15 indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzpirazolilo, benzotiofuranilo, cinolinilo, pteridinilo, ftalazinilo, naftipiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, purinilo e indazolilo, en
20 donde el grupo fenilo, naftilo o heterocíclico de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados del grupo que consiste en fenilo, naftilo, heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente, alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramifi-
25 cado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, fenil-alquilo C₁₋₅, naftil-alquilo C₁₋₅, halo, hidroxilo, ciano, alquiloxi C₁₋₃ que
30 puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heterariloxi, en donde el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente, nitro, amino, mono- o di-alquil (C₁₋₃)-amino, fenilamino, naftilamino, heterociclilamino, en
35 donde el resto heterociclicilo se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente, NH₂C(O), un mono- o di-

- alquil (C_{1-3})aminocarbonilo, alquil C_{1-5} -C(O)-alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-5} , mono- o di-alquil (C_{1-3})amino-alquilo C_{1-5} , amino-S(O)₂, di-alquil(C_{1-3})amino-S(O)₂, R₄-alquilo C_{1-5} , R₅-alcoxi C_{1-5} , R₆-C(O)-alquilo C_{1-5} y R₇-alquil C_{1-5} (R₃)N, carboxi-mono- o di-alquil (C_{1-5})amino;
- 5 b) un arilo condensado seleccionado del grupo que consiste en benzociclobutanilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo o un heterociclilo condensado seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenopiridina, ciclohexanopiridina, ciclopentanopirimidina, ciclohexanopirimidina, ciclopentanopirazina, ciclohexanopirazina, ciclopentanopiridazina, ciclohexanopiridazina, ciclopentanoquinolina, ciclohexanoquinolina, ciclopentanoisoquinolina, ciclohexanoisoquinolina, ciclopentanoindol, ciclohexanoindol, ciclopentanobencimidazol, ciclohexanobencimidazol, ciclopentanobenzoxazol, ciclohexanobenzoxazol, ciclopentanoimidazol, ciclohexanoimidazol, ciclopentantiofeno y ciclohexantiofeno; en donde el anillo de
- 10 del grupo que consiste en ciclopentenopiridina, ciclohexanopiridina, ciclopentanopirimidina, ciclohexanopirimidina, ciclopentanopirazina, ciclohexanopirazina, ciclopentanopiridazina, ciclohexanopiridazina, ciclopentanoquinolina, ciclohexanoquinolina, ciclopentanoisoquinolina, ciclohexanoisoquinolina, ciclopentanoindol, ciclohexanoindol, ciclopentanobencimidazol, ciclohexanobencimidazol, ciclopentanobenzoxazol, ciclohexanobenzoxazol, ciclopentanoimidazol, ciclohexanoimidazol, ciclopentantiofeno y ciclohexantiofeno; en donde el anillo de
- 15 arilo condensado o el anillo de heterociclilo condensado está sustituido con 0 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en fenilo, naftilo y heterociclilo, seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado que está opcionalmente total o parcialmente halogenado, halo, ciano, alquiloxi C_{1-3} , que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heterocicliloxi, en donde el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito antes aquí,
- 20 piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado que está opcionalmente total o parcialmente halogenado, halo, ciano, alquiloxi C_{1-3} , que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heterocicliloxi, en donde el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito antes aquí,
- 25 piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado que está opcionalmente total o parcialmente halogenado, halo, ciano, alquiloxi C_{1-3} , que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heterocicliloxi, en donde el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito antes aquí,
- 30 piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado que está opcionalmente total o parcialmente halogenado, halo, ciano, alquiloxi C_{1-3} , que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heterocicliloxi, en donde el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito antes aquí,
- 35 anteriormente, NH₂C(O), un mono- o di-alquil (C_{1-3})amino-carbonilo, alquil C_{1-4} -OC(O), alquil C_{1-5} -C(O)-alquil C_{1-4}

- ramificado o no ramificado, un amino-alquilo C_{1-5} , mono-
o di-alquil (C_{1-3}) aminoalquilo-alquilo C_{1-5} , R_9 -alquilo
 C_{1-5} , R_{10} -alcoxi C_{1-5} , R_{11} -C(O)-alquilo C_{1-5} y R_{12} -alquil
 $C_{1-5}(R_{11})N$;
- 5 c) cicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en
ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclo-
pentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, en donde
el cicloalquilo puede estar opcionalmente parcial o
totalmente halogenado y puede estar opcionalmente susti-
tuido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;
- 10 d) cicloalqueno C_5 , seleccionado del grupo que consiste
en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo,
cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y
bicicloheptenilo, en donde el grupo cicloalqueno de
este tipo está opcionalmente sustituido con uno a tres
15 grupos alquilo C_{1-3} ;
- e) acetilo, aroílo, alcoxicarbonilalquilo o fenilsulfonilo;
o
- f) alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, que puede estar
20 opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
o R_1 y R_2 , considerados juntos, pueden formar opcionalmente
un anillo de fenilo o piridinilo condensado;
cada uno de R_9 y R_{11} , se selecciona independientemente del
grupo que consiste en:
- 25 hidrógeno y alquilo C_{1-4} ramificado o no ramificado, que puede
estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
cada uno de R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} se seleccio-
nan independientemente del grupo que consiste en
morfolina, piperidina, piperazina, imidazol y tetrazol;
- 30 m es 0, 1 ó 2;
q es 0, 1 ó 2;
r es 0, 1 ó 2;
t es 0, 1 ó 2;
W es O o S y
- 35 sus derivados farmacéuticamente aceptables.
Se prefieren compuestos de la fórmula (I) según se

proporcionan anteriormente, en donde:

Ar₂ es naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo o indenilo

y

W es O.

- 5 Incluso más preferidos son los compuestos de la fórmula (I) tal como se proporcionan inmediatamente antes, en donde:

Ar₁ es tiofeno o pirazol;

- X es cicloalquilo C₅₋₇, o cicloalquenilo C₅₋₇, opcionalmente sustituido con 0-2 grupos oxo ó 0-3 alquilos C₁₋₄ ramificados
10 o no ramificados, alcoxis C₁₋₄ o alquil C₁₋₄-aminos; o X es fenilo, piridina, tetrahidropiridina, pirimidina, furano o tiofeno, estando cada uno opcionalmente sustituido de forma independiente con 0-3 alquilos C₁₋₄ ramificados o no ramificados, alcoxis C₁₋₄, hidroxis, cianos, mono- o di-(alquil
15 C₁₋₃)aminos, alquil C₁₋₆-S(O)_q o halógenos;

R₁ es alquilo C₁₋₄ ramificado o no ramificado, ciclopropilo o ciclohexilo opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C₁₋₃;

- 20 R₂ es alquilo C₁₋₄ ramificado o no ramificado, fenilo, piridinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido como se ha descrito aquí anteriormente en la reivindicación 1, alcoxicarbonilalquilo o ciclopropilo o ciclopentilo opcionalmente sustituido tal como se describe aquí anteriormente.

- 25 Todavía incluso más preferidos son los compuestos de la fórmula (I) tal como se proporcionan inmediatamente antes, en donde:

Ar₁ es pirazol;

- X es ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo,
30 opcionalmente sustituido con un grupo oxo ó 0-3 alquilos C₁₋₄ ramificados o no ramificados, alcoxis C₁₋₄ o alquil C₁₋₄-aminos; o X es fenilo, piridina, furano o tiofeno, estando cada uno opcionalmente sustituido de forma independiente con 0-3 alquilos C₁₋₄ ramificados o no ramificados, alcoxis C₁₋₄,
35 hidroxis, cianos, mono- o di-(alquil C₁₋₃)aminos, alquil C₁₋₆-S(O)_q o halógenos.

415
405

Todavía incluso más preferidos son los compuestos de la fórmula (I) tal como se proporcionan inmediatamente antes, en donde:

Y es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ o un enlace;
5 Y
Z es

fenilo, imidazol, furano, piperazina, tetrahidropirano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-sulfóxido, piperidina,
10 piridina, amina secundaria o terciaria, en donde el nitrógeno del amino está unido covalentemente a grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-5} -alquilo, fenilamino, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis o
15 mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, alquil $\text{C}_{1-6}\text{S}(\text{O})_r$ y fenil- $\text{S}(\text{O})_t$, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos.

Lo más preferidos son los compuestos de la fórmula (I)
20 tal como se proporcionan inmediatamente antes, en donde:

Ar_1 es 5-terc-butil-pirazol-3-ilo; en donde el anillo de pirazol puede estar sustituido con R_3 ;

R_3 es alquilo C_{1-4} ramificado o no ramificado, fenilo, piridinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido como se
25 ha descrito aquí anteriormente en la reivindicación 1, alcoxicarbonilalquilo o ciclopropilo o ciclopentilo opcionalmente sustituido tal como se describe aquí anteriormente.

Los siguientes son compuestos representativos de la invención:

30 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(morfolin-4-il)fenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(morfolin-4-ilmetil)fenil)naftalen-1-il]urea;
35 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(2-(morfolin-4-il)etil)fenil)naftalen-1-il]urea;

- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-dimetila-
minofenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfolin-
-4-il)fenil)naftalen-1-il]urea;
5 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfolin-
-4-ilmetil)fenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-morfolin-
-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(5-morfolin-
10 -4-ilmetil-piridin-2-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(5-morfolin-
-4-ilmetil-fur-2-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
15 1-[5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-morfolin-4-
-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-piperidin-
-1-ilmetil-fenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(4-metilpi-
20 perazin-1-il)metilfenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3,4-di(mor-
folin-4-ilmetil)fenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-piridin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
25 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-(1-oxotiomorfolin-4-ilmetil)piridin-3-il)naftalen-1-
-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(1-oxo-
-tiomorfolin-4-ilmetil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
30 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-tetrahidropiran-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-
-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-(1-oxo-tetrahidrotiofen-3-ilmetil)piridin-3-il)nafta-
35 len-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-

417
408

- [4- (6- (imidazol-1-ilmetil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1- [2- (3-dimetilaminometilfenil)-5- (1-metil-ciclohexil)-2H-pirazol-3-il]-3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 5 1- [2- (5- (1-metil-ciclohexil)-2- (6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il)-3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1- [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3- [4- (2-morfolin-4-ilmetil-pirimidin-5-il)naftalen-1-il]urea;
- 10 1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3- [4- (3-metoxi-5- (2-morfolin-4-il-etoxi)fenil)naftalen-1-il]urea;
1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3- [4- (3- (2-morfolin-4-il-etoxi)fenil)naftalen-1-il]urea;
- 15 1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3- [4- (3- (dimetilamino)fenil)naftalen-1-il]urea;
1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3- [4- (3- (metilsulfonil)fenil)naftalen-1-il]urea;
- éster metílico de ácido 5-terc-butil-3- {3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]ureido}tiofeno-2-carboxílico;
- 20 metilamida de ácido 5-terc-butil-3- {3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]ureido}tiofeno-2-carboxílico;
- éster metílico de ácido 5-terc-butil-1-metil-3- {3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]ureido}-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 25 metilamida de ácido 5-terc-butil-1-metil-3- {3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]ureido}-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 30 2-acetilamino-N- (5-terc-butil-3- {3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]ureido}tiofen-2-ilmetil)acetamida;
- 1- [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3- [4- (3-morfolin-4-il-ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
- 35 1- [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3- [4- (3-morfolin-4-il-ciclohept-1-enil)naftalen-1-il]urea;

- 1- [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il] -3- [4- (3- (2-morfo-
lin-4-il-etilamino) ciclohex-1-enil) naftalen-1-il] urea;
- 1- [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il] -3- [4- (3-morfolin-
-4-il-ciclohept-1-enil) naftalen-1-il] urea;
- 5 1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
- [4- (3- (piridin-4-il-metilamino) ciclohex-1-enil) naftalen-1-
-il] urea;
- 1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
- [4- (3- (dimetilaminoetilamino) ciclohex-1-enil) naftalen-1-il] -
10 urea;
- 1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
- [4- (3- (piridin-3-il-metilamino) ciclohex-1-enil) naftalen-1-
-il] urea;
- 1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
15 - [4- (3- (fenilmetilamino) ciclohex-1-enil) naftalen-1-il] urea;
- 1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
- [4- (3- (2-feniletilamino) ciclohex-1-enil) naftalen-1-il] urea;
- 1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
- [4- (3- (furan-2-ilmetilamino) ciclohex-1-enil) naftalen-1-il] -
20 urea;
- 1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
- [4- (3- (2-piridin-2-iletilamino) ciclohex-1-enil) naftalen-1-
-il] urea;
- 1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
25 - [4- (3- (2-piperidin-1-iletilamino) ciclohex-1-enil) naftalen-
-1-il] urea;
- 1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
- [4- (3- (2-imidazol-4-iletilamino) ciclohex-1-enil) naftalen-
-1-il] urea;
- 30 1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
- [4- (3- (piridin-2-ilmetilamino) ciclohex-1-enil) naftalen-1-
-il] urea;
- 1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
- [4- (3- (2- (4-metoxifenil) etilamino) ciclohex-1-enil) naftalen-
35 -1-il] urea;
- 1- [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il] -3- [4- (4-morfolin-

417
409

- 4-ilmetil-3-oxo-ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(1-oxo-
-tetrahidrotiofen-3-ilmetil)-3-oxo-ciclohex-1-enil)naftalen-
-1-il]urea;
- 5 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(1-oxo-
-tiomorfolin-4-ilmetil)-3-oxo-ciclohex-1-enil)naftalen-1-
-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-metilpipe-
razin-1-ilmetil-3-oxo-ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
- 10 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-{6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1,2,3,6-tetrahidro-
-piridin-4-il}naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-[2-oxo-1-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-il)naftalen-1-il]-
15 urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-oxo-1-pi-
ridin-4-il-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-oxo-1-piridin-4-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-
20 naftalen-1-il]urea;
éster metílico de ácido 5-terc-butil-3-{3-[4-(6-oxo-1-piri-
din-4-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)naftalen-1-il]urei-
do}tiofeno-2-carboxílico;
éster metílico de ácido 5-terc-butil-1-metil-3-{3-[4-(6-oxo-
25 -1-piridin-4-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)naftalen-1-
-il]ureido}pirrol-2-carboxílico;
metilamida de ácido 5-terc-butil-1-metil-3-{3-[4-(6-oxo-1-pi-
ridin-4-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)naftalen-1-il]-
-ureido}pirrol-2-carboxílico;
- 30 éster metílico de ácido 5-terc-butil-3-{3-[4-(3-morfolin-4-
-il-ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]ureido}tiofeno-2-carboxíli-
co;
éster metílico de ácido 5-terc-butil-1-metil-3-{3-[4-(3-mor-
folin-4-il-ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]ureido}pirrol-2-
35 -carboxílico; y
metilamida de ácido 5-terc-butil-1-metil-3-{3-[4-(3-morfolin-

420
410

-4-il-ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]ureido}pirrol-2-carboxílico.

Compuestos preferidos de la invención son:

- 5 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-morfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(2-(morfolin-4-il)etil)fenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfolin-4-ilmetil)fenil)naftalen-1-il]urea;
10 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)naftalen-1-il]urea;
15 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(5-morfolin-4-ilmetil-fur-2-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;y
1-[5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea.
20

Cualesquiera compuestos de esta invención que contengan uno o más átomos de carbono asimétricos se pueden producir en forma de racematos y mezclas racémicas, enantiómeros sencillos, mezclas diastereoisómeras y diastereoisómeros individuales. Todas las formas isómeras de este tipo 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 tautómera. La invención incluye la totalidad de tales tautómeros.

Todos los términos tal como se utilizan en esta memoria descriptiva, a menos que se establezca de otro modo, deben entenderse en su significado ordinario tal como se conoce en la técnica. Por ejemplo, "alcoxi C₁₋₄" es un alquilo C₁₋₄ con un oxígeno terminal tal como metoxi, etoxi, propoxi, pentoxi

y hexoxi. Todos los grupos alquilo han de entenderse como ramificados o no ramificados a menos que se especifique de otro modo. Otras definiciones más específicas son las siguientes:

5 El término "aroílo", tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, ha de entenderse que significa "benzoílo" o "naftoílo".

El término "halógeno", tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, ha de entenderse que significa bromo,
10 cloro, flúor o yodo.

Los compuestos de la invención son sólo aquellos que se contemplan como "químicamente estables", tal como se apreciará por los expertos en la técnica. Por ejemplo, un compuesto que tenga una "valencia libre" o un "carbanión" no son
15 compuestos contemplados por la invención.

La invención incluye derivados farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula (I). Un "derivado farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal o éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención,
20 o cualquier compuesto que, tras la administración a un paciente, sea capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de esta invención, un metabolito farmacológicamente activo o un residuo farmacológicamente activo del mismo.

25 Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico,
30 glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfúrico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfúrico y bencenosulfónico. Otros ácidos tales como ácido oxálico, aunque no sean farmacéuticamente aceptables por sí mismos, se pueden emplear en
35 la preparación de sales útiles como compuestos intermedios para obtener los compuestos de esta invención y sus sales por

adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo sodio), de metales alcalinotérreos (por ejemplo magnesio), de amonio y de N-(alquilo C₁-C₄)₄.

5 Además, los compuestos de esta invención incluyen profármacos y compuestos de la fórmula (I). Profármacos incluyen los compuestos que, tras una simple transformación química, se modifican para producir compuestos de la invención. Transformaciones químicas simples incluyen hidrólisis, 10 oxidación y reducción. Específicamente, cuando un profármaco de esta invención se administra a un paciente, el profármaco se puede transformar en un compuesto de la fórmula (I), impartiendo con ello el efecto farmacológico deseado.

15

METODOS DE SINTESIS GENERALES

Los compuestos de la invención se pueden preparar por el método A, B ó C, según se ilustra en el Esquema I, preferiblemente por el método C.

20

25

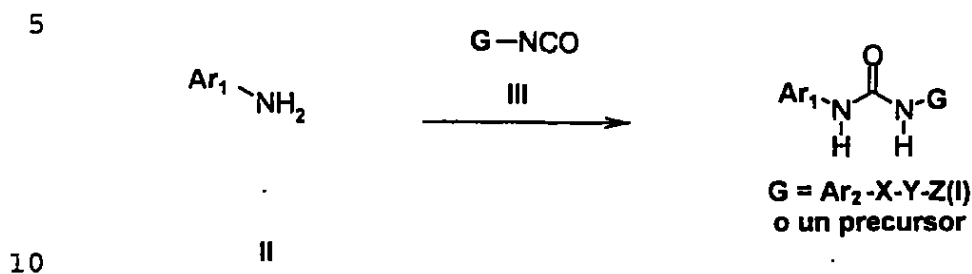
30

35

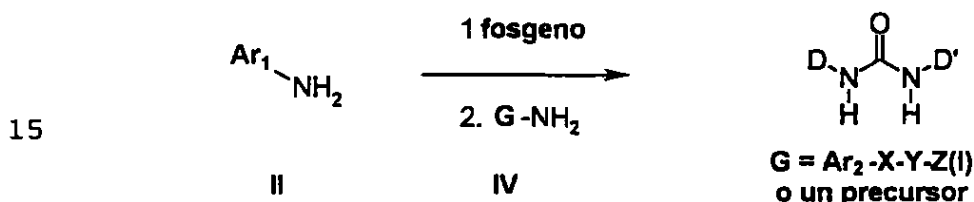
423
413

Esquema I

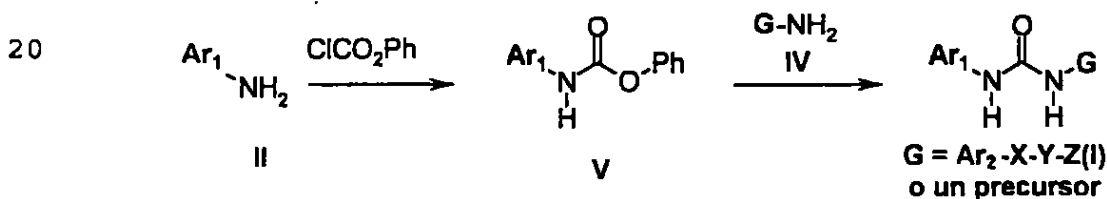
Método A



Método B



Método C



25

En el Método A, una mezcla de una amina de la fórmula II y un arilisocianato de la fórmula III se disuelve en un disolvente anhidro no prótico tal como THF, éter, tolueno, dioxano o acetato de etilo. El disolvente preferido es THF.

30 La mezcla se agita entre 0-45°C, preferiblemente a 25°C, durante 2-24 h, y se separan los componentes volátiles. La purificación del residuo por recristalización en un disolvente apropiado tal como acetato de etilo/hexanos, acetato de etilo/metanol, THF/éter de petróleo, etanol/agua o por

35 cromatografía en gel de sílice utilizando, por ejemplo, hexanos y acetato de etilo como eluyentes, proporciona el

424
414

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 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 min, siendo preferibles 10 min. La capa orgánica se seca con agentes tales como $MgSO_4$ o Na_2SO_4 y los componentes volátiles se separan para proporcionar el correspondiente isocianato de la fórmula II. El isocianato y la arilamina IV se mezclan en un disolvente anhidro no prótico tal como THF, éter, tolueno, dioxano, cloruro de metileno o acetato de etilo. El disolvente preferido es THF. La mezcla se agita entre 0-45°C, preferiblemente a 25°C, durante 2-24 h, y se separan los componentes volátiles. La purificación del residuo por recristalización o por cromatografía en gel de sílice, tal como antes, proporciona el producto de la fórmula I.

En el Método C, un aminoheterociclo de la fórmula II se disuelve en un disolvente adecuado tal como un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o dicloroetano. El disolvente preferido es cloruro de metileno. Se puede añadir una base adecuada tal como trietilamina, seguido de cloroformiato de fenilo. La mezcla se agita entre 0-85°C, preferiblemente a la temperatura de reflujo, durante 2-24 h, y los componentes volátiles se separan proporcionando el carbamato V. El carbamato y la arilamina IV se mezclan en un disolvente anhidro no prótico 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 la temperatura de reflujo, durante 2-24 h y se separan los componentes volátiles. La purificación del residuo como antes proporciona el producto de la fórmula I.

El método utilizado para producir un aminoheterociclo de la fórmula II dependerá de la naturaleza del heterociclo

425
415

deseado. En general, se pueden preparar compuestos intermedios de la fórmula II por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Algunos métodos generales están ilustrados en los esquemas que figuran más abajo. Los compuestos G-NCO o G-NH₂ en el Esquema I pueden estar comercialmente disponibles, 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 deseado de la fórmula (I) se puede construir por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Ejemplos ilustrativos están contenidos en la sección Ejemplos de síntesis que figura más abajo.

Aminopirazoles deseados de la fórmula XIII se pueden preparar según se describe en el Esquema II. Una hidrazina de la fórmula VIII, que porta el sustituyente R₁, se puede preparar por el Método D o E. En el Método D, un bromuro de arilo de la fórmula VI se disuelve en un disolvente inerte no prótico tal como THF, 1,4-dioxano o dietiléter, y se enfría hasta una temperatura baja bajo una atmósfera inerte. La temperatura preferida para la solución es -77°C. Se añade gota a gota una base fuerte disuelta en un disolvente inerte no prótico tal como hexanos, THF o éter, al tiempo que 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 el más preferido es sec-butil-litio. Después de la adición de la base, la mezcla de reacción se agita durante un período de tiempo entre treinta y noventa minutos, o hasta que se haya consumido todo el bromuro de arilo de partida. Se añade un exceso de azodicarboxilato de dialquilo al tiempo que 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 temperaturas frías y se calienta hasta la temperatura ambiente después de 0,5 h a 2 h. La reacción se enfría bruscamente con la adición de agua y el producto se extrae en un disolvente no prótico tal como acetato de etilo, dietilé-

426
416

ter o cloroformo. Las capas orgánicas se secan con agentes
tales como $MgSO_4$ o Na_2SO_4 y se separan los componentes
volátiles. El residuo se disuelve en disolventes próticos
tales como metanol o iso-propanol, se enfría, preferiblemente
5 hasta 0-5°C, y se trata con un ácido. Acidos preferidos son
clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y trifluoroacético. El
más preferido es ácido clorhídrico en forma gaseosa. Después
de la adición de ácido en exceso, la mezcla se calienta a la
temperatura de reflujo del disolvente hasta que se haya
10 consumido todo el material de partida. Después del enfria-
miento, el producto sal de aril-hidrazina de la fórmula VIII
se filtra y seca.

15

20

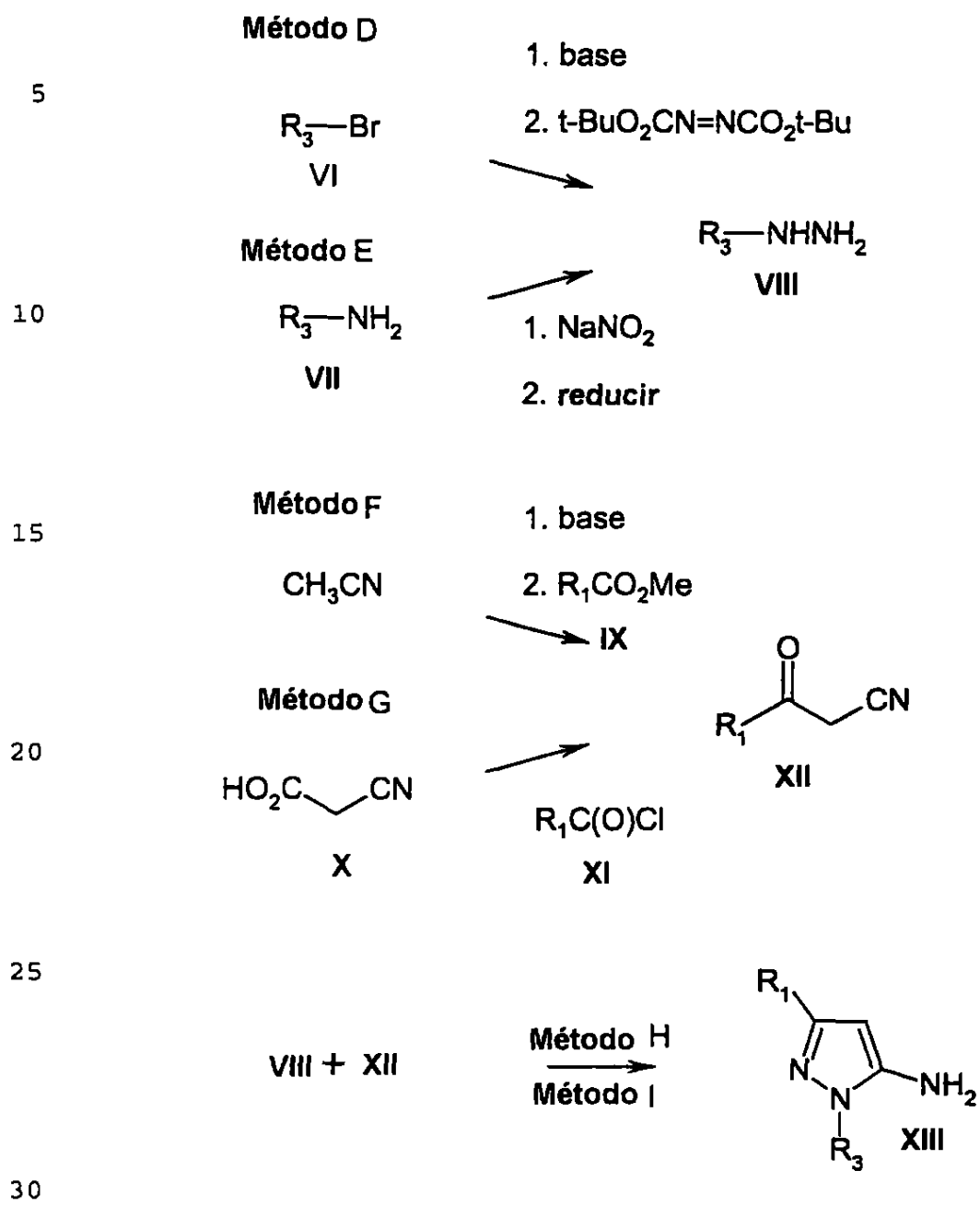
25

30

35

427
417

Esquema II



En el Método E, una arilamina que porta R_3 de la fórmula VII se disuelve en un ácido acuoso concentrado tal como clorhídrico, bromhídrico o sulfúrico y se enfría hasta 35 temperaturas del baño de hielo. El ácido más preferido es

clorhídrico con concentraciones entre 3-8 N, siendo la concentración más preferida de 6 N. Un reactivo nitrosante en agua se añade gota a gota al tiempo que se mantiene una temperatura fría. La temperatura preferida es 0-5°C. El
5 reactivo preferido es nitrito de sodio. La reacción se agita entre 10-90 min y se añade un agente reductor al tiempo que se mantienen temperaturas frías. La temperatura preferida es 0-5°C. Agentes reductores incluyen zinc, hierro, yoduro de samario y cloruro de estaño(II). El agente más preferido es
10 cloruro de estaño(II) disuelto en ácido clorhídrico acuoso con una concentración de 3-8 N, siendo una concentración más preferida de 6 N. La reacción se agita entre 0,5-3 h y se enfría bruscamente con un álcali hasta un pH de 12-14. Reactivos alcalinos incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de
15 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 no prótico tal como dietiléter, cloroformo, acetato de etilo y cloruro de metileno. Las capas orgánicas se secan con agentes
20 tales como $MgSO_4$ y Na_2SO_4 y los componentes volátiles se separan para proporcionar la aril-hidrazina (VIII) con la que se puede proseguir sin purificación adicional.

Un β -cetonitrilo que porta R_1 (XII) se puede preparar por el Método F o G. En el Método F, un hidruro de metal tal
25 como hidruro de sodio, hidruro de potasio o hidruro de litio se suspende en un disolvente anhidro, inerte y no prótico tal como dietiléter, THF y dioxano, a temperaturas entre 35-85°C. El hidruro de metal más preferido es hidruro de sodio, y el disolvente más preferido es THF a una temperatura de 75°C. Un
30 éster alquílico, preferiblemente un éster metílico (IX), y acetonitrilo se disuelven en un disolvente anhidro, inerte y no prótico tal como dietiléter, THF o dioxano y se añade gota a gota a la suspensión de hidruro de metal. El disolvente preferido es THF. La mezcla se mantiene a temperaturas eleva-
35 das entre 3-24 horas, se enfría hasta la temperatura ambiente y se diluye con un disolvente no prótico y ácido acuoso. La

capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca con agentes tales como $MgSO_4$ y Na_2SO_4 y los componentes volátiles se separan para proporcionar el β -cetonitrilo (XII) que se podría utilizar sin purificación adicional.

5 Alternativamente, después del Método G, una solución de una base fuerte tal como reactivos de alquil-litio y reactivos de amida de metal tales como n-butil-litio, sec-butil-litio, metil-litio y diisopropilamida de litio se enfría por debajo de $0^\circ C$ en un disolvente anhidro, inerte no prótico tal
10 como dietiléter, THF y dioxano. La base preferida es n-butil-litio, el disolvente preferido es THF y la temperatura preferida es $-77^\circ C$. Una solución de ácido cianoacético (X) en un disolvente anhidro, inerte y no prótico tal como dietiléter, THF y dioxano y, lo más preferiblemente, THF, se añade
15 gota a gota al tiempo que se mantiene a una temperatura de reacción por debajo de $0^\circ C$ y, preferiblemente, a $-77^\circ C$. La reacción se agita entre 10-45 min al tiempo que se calienta hasta $0^\circ C$. La solución del dianión de ácido cianoacético se enfría hasta temperaturas por debajo de $-25^\circ C$ y, preferible-
20 mente, a $-77^\circ C$. Se añade un cloruro de ácido alquílico (XI) disuelto en un disolvente anhidro, inerte y no prótico tal como dietiléter, THF, dioxano y, lo más preferiblemente, THF. La mezcla de reacción se calienta hasta $0^\circ C$ entre 10-30 min y se enfría bruscamente con ácido acuoso. El producto se
25 extrae 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 los componentes volátiles se separan para proporcionar el β -cetonitrilo (XII) que se podría utilizar sin
30 purificación adicional.

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

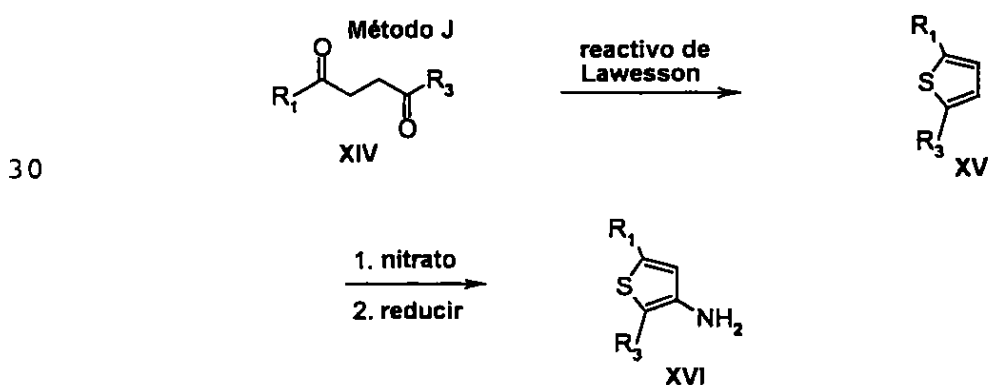
420
420

ácido preferido es ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se calienta hasta temperaturas entre 50-100°C, preferiblemente a 80°C, durante 10-24 h y se enfría hasta la temperatura ambiente. La mezcla se diluye con un disolvente orgánico no prótico tal como acetato de etilo, éter, cloroformo, cloruro de metileno y se lava con un 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 los componentes volátiles se separan para proporcionar un residuo que se purifica por recristalización o cromatografía en gel de sílice utilizando hexanos y acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones ricas en producto se recogen y los componentes volátiles se separan para proporcionar el aminopirazol (XIII) deseado.

Alternativamente, utilizando el Método I, aril-hidrazina VIII y 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 temperaturas de reflujo durante 3-24 h con la separación azeotrópica de agua y se elabora según se describe antes, proporcionando el aminopirazol XIII.

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

Esquema III



35

Una mezcla de 1-aril-5-alquil-butano-1,4-diona* (XIV) y un reactivo sulfatante tal como reactivo de Lawesson o sulfuro fosforoso (V), y preferiblemente reactivo de Lawesson, se disuelve en un disolvente anhidro no prótico tal como tolueno, THF y dioxano. El disolvente preferido es tolueno. La mezcla se calienta a temperaturas elevadas y, preferiblemente, a una temperatura de reflujo del disolvente durante 1-10 h. Los componentes volátiles se separan y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando hexanos y acetato de etilo como eluyente. Las fracciones ricas en producto se recogen, y los componentes volátiles se separan para proporcionar el tiofeno XV sustituido.

Una mezcla de tiofenos XV sustituidos se disuelve en un disolvente tal como anhídrido acético o ácido acético. El disolvente preferido es anhídrido acético. La mezcla se enfría hasta 0-30°C y, preferiblemente, hasta -10°C. Se añade una solución de ácido nítrico concentrado en un disolvente tal como anhídrido acético o ácido acético, siendo el disolvente preferido anhídrido acético, al tiempo que se enfría hasta 0-30°C y, preferiblemente, hasta -10°C. La mezcla se agita entre 10-120 min, se vierte sobre hielo y se extrae con un disolvente no prótico tal como dietiléter, cloroformo, acetato de etilo o cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se lavan con álcali acuoso, se secan con agentes tales como MgSO₄ y Na₂SO₄ y los componentes volátiles se separan. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando hexanos y acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones ricas en producto se recogen y los componentes volátiles se separan para proporcionar el 2-aril-5-alquil-3-nitrotiofeno. El 2-aril-5-alquil-3-nitrotiofeno se reduce mediante metales tales como hierro, estaño y zinc, o hidrogenación catalítica. La reducción preferida se produce con hierro en ácido acético a temperaturas entre 50-110°C y, preferiblemente, a 100°C durante 5-30 min. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se diluye con agua, se neutraliza con álcali tal como hidróxido de sodio,

432
422

hidróxido de potasio, carbonato de potasio o bicarbonato de sodio, y se extrae con un disolvente no prótico tal como dietiléter, acetato de etilo o cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se secan con agentes tales como $MgSO_4$ y Na_2SO_4 y los componentes volátiles se separan para proporcionar el aminotiofeno XVI deseado.

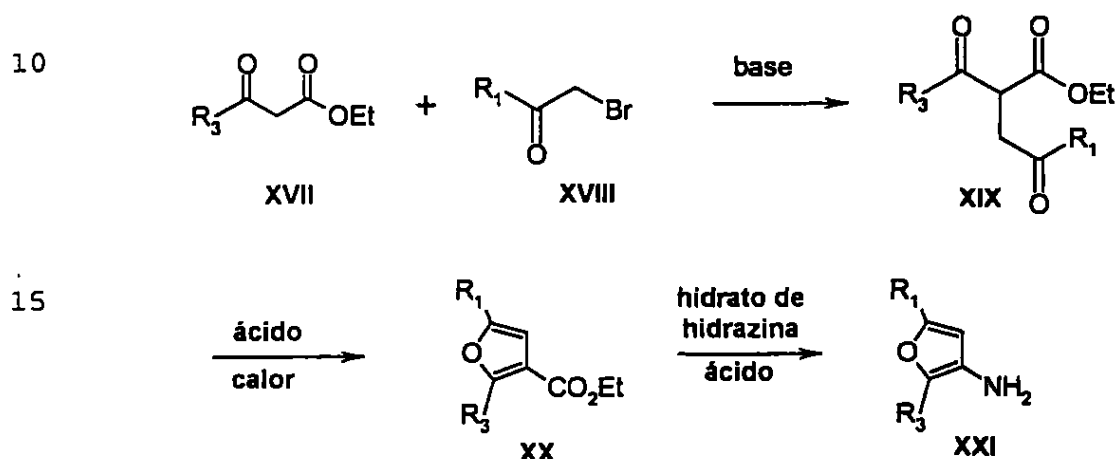
Otros aminoheterociclos deseados se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica y descritos en la bibliografía. Los ejemplos que siguen son ilustrativos y, como se reconocerá por un experto en la materia, los reactivos o las condiciones particulares se podrían modificar según se necesite para compuestos individuales. Los compuestos intermedios utilizados en los esquemas que figuran más adelante están disponibles en el comercio o se pueden preparar fácilmente a partir de materiales comercialmente disponibles por los expertos en la técnica.

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

433
413

en un disolvente prótico tal como etanol se trata con hidrato de hidrazina y la mezcla se calienta durante 2-5 días. La hidrazida se aísla como antes y se trata con ácido fórmico caliente, y la furano-amina (XXI) resultante se purifica por 5 destilación o por cromatografía en gel de sílice.

Esquema IV

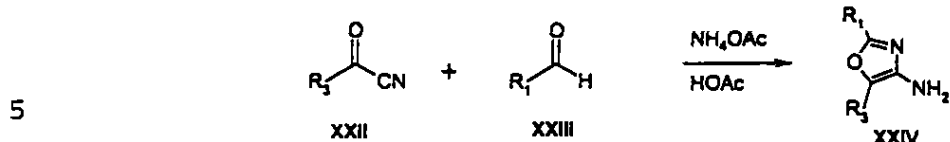


La síntesis de 4-aminooxazoles sustituidos se puede conseguir análogamente a un proceso descrito por Lakhan et al. (J. Het. Chem., 1988, 25, 1413) e ilustrado en el Esquema V. Una mezcla de cianuro de aroílo (XXII), aldehído (XXIII) y acetato de amonio anhidro en ácido acético se calienta a 100-110°C durante 3-6 h, se enfría hasta la temperatura ambiente y se enfría bruscamente con agua. La extracción por parte de un disolvente no prótico proporciona el producto 25 XXIV que se puede trasladar sin purificación adicional o purificar por recristalización o cromatografía en gel de sílice.

35

~~434~~
424

Esquema V



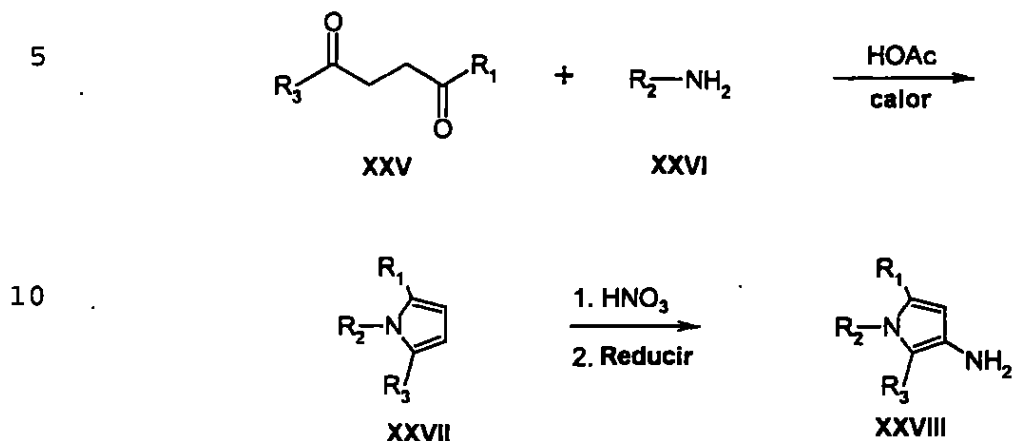
La síntesis de 3-aminopirroles sustituidos (XXVIII) se
 10 puede conseguir de una manera análoga a Aiello et al., J.
 Chem. Soc. Perkins Trans. I, 1981, 1. Esto se esboza en el
 Esquema VI. Una mezcla de arildioxoalcano (XXV) y amina
 (XXVI) en ácido acético se calienta a 100-110°C durante 3-6
 h y se elabora de la manera usual. El producto (XXVII) en
 15 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 no prótico. Los extractos reunidos se secan con
 agentes tales como MgSO₄ y Na₂SO₄. La separación de los
 20 componentes volátiles proporciona el nitro-pirrol que se
 puede trasladar sin purificación adicional o purificar por
 recrystalización o cromatografía en gel de sílice. El nitro-
 -pirrol se reduce a la amina con hierro en ácido acético o
 por hidrogenación catalítica utilizando paladio sobre carbono
 25 activado. El aminopirrol (XXVIII) se puede trasladar sin
 purificación adicional o purificar por recrystalización o
 cromatografía en gel de sílice.

30

35

~~435~~
425

Esquema VI

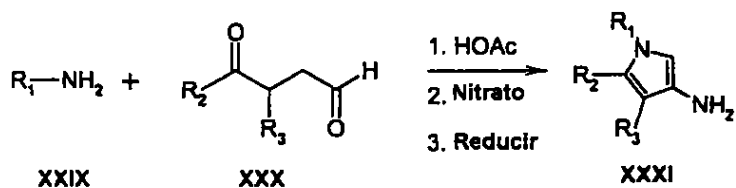


15

De una manera análoga, una mezcla de la amina XXIX y 3-
 -aril-2,5-dioxoalcano (XXX) en ácido acético se calienta
 entre 80-110°C durante 2-24 h. La reacción se diluye con agua
 y se extrae con un disolvente orgánico. Los extractos reuni-
 dos se secan con agentes tales como MgSO₄ o Na₂SO₄ y los
 componentes volátiles se separan. El pirrol resultante se
 trata con un agente nitrante y, subsiguientemente, se reduce
 a XXXI tal como se describe antes. El producto se puede
 trasladar sin purificación adicional o purificar por recrís-
 talización o cromatografía en gel de sílice. Este proceso se
 ilustra en el Esquema VII.

Esquema VII

30

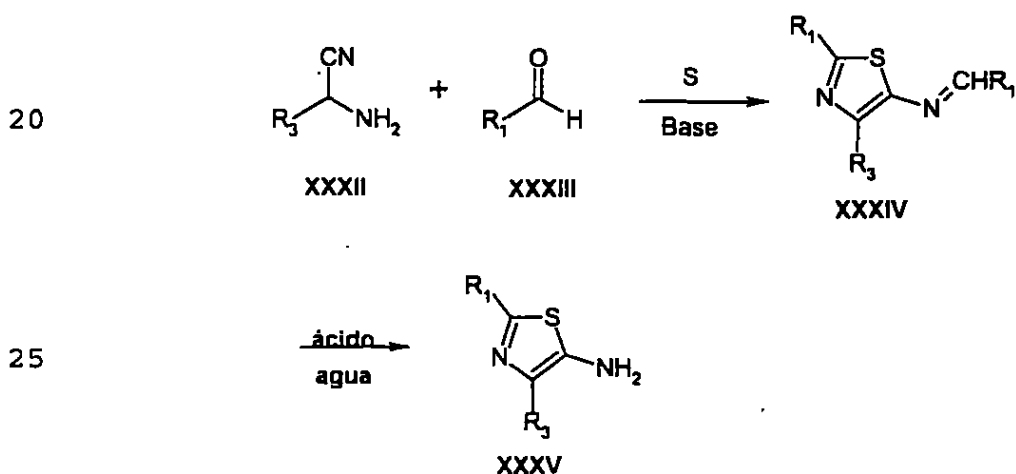


35

436
426

5-aminotiazoles sustituidos (XXXV) se pueden preparar de una manera análoga a Gerwald et al., J. Prakt. Chem. 1973, 315, 539. Tal como se ilustra en el Esquema VIII, a una mezcla de aminocianuro XXXII, aldehído XXXIII y azufre en un disolvente anhidro tal como etanol y metanol se añade gota a gota una base tal como trietilamina. La mezcla se calienta a 50°C durante 1-3 h. La mezcla se enfría y el azufre en exceso se separa. 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 toluenosulfónico en agua y un disolvente orgánico. Después de que se ha consumido el material de partida, la reacción se elabora y el producto XXXV se puede trasladar sin purificación adicional o purificar por recristalización o cromatografía en gel de sílice.

Esquema VIII



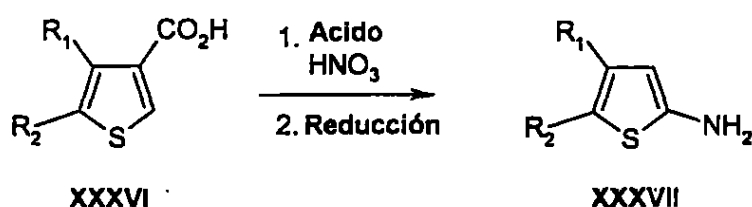
30 Una síntesis de 2-aminotiofenos sustituidos (XXXVII), análoga a un proceso descrito por Gerwald et al. (J. Prakt. Chem., 1973, 315, 539) se ilustra en el Esquema IX. Una mezcla de ácido tiofeno-3-carboxílico disustituido (XXXVI) en un disolvente prótico tal como ácido acético a una temperatura de 0-50°C se trata con un agente nitrante como ácido nítrico o nitrato de potasio en ácido sulfúrico concentrado.

Después de haberse consumido el material de partida, la reacción se vierte sobre hielo y el producto se extrae con un disolvente no prótico. Los extractos reunidos se secan con agentes tales como $MgSO_4$ y Na_2SO_4 y los componentes volátiles se separan. El nitrotiofeno se reduce a la amina con hierro en ácido acético o por hidrogenación catalítica utilizando paladio sobre carbono activado. El aminotiofeno se puede trasladar sin purificación adicional o purificar por recristalización o cromatografía en gel de sílice.

10

Esquema IX

15



20 3-aminopirazoles 1,5-disustituídos (XL) se pueden preparar tal como se muestra en el Esquema X, de una manera análoga al proceso descrito por Ege et al. (J. Het. Chem., 1982, 19, 1267). Se añade potasio a t-butanol anhidro, y la mezcla se enfría hasta 5°C. Se añade hidrazina XXXVIII, seguido de cianodibromoalcano XXXIX. La mezcla se calienta a temperaturas de reflujo durante 3-10 h. La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente y se vierte sobre hielo/agua. El producto se extrae con un disolvente orgánico. Los extractos reunidos se secan con agentes tales como $MgSO_4$ o

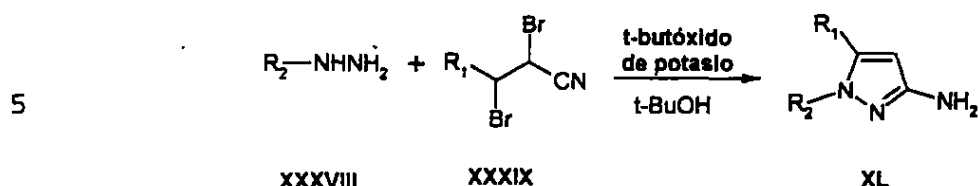
25

30 Na_2SO_4 y los componentes volátiles se separan. El producto XL se puede trasladar sin purificación adicional o purificar por recristalización o cromatografía en gel de sílice.

35

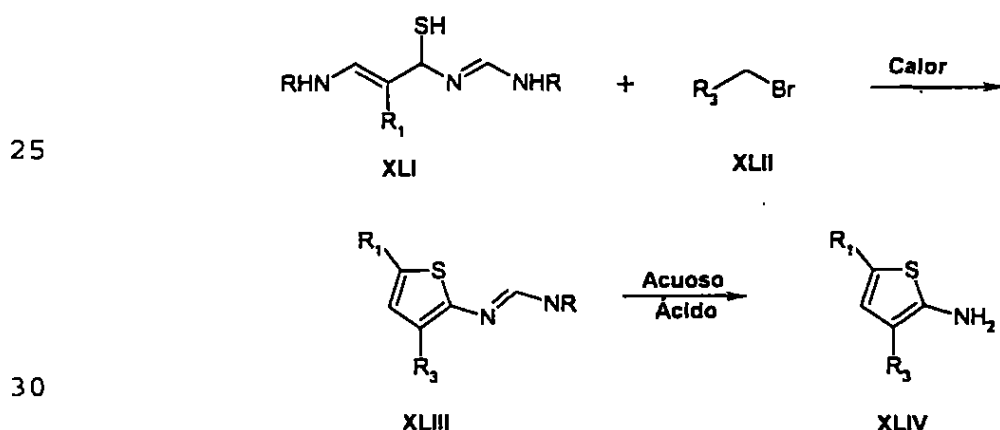
438
428

Esquema X



La síntesis de 2-amino-3,5-tiofenos disustituidos
 10 mostrada en el Esquema XI se realiza de una manera análoga a
 Knoll et al., J. Prakt. Chem., 1985, 327, 463. Una mezcla de
 N-(3-aminotioacrilóil)-formamidina sustituida (XLI) y bromuro
 sustituido (XLII) en un disolvente prótico tal como metanol
 o etanol se calienta, preferiblemente a la temperatura de
 15 reflujo, durante 5-30 min y se enfría por debajo de la
 temperatura ambiente. La tiofeno-imina producto se filtra y
 seca. La tiofeno-imina XLIII se convierte en la tiofeno-imina
 (XLIV) por tratamiento con ácido acuoso.

20 Esquema XI



La síntesis de 1,4-disustituido-2-aminopirroles (XLVIII)
 35 se puede conseguir de una manera análoga a Brodrick et al.
 (J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1975, 1910), y tal como se

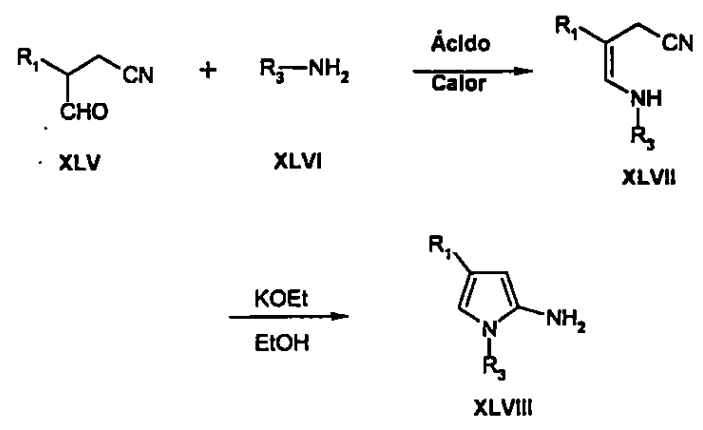
ilustra en el Esquema XII. La sal potasio de formilnitrilo XLV en agua se trata con amina XLVI y ácido acético, y la mezcla se calienta a 50-90°C durante 5-30 min. El aminonitrilo XLVII se recoge por filtración tras el enfriamiento, y luego se agita a temperatura ambiente con una base tal como etóxido de potasio etanólico durante 2-5 h y los componentes volátiles se separan. El residuo se diluye con agua y se extrae con un disolvente orgánico. Los extractos reunidos se secan con agentes tales como MgSO₄ y Na₂SO₄ y los componentes volátiles se separan. El producto (XLVIII) se puede trasladar sin purificación adicional o purificar por recristalización o cromatografía en gel de sílice.

Esquema XII

15

20

25

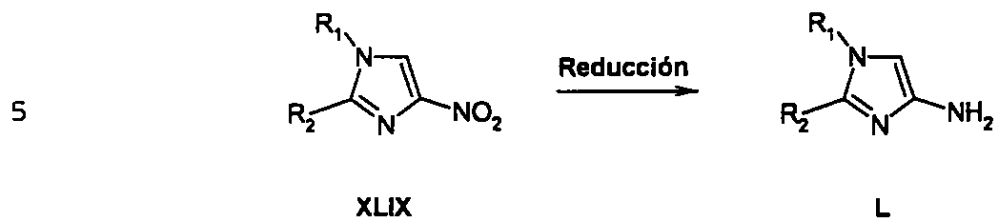


La preparación de 1,2-disustituido-4-aminoimidazoles (L) por reducción del correspondiente compuesto nitro (XLIX), por ejemplo con hierro en ácido acético o hidrogenación catalítica, se puede conseguir según se describe por Al-Shaar et al. (J. Chem. Soc. Perkin Trans, I, 1992, 2779) y se ilustra en el Esquema XIII.

35

~~440~~
430

Esquema XIII



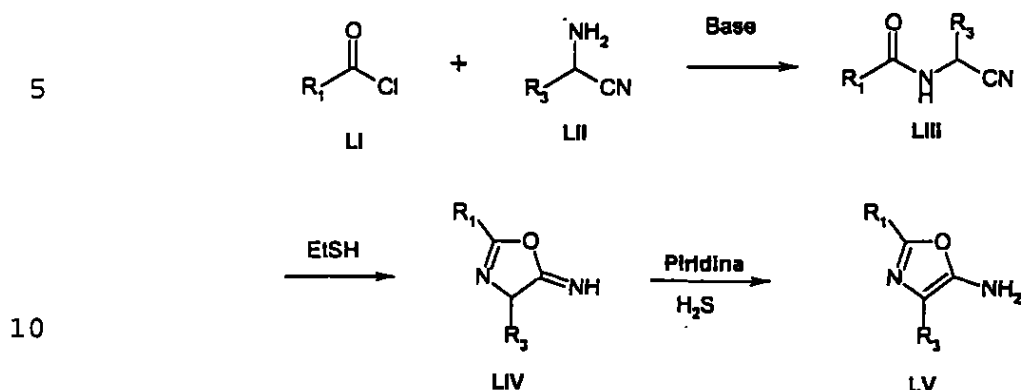
10 5-aminooxazoles 2,4-disustituidos (LV) se pueden
 preparar de una manera análoga al proceso descrito por
 Poupaert et al. (Synthesis, 1972, 622) e ilustrado en el
 Esquema XIV. Cloruro de ácido LI se añade a una mezcla fría
 de 2-aminonitrilo LII y una base tal como trietilamina en un
 15 disolvente no prótico tal como THF, benceno, tolueno o éter.
 La temperatura preferida es 0°C. La mezcla se agita durante
 12-24 h y se lava con agua. Los componentes volátiles se
 separan y el producto LIII se trata con etilmercaptano y
 cloruro de hidrógeno seco en cloruro de metileno seco durante
 20 5-30 min. El hidroccloruro de 5-amino-1,3-oxazol sólido (LIV)
 se recoge por filtración, se disuelve en piridina seca y la
 solución se satura con sulfuro de hidrógeno durante 4 h a
 0°C. La mezcla se diluye con un disolvente orgánico y se lava
 con agua y se seca. La separación de los componentes voláti-
 25 les proporciona el producto 5-amino-1,3-oxazol (LV) que se
 puede trasladar sin purificación adicional o se puede
 purificar por cromatografía en gel de sílice.

30

35

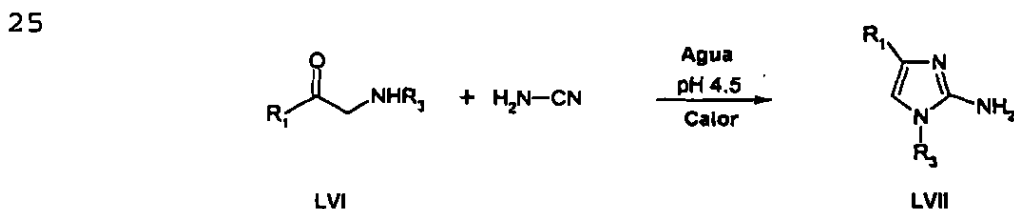
441
431

Esquema XIV



La síntesis de 1,4-disustituido-2-aminopirazoles se
 15 puede conseguir tal como se ilustra en el Esquema XV y se
 describe en Lancini et al., J. Het. Chem. 1966, 3, 152. A una
 mezcla de aminocetona sustituida (LVI) y cianamida en agua y
 ácido acético se añadió hidróxido de sodio acuoso hasta que
 se alcanzó un pH de 4,5. La mezcla se calienta a 50-90°C
 20 durante 1-5 h, se enfría y se basifica con hidróxido de
 amonio. El producto LVII se recoge por filtración y se seca.

Esquema XV



A continuación se describen métodos mediante los cuales
 se pueden preparar los compuestos intermedios III y IV
 (Esquema I). En el Método K (Esquema XVI), una bromoarilamina
 35 LVIII, que puede estar comercialmente disponible o se puede
 preparar fácilmente por un experto en la técnica, se hace

442
432

reaccionar con una cicloalquenona LVIX en presencia de un catalizador de un metal de transición, por ejemplo un catalizador de paladio(II) tal como cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II), en presencia de un quelante de bis(tri-
5 fenilfosfina), tal como 1,2-bis(difenilfosfino)etano (DPPE), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (DPPF) y 2,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPP), preferiblemente DPPP, y una base, preferiblemente bicarbonato de sodio, en un disolvente adecuado, preferiblemente DMF, a una temperatura de aproxi-
10 madamente 150°C para proporcionar LX. A continuación, LX se puede utilizar (como IV) en el Método B (Esquema I), o convertir en isocianato LXI por reacción con fosgeno o un equivalente de fosgeno en presencia de una base tal como bicarbonato de sodio, en un disolvente adecuado tal como
15 diclorometano, a una temperatura de aproximadamente 0°C, y se utiliza (como III) en el Método A. El producto LXII resultante se puede modificar adicionalmente por métodos conocidos por un experto en la técnica para obtener compuestos deseados de la fórmula I, según se describe en los Ejemplos de
20 síntesis que figuran más adelante.

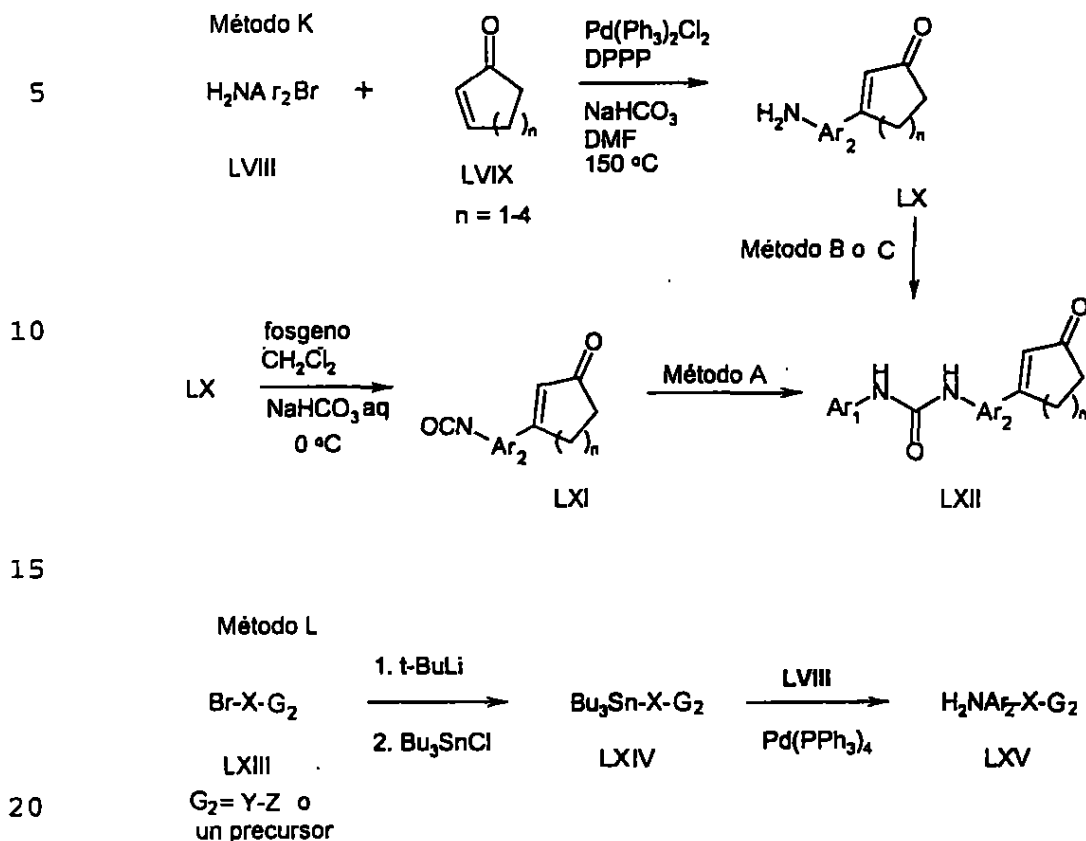
25

30

35

443
433

Esquema XVI



En el Método L, el bromuro LXIII se hace reaccionar con una base fuerte tal como t-butil-litio, en un disolvente adecuado tal como THF, con cloruro de tributilestaño a una temperatura de aproximadamente $-50^\circ C$ a $-100^\circ C$, de preferencia aproximadamente $-78^\circ C$, para dar LXIV. A continuación, LXIV se hace reaccionar con LVIII en un disolvente adecuado tal como THF ó 1,4-dioxano, en presencia de un catalizador de metal de transición, preferiblemente tretrakis(trifenilfosfina)pala-

25

dio(0), a una temperatura de aproximadamente $50^\circ C$ a $150^\circ C$, de preferencia aproximadamente $100^\circ C$ y en un tubo cerrado herméticamente, proporcionando LXV. A continuación, LXV se puede utilizar (como IV) en el Método B o C (Esquema I) o

30

convertir en el correspondiente isocianato según se describe en el Método K, y se utiliza (como III) en el Método A.

35

~~444~~
434

Métodos mediante los cuales Y y Z se pueden unir a X se ilustran en el Esquema XVII. Tal como se ilustra por el Método M, si se desea un producto en el que Y incluya un nitrógeno de amino unido a X, un X que contiene una cetona se
5 puede hacer reaccionar con Y-Z que contiene una amina primaria o secundaria terminal en condiciones de aminación reductoras. Por ejemplo, la cetona LXII se combina con una amina primaria o secundaria en un disolvente adecuado tal como THF. Se añade un ácido tal como ácido acético, seguido
10 de un agente reductor adecuado, preferiblemente cianoborohidruro de sodio o (triacetoxi)borohidruro de sodio para proporcionar el producto LXVI deseado.

El Método N ilustra un proceso para obtener un grupo metileno para Y y una amina primaria o secundaria para Z. Un
15 grupo X que porta un aldehído y un halógeno, preferiblemente bromo (LXVII), se puede hacer reaccionar con una amina primaria o secundaria en condiciones de aminación reductora según se describe en el Método M para proporcionar LXVIII. Este compuesto intermedio se puede entonces utilizar según se des-
20 cribe en el Método L.

25

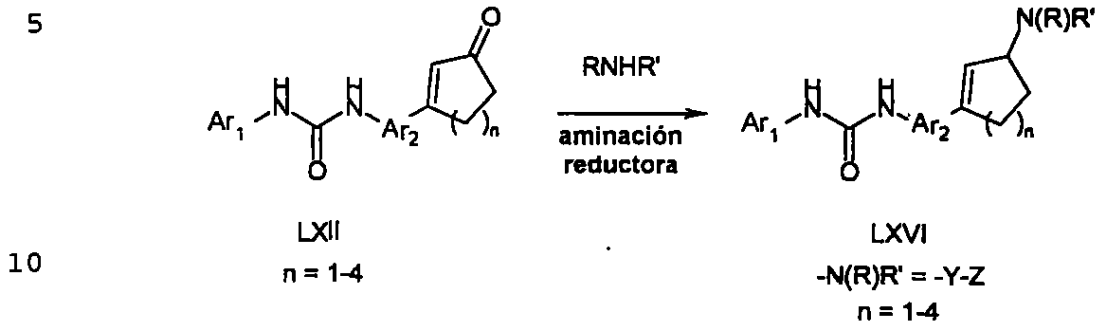
30

35

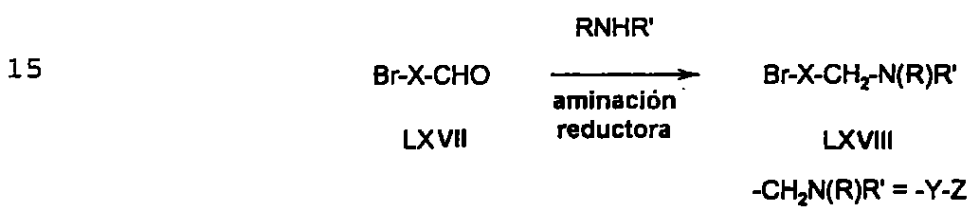
445
435

Esquema XVII

Método M



Método N



Como en los casos descritos anteriormente, la síntesis de compuestos intermedios adicionales correspondientes a III, IV y V se puede conseguir por métodos similares a los descritos en la bibliografía o conocidos por los expertos en la técnica.

METODOS DE USO TERAPEUTICO

Los compuestos de la invención bloquean de manera eficaz la producción de citoquinas inflamatorias a partir de células. La inhibición de la producción de citoquinas es un medio atractivo para prevenir y tratar una diversidad de trastornos asociados con una producción en exceso de citoquinas, por ejemplo enfermedades y estados patológicos que implican una inflamación. Así, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de estados de este tipo. Estos

abarcen enfermedades inflamatorias crónicas incluidas, pero no limitadas a osteoartritis, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, enfermedad de injerto frente a hospedante, lupus eritematoso sistémico y diabetes mellitus dependiente de insulina. Los compuestos de la invención también se pueden utilizar para tratar otros trastornos asociados con la actividad de niveles elevados de citoquinas proinflamatorias tales como respuestas a diversos agentes infecciosos y un cierto número de enfermedades de autoinmunidad tales como artritis reumatoide, síndrome del choque tóxico, diabetes y enfermedades inflamatorias del intestino no relacionadas con las anteriormente enumeradas se comentan en los Antecedentes de la invención.

Además, se espera que los compuestos de la invención, al ser inhibidores de la producción de citoquinas, bloqueen la expresión inducible de ciclooxigenasa (COX-2). La expresión de COX-2 ha demostrado ser incrementada por citoquinas, y se piensa que es la isoforma de la ciclooxigenasa responsable de la inflamación (M.K. O'Banion et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1992, 89, 4888). Por consiguiente, sería de esperar que los presentes nuevos compuestos exhibieran una eficacia contra los trastornos actualmente tratados con inhibidores de COX tales como las NSAIDs familiares. Estos trastornos incluyen el dolor agudo y crónico, así como síntomas de inflamación y enfermedad cardiovascular.

Tal como se comenta en los Antecedentes de la invención, IL-8 juega un papel en la afluencia de neutrófilos a sitios de inflamación o lesión. Por lo tanto, todavía en un aspecto adicional de la invención, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas predominantemente por neutrófilos tales como apoplejía e infarto de miocardio, solos o después de una terapia trombolítica, lesión térmica, síndrome del dolor respiratorio en adultos (ARDS), lesión múltiple de órganos secundaria al trauma, glomerulonefritis aguda, dermatosis con componentes

inflamatorios agudos, meningitis purulenta aguda u otros trastornos del sistema nervioso central, hemodiálisis, leucoferisis, síndromes asociados con la transfusión de granulocitos y enterocolitis necrotizante.

5 Para el uso terapéutico, los compuestos de la invención se pueden administrar en cualquier forma de dosificación convencional de cualquier manera convencional. Vías de administración incluyen, pero no se limitan a intravenosa, intramuscular, subcutánea, intrasínovial, por infusión,
10 sublingual, transdermal, oral, tópica o por inhalación. Los modos de administración preferidos son oral e intravenoso.

 Los compuestos de esta invención se pueden administrar solos o en combinación con coadyuvantes que refuerzan la estabilidad de los inhibidores, facilitan la administración
15 de composiciones farmacéuticas que los contienen en determinadas realizaciones, proporcionan una disolución o dispersión incrementada, aumentan la actividad inhibidora, proporcionan una terapia adyuvante, y similares, incluidos otros ingredientes activos. Ventajosamente, terapias de combinación de
20 este tipo utilizan dosificaciones menores de los productos terapéuticos convencionales, evitando así una posible toxicidad y efectos secundarios adversos que se producen cuando esos agentes se utilizan como monoterapias. Los compuestos de la invención se pueden combinar físicamente con
25 los productos terapéuticos convencionales u otros adyuvantes en una sola composición farmacéutica. Ventajosamente, los compuestos se pueden administrar entonces juntos en una sola forma de dosificación. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden combinaciones de compues-
30 tos de este tipo contienen al menos aproximadamente 5%, pero más preferiblemente al menos aproximadamente 20% de un compuesto de la fórmula (I) (p/p), o una combinación de los mismos. El porcentaje (p/p) óptimo de un compuesto de la fórmula (I) puede variar y está dentro de la previsión de los
35 expertos en la técnica. Alternativamente, los compuestos se pueden administrar por separado (ya sea en serie o en parale-

448
438

lo). La dosificación separada permite una mayor flexibilidad en el regimen de dosificación.

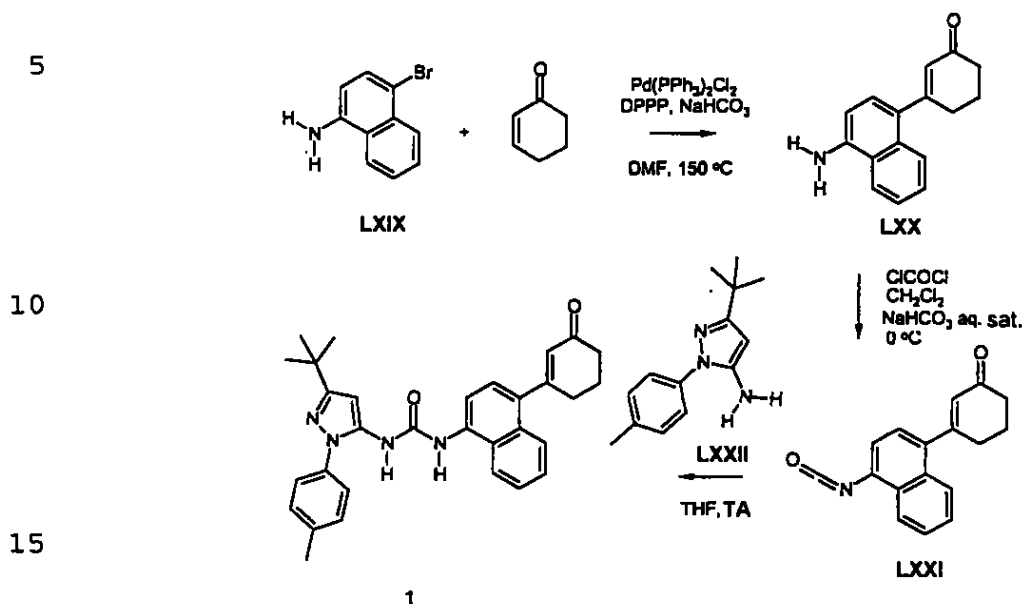
Tal como se ha mencionado antes, formas de dosificación de los compuestos de esta invención incluyen vehículos y coadyuvantes farmacéuticamente aceptables conocidos por los expertos ordinarios en la técnica. Estos vehículos y coadyuvantes incluyen, por ejemplo, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, sustancias tampón, agua, sales o electrólitos o sustancias basadas en celulosa. Formas de dosificación preferidas incluyen comprimido, cápsula, caplet, líquido, solución, suspensión, emulsión, pastillas, jarabe, polvo reconstituible, gránulo, supositorio y parche transdermal. Métodos para preparar formas de dosificación de este tipo son conocidos (véase, por ejemplo, H.C. Ansel y N.G. Popovich, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 5^o ed., Lea y Febiger (1990)). Los niveles y requisitos de dosificación son bien reconocidos en la técnica y se pueden seleccionar por los expertos ordinarios en la técnica a partir de métodos y técnicas disponibles, adecuados para un paciente particular. En algunas realizaciones, los niveles de dosificación oscilan de aproximadamente 1-1000 mg/dosis para un paciente de 70 kg. A pesar de que puede ser suficiente una dosis por día, se pueden administrar hasta 5 dosis por día. Para dosis orales, se pueden requerir hasta 2000 mg/día. Como apreciará el experto en la técnica, se pueden requerir dosis inferiores o superiores dependiendo de factores particulares. Por ejemplo, los regímenes de dosificación y tratamiento específicos dependerán de factores tales como el perfil de salud general del paciente, la gravedad y el curso del trastorno o disposición del paciente a los mismos y el juicio del médico que los esté tratando.

EJEMPLOS DE SÍNTESIS

35

EJEMPLO 1

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-ciclohexenon-3-il)naftalen-1-il]urea:



Tal como se esboza en el Método K, un tubo cerrado
 20 herméticamente de 350 ml se cargó, bajo una atmósfera inerte,
 con 4-bromo-1-naftilamina (LXIX) (1,97 g; 8,9 mmol; 1
 equiv.), 2-ciclohexenona (1,65 g; 17,2 mmol; 1,9 equiv.),
 polvo de bicarbonato de sodio (2,17 g; 25,8 mmol; 2,9
 equiv.), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (177 mg; 0,43 mmol;
 25 0,05 equiv.), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (302
 mg; 0,43 mmol; 0,05 equiv.) y DMF (desgasificada, 100 ml). La
 mezcla se calentó a 150°C durante 8 h. Después de volver a
 enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó
 con 100 ml de EtOAc y se filtró a través de tierra de
 30 diatomeas. A continuación, la solución se transfirió a un
 embudo de separación y se lavó con agua (100 ml) y salmuera
 saturada (100 ml). Después de secar con MgSO₄, los componen-
 tes volátiles se separaron en vacío. Después, el producto se
 purificó por cromatografía en columna utilizando EtOAc (al 10
 35 a 50%) en hexanos como eluyente para proporcionar 1,3 g de
 material que se recrystalizó en EtOAc/hexanos caliente para

450
440

proporcionar 800 mg de LXX (3,4 mmol; rendimiento de 38%) en forma de un sólido pardo oscuro.

LXX (100 mg; 0,42 mmol; 1 equiv.) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml) y se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a 0°C durante 15 min. A continuación, se detuvo la agitación y se añadió de una vez fosgeno (~ 2,0 M en tolueno; Fluka; 0,63 ml; 1,26 mmol; 3,0 equiv.) a través de una jeringa a la capa orgánica. La agitación se reanudó de inmediato y se continuó a 0°C durante 20 min. A continuación, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con cloruro de metileno (1 x 25 ml). Los componentes orgánicos reunidos se secaron (Na₂SO₄), filtraron y ¾ del disolvente se separó en vacío. Esta solución de isocianato LXXI se diluyó inmediatamente a continuación con THF anhidro (8 ml) y se trató con LXXII a la temperatura ambiente (Método A). La mezcla se dejó agitando bajo nitrógeno durante una noche, y luego se añadió MeOH (2 ml) y los componentes volátiles se separaron en vacío. El compuesto del título 1 se obtuvo así en forma de una espuma naranja/roja (200 mg; 0,41 mmol; 74%). Esta se recrystalizó durante una noche en EtOAc dos veces para proporcionar 49 mg de cristales amarillos (p.f.: 168-170°C).

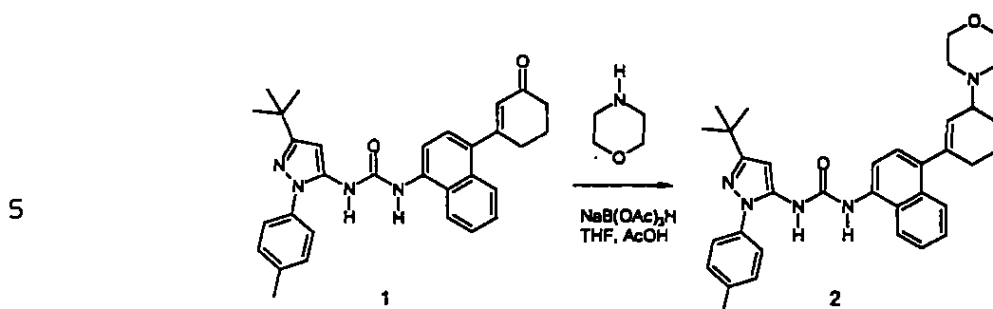
EJEMPLO 2

1- [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il] -3-{4-[3-(morfolin-4-il)ciclohexen-1-il]naftalen-1-il}urea:

30

35

451
441



Tal como se describe en el Método M, el producto del
10 Ejemplo 1 (1) (93 mg; 0,19 mmol; 1 equiv.) y morfolina (30
μl; 0,34 mmol; 1,8 equiv.) se disolvieron en 1,0 ml de THF
anhidro y se trataron con ácido acético (16 μl; 0,28 mmol;
1,5 equiv.) y (triacetoxi)borohidruro de sodio (80 mg; 0,39
mmol; 2 equiv.). La reacción se agitó a la temperatura
15 ambiente durante 2 días, luego se añadió solución de NaOH
acuosa al 5% (3 ml) y la reacción se extrajo luego con EtOAc
(3 x 3 ml). Los componentes orgánicos reunidos se lavaron una
vez con agua, luego con salmuera, se secaron (Na₂SO₄),
filtraron y los disolventes se separaron en vacío. La
20 cromatografía en columna utilizando EtOAc/hexanos como
eluyente proporcionó 64 mg de una espuma de color canela
(0,11 mmol; 60%). Esta se cromatografió por segunda vez con
MeOH al 5% en cloruro de metileno para proporcionar el
compuesto del título 2 en forma de una espuma púrpura clara
25 (50 mg).

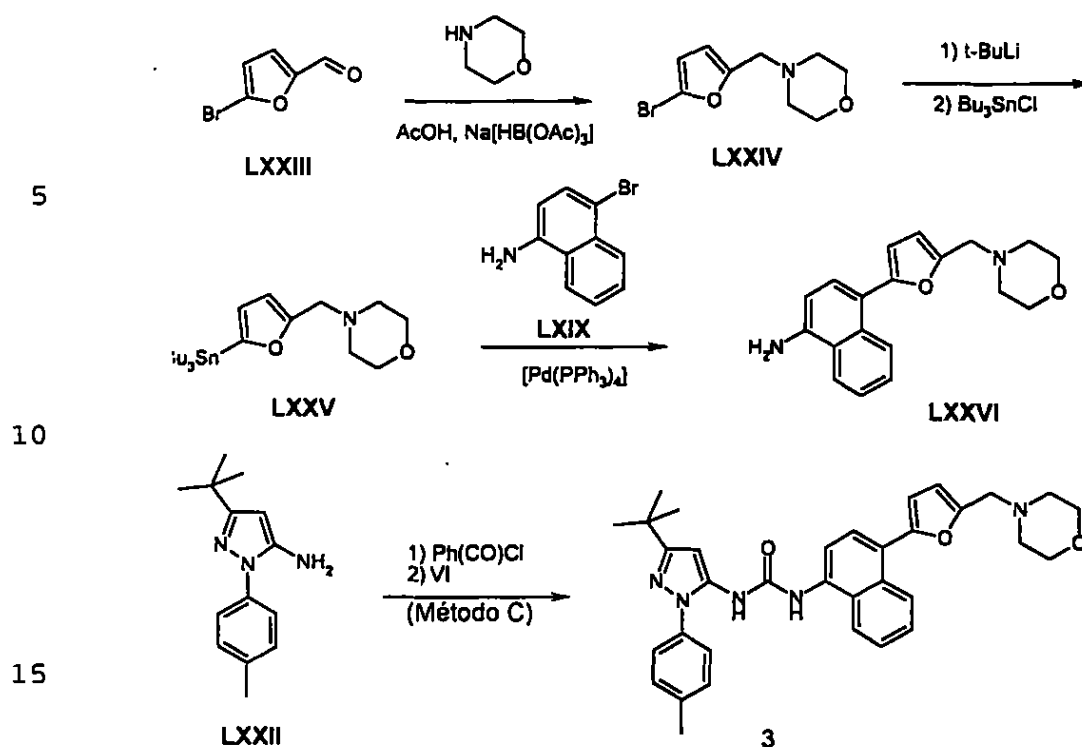
EJEMPLO 3

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[5-(morfolin-
-4-ilmetil)fur-2-il]naftalen-1-il}urea:

30

35

452
442



Tal como se describe en el Método N, a una mezcla de 5-bromo-2-furaldehído (LXXIII) (1,76 g) y morfolina (1,00 ml) en 40 ml de THF anhidro a la temperatura ambiente se añadió ácido acético (0,60 ml), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (3,28 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 h y luego se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml). Después de agitar vigorosamente durante 5 min, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), filtraron y evaporaron hasta sequedad. La purificación del residuo mediante cromatografía de resolución rápida proporcionó 2,09 g (8,49 mmol, rendimiento del 84%) de LXXIV.

Tal como se ilustra por el Método L, LXXIV (0,678 g, 2,76 mmol) se disolvió en 10 ml de THF anhidro bajo una atmósfera de gas inerte, y la solución se enfrió a -78°C . Se añadió gota a gota t-butil-litio (4,0 ml de una solución 1,7

453
443

M en pentano), y la solución se agitó a -78°C durante 30 min. Se añadió cloruro de tributilestaño (0,60 ml, 0,72 g, 2,2 mmol), y la solución se agitó durante otros 30 min a -78°C . Se añadió tampón a pH 7 ($\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ sat.) (10 ml), y la
5 mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), filtraron y evaporaron hasta sequedad. La purificación del residuo por cromatografía de resolución rápida
10 proporcionó 0,526 g (1,15 mmol, rendimiento del 42%) de LXXV.

Tal como se esboza en el Método L, LXXV (0,399 g, 0,874 mmol) y LXIX (0,200 g, 0,901 mmol) se disolvieron en 10 ml de 1,4-dioxano anhidro en un tubo que se podía cerrar herméticamente, bajo una atmósfera de gas inerte. La solución se
15 desgasificó y se purgó con nitrógeno (2 veces). Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,057 g, 0,049 mmol), y la solución se desgasificó y se purgó con nitrógeno de nuevo (2 veces). El tubo se cerró herméticamente y se calentó hasta 100°C durante 24 h. Después de enfriar hasta la temperatura
20 ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se añadió solución acuosa saturada de carbonato de potasio (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a la temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre Celite y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas
25 orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), filtraron y evaporaron hasta sequedad. La purificación del residuo por cromatografía de resolución rápida proporcionó 0,314 g de un aceite amarillo que contenía LXXVI junto con bromuro de tributilestaño. Esta mezcla se utilizó
30 para la siguiente etapa sin purificación adicional.

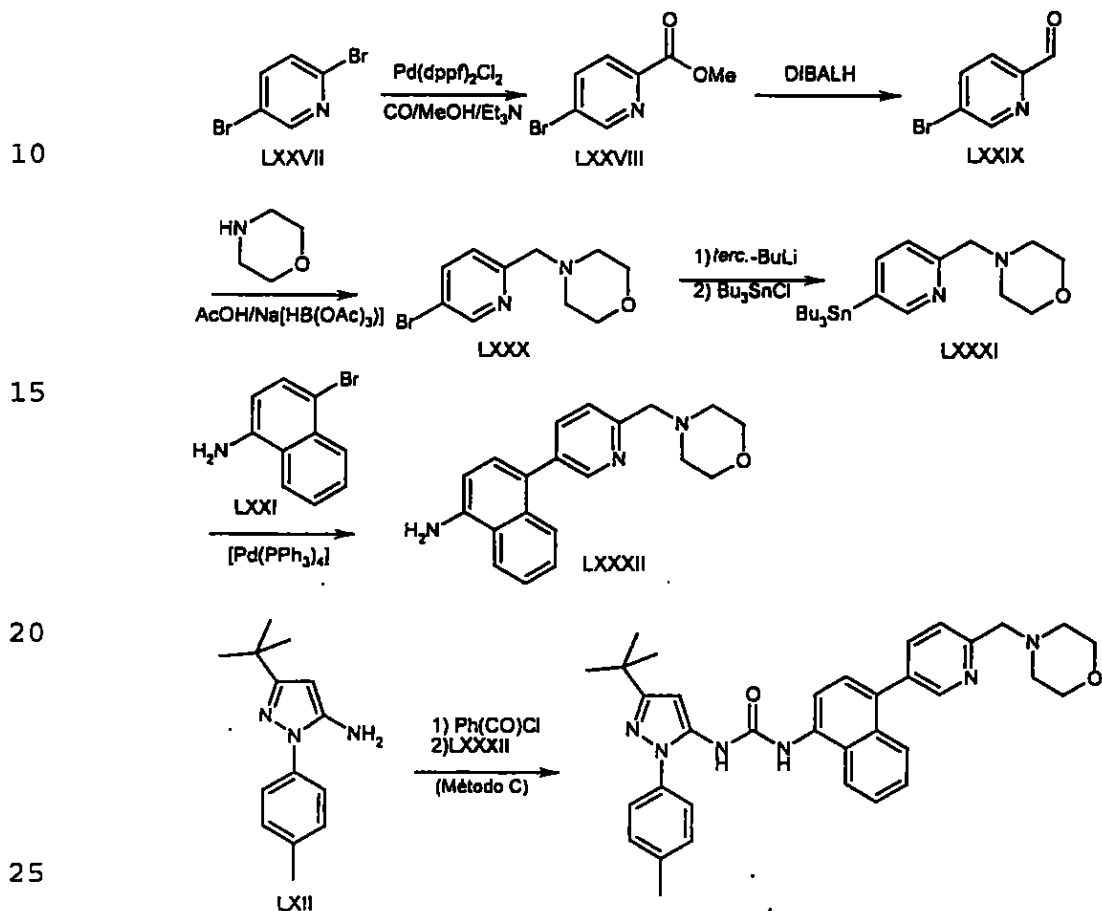
LXXVI (0,283 g, 0,917 mmol) se hizo reaccionar con el fenilcarbamato de LXXII (0,395 g, 1,13 mmol) de acuerdo con el Método C. El producto se purificó por cromatografía de resolución rápida para dar el compuesto del título 3 en forma
35 de un sólido amarillo (0,338 g, 0,600 mmol, rendimiento del 65%) que se purificó adicionalmente por recristalización para

454
444

dar 0,131 g de compuesto puro (p.f. 144-146°C).

EJEMPLO 4

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[6-(morfolin-
5 -4-ilmetil)piridin-3-il]naftalen-1-il}urea:



Según se describe por R.J. Chambers y A. Marfat,
30 (Synthetic Communications, 1997, 27, 515) una mezcla de 2,5-
-dibromopiridina (LXXVII) (9,90 g, 41,78 mmol), Pd(dppf)Cl₂
(1,51 g, 1,85 mmol), MeOH anhidro (40 ml), DMF anhidra (40
ml) y trietilamina anhidra (12 ml) se purgó en un aparato
Parr con una corriente de monóxido de carbono durante 10 min
35 y luego se agitó bajo una presión de 5,6 kg/cm² de monóxido
de carbono a 50°C durante 4 h. La mezcla se diluyó con

455
445

acetato de etilo (600 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (1 x 100 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40% en hexanos) para dar LXXVIII en forma de un sólido naranja pálido (3,733 g, 17,28 mmol, 41%).

A una solución del compuesto LXXVIII (165,9 mg, 0,7679 mmol) en THF anhidro (10 ml) a -78°C se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M en THF) (2,0 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 2 h, luego se añadió solución de carbonato de potasio saturada (0,6 ml), la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante otros 30 min. Se añadió sulfato de sodio, y la mezcla se agitó durante 10 min. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20% en hexanos) para dar el aldehído LXXIX en forma de un sólido blanco (80 mg, 0,43 mmol, 56%).

A una solución de LXXIX (367,7 mg, 2,0 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (10 ml) se añadió morfolina (0,20 ml, 0,20 g, 2,3 mmol), seguido de ácido acético glacial (0,12 ml, 0,13 g, 2,1 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (625 mg, 2,95 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante otros 30 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio), filtraron y evaporaron hasta sequedad. La cromatografía de resolución rápida (triethylamina al 1% en acetato de etilo) del residuo dió LXXX en forma de un aceite amarillo pálido (460,8 mg, 1,79 mmol, 91%).

A una solución de terc-butil-litio (1,42 M en pentano) (2,80 ml, 3,98 mmol) en THF anhidro (20 ml) a -78°C se añadió gota a gota una solución de LXXX (460,8 mg, 1,792 mmol) en

THF anhidro (10 ml) y la mezcla se agitó a -78°C durante 10 min. Se añadió cloruro de tributilestaño (0,49 ml, 0,59 g, 1,8 mmol), y la mezcla se agitó durante otros 15 min a -78°C . Se añadió tampón a pH 7 ($\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ sat.) (10 ml), y la
5 mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio), filtraron y evaporaron hasta sequedad. La purificación por cromatografía de resolución
10 rápida (acetato de etilo) del residuo dió LXXXI en forma de un aceite incoloro (548,8 mg 1,17 mmol, 65%).

Una solución desgasificada de LXXXI (302 mg, 0,646 mmol), LXIX (177 mg, 0,797 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (55 mg, 0,48 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (10 ml) se calentó hasta 100°C
15 en un tubo cerrado herméticamente durante 16 h. El precipitado negro se separó por filtración y el tubo se lavó con acetato de etilo. Los filtrados reunidos se agitaron con solución de fluoruro de potasio (al 40%) (10 ml) durante 30 min. Se añadieron agua y salmuera, las capas se separaron y
20 la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio), filtraron y evaporaron hasta sequedad. La cromatografía de resolución rápida (5% de metanol y 1% de trietilamina en acetato de etilo) del residuo
25 dió LXXXII en forma de un sólido pardo claro (157,6 mg, 0,49 mmol, 76%).

LXXXII y el fenilcarbamato de LXII se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método C. La purificación por cromatografía de resolución rápida utilizando 5% de metanol y 1% de
30 trietilamina en acetato de etilo como eluyente, seguido de recristalización en acetato de etilo/hexanos, dió el compuesto del título 4 en forma de un sólido blanco (p.f. $169-170^{\circ}\text{C}$).

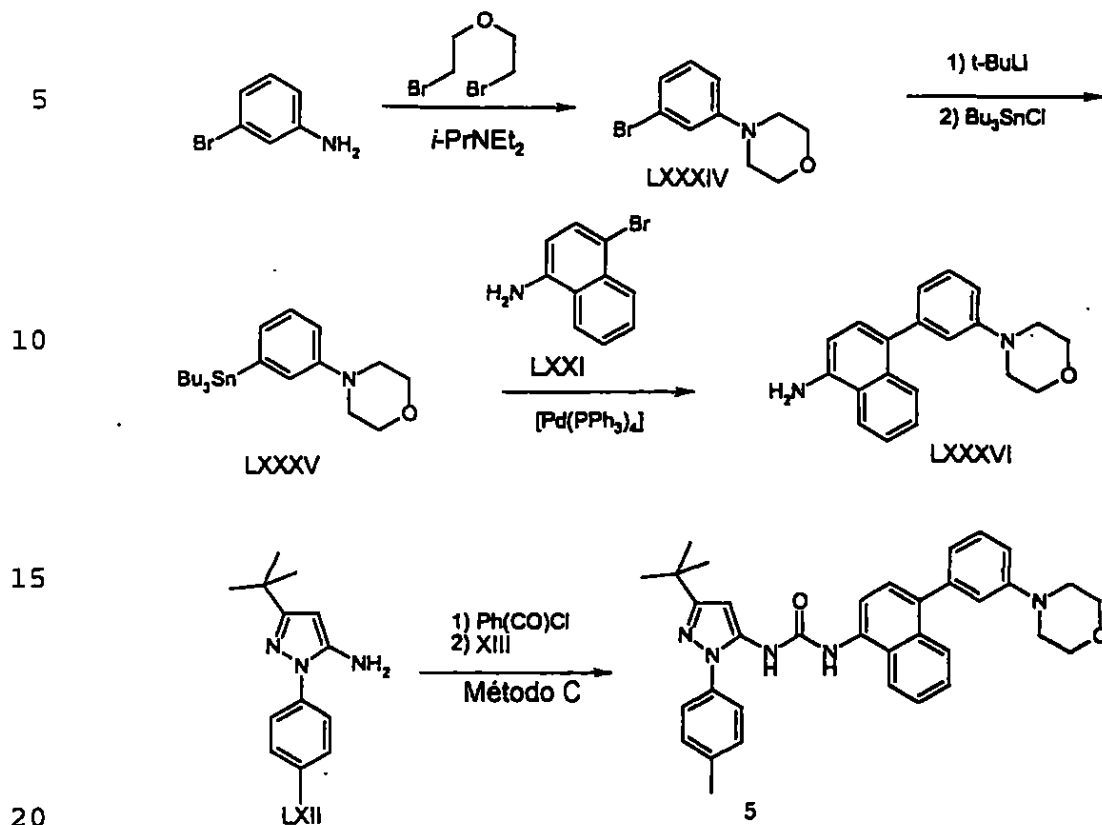
35

EJEMPLO 5

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[3-(morfolin-

457
447

-4-il)fenil]naftalen-1-il}urea:



3-bromoanilina (3,0 ml, 4,7 g, 28 mmol), 2-bromoetiléter (4,2 ml, 7,7 g, 33 mmol) y diisopropiletilamina (15 ml, 11 g, 86 mmol) se disolvieron en DMF anhidra (20 ml) bajo una atmósfera de gas inerte y se calentaron hasta 100°C durante 6 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), filtraron y evaporaron hasta sequedad. La purificación del residuo mediante cromatografía de resolución rápida proporcionó 2,9 g (12 mmol, rendimiento del 43%) de LXXXIV.

LXXXIV (1,73 g, 7,13 mmol) se disolvió en THF anhidro (30 ml) y se enfrió hasta -78°C. Se añadió gota a gota t-butil-litio (10,0 ml de una solución 1,7 M en pentano) y la

solución se agitó a -78°C durante 30 min. Se añadió cloruro de tributilestano (1,90 ml, 2,28 g, 7,00 mmol), y la solución se agitó durante otros 45 min a -78°C . Se añadió tampón a pH 7 ($\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ sat.) (10 ml) y la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), filtraron y evaporaron hasta sequedad. La purificación del residuo por cromatografía de resolución rápida proporcionó 2,28 g (5,36 mmol, rendimiento del 77%) de LXXXV.

LXXXV (1,49 g, 3,51 mmol) y LXIX (0,69 g, 3,11 mmol) se disolvieron en 20 ml de 1,4-dioxano anhidro en un tubo susceptible de ser cerrado herméticamente, bajo una atmósfera de gas inerte. La solución se desgasificó y se purgó con nitrógeno (2 veces). Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paldio(0) (0,21 g, 0,18 mmol) y la solución se desgasificó y se purgó con nitrógeno de nuevo (2 veces). El tubo se cerró herméticamente y se calentó hasta 100°C durante 17 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se añadió solución saturada acuosa de carbonato de potasio (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a la temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre Celite y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), filtraron y evaporaron hasta sequedad. La purificación del residuo por cromatografía de resolución rápida proporcionó 0,363 g (1,19 mmol, 38%) de LXXXVI.

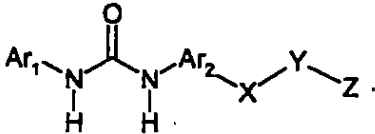
LXXXVI (0,360 g, 1,18 mmol) se hizo reaccionar con el fenilcarbamato de LXII (0,69 g, 1,97 mmol) de acuerdo con el Método C. El producto se purificó por cromatografía de resolución rápida para dar un sólido incoloro (0,433 g, 0,77 mmol, rendimiento del 66%) que se purificó adicionalmente mediante recristalización en acetato de etilo-hexanos para dar 0,344 g del compuesto del título 5 (p.f. $188-190^{\circ}\text{C}$).

La Tabla 1 ilustra compuestos adicionales de la inven-

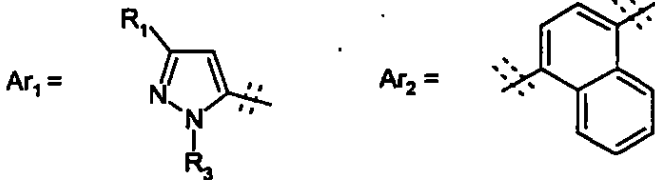
ción que se prepararon por métodos análogos a los descritos anteriormente.

5

TABLA 1



10



15

20

Ej. No.	R ₁	R ₃	X ^a	Y ^b	Z ^c	p.f. °C
6	<i>i</i> -Bu	4-MePh	fenilo	4-CH ₂	4-morfolinilo	146-148
7	<i>i</i> -Bu	4-MePh	fenilo	3-CH ₂	4-morfolinilo	120-122
8	<i>i</i> -Bu	4-MePh	fenilo	enlace	4 ^d -(4-morfolinilo)	>230
9	<i>i</i> -Bu	4-MePh	fenilo	4-CH ₂	4-morfolinilo	183-186
10	<i>i</i> -Bu	4-MePh	fenilo	4-CH ₂	NMe ₂	108-114
11	<i>i</i> -Bu	4-MePh	2-piridilo	5-CH ₂	4-morfolinilo	espuma
12	<i>i</i> -Bu	4-MePh	1-cicloheptenilo	enlace	3 ^d -(4-morfolinilo)	133-135
13	<i>i</i> -Bu	6-Me-3-piridilo	3-piridilo	6-(CH ₂)	4-morfolinilo	162-165
14	<i>i</i> -Bu	Me	3-piridilo	6-(CH ₂)	4-morfolinilo	espuma
15	<i>i</i> -Bu	6-Me-3-piridilo	1-ciclohexenilo	3-[NH-(CH ₂) ₂]	4-morfolinilo	

30

^a el número se refiere a la posición en X que está unida al anillo de naftaleno (Ar₂). ^b el número se refiere a la posición en X a la que está unido Y. ^c el número se refiere a la posición en Z que está unida a Y (o a X si Y es un enlace). ^d se refiere a la posición en X a la que está unido Z.

35

~~400~~
450

EVALUACIÓN DE PROPIEDADES BIOLÓGICAS

Inhibición de la producción de TNF en células THP

5 La inhibición de la producción de citoquinas se puede observar midiendo la inhibición de TNF α en células THP estimuladas con lipopolisacáridos. Todas las células y los reactivos se diluyeron en RPMI 1640 con rojo de fenol y L-glutamina, suplementado con L-glutamina adicional (total: 4
10 mM), penicilina y estreptomicina (50 unidades/ml en cada caso) y suero de bovino fetal (SBF, 3%) (GIBCO, todas concentraciones finales). El ensayo se efectuó en condiciones estériles; sólo la preparación del compuesto de ensayo era no estéril. Se prepararon soluciones originales iniciales en DMSO seguido
15 de dilución en RPMI 1640 2 veces mayor que la concentración de ensayo final deseada. Células THP.1 confluentes (2×10^6 células/ml, concentración final; American Type Culture Company, Rockville, MD) se añadieron a placas de cultivo de fondo redondo de polipropileno de 96 pocillos (Costar 3790;
20 estériles) que contenían 125 μ l de compuesto de ensayo (2 veces concentrado) o vehículo DMSO (testigos, ensayos en blanco). La concentración de DMSO no excedía del 0,2% final. La mezcla de células se dejó incubar durante 30 min, 37°C, 5% de CO₂, antes de la estimulación con lipopolisacárido (LPS; 1
25 μ g/ml final; Siga L-2630 del serotipo 0111.B4 de E. coli; almacenada como 1 mg/ml de material en H₂O destilada y rastreada en cuanto a endotoxina a -80°C). Las células en blanco (no estimuladas) recibieron vehículo H₂O; el volumen de incubación final era 250 μ l. La incubación durante una
30 noche (18-24 h) prosiguió tal como se describe antes. El ensayo se terminó centrifugando las placas durante 5 min a la temperatura ambiente, a 1600 rpm (400 x g); los materiales sobrenadantes se transfirieron a placas de 96 pocillos limpias y se almacenaron a -80°C hasta que se analizaron en
35 cuanto a TNF α humano mediante un estuche de ensayo ELISA comercialmente disponible (Biosource #KHC3015, Camarillo,

461
451

CA). Los datos se analizaron mediante regresión no lineal (ecuación de Hill) para generar una curva de dosis-respuesta utilizando el sistema de programa SAS (SAS Institute, Inc., Cary, NC). El valor CI_{50} calculado es la concentración del compuesto de ensayo que provocó una disminución del 50% en la producción máxima de $TNF\alpha$.

Se evaluaron compuestos preferidos incluidos los de los Ejemplos de síntesis anteriores, y en este ensayo tenían una $CI_{50} > 10 \mu M$.

10

Inhibición de otras citoquinas

Por métodos similares utilizando células monocíticas de la sangre periférica, estímulos apropiados y estuches de ensayo ELISA comercialmente disponibles, para una citoquina particular, se puede demostrar la inhibición de $IL-1\beta$, GM-CSF, IL-6 e IL-8.

20

25

30

35

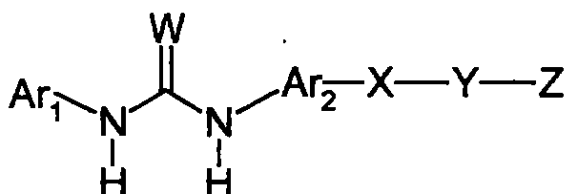
462
452

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula (I):

5

10



(I)

15 en donde:

Ar₁ se selecciona del grupo que consiste en:

20 pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol,
furano y tiofeno;

en donde Ar₁ puede estar sustituido con uno o más de R₁, R₂ o R₃;

Ar₂ es:

25

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

30

X es:

a) un cicloalquilo o cicloalquenilo C₅₋₈ opcionalmente
sustituido con 0-2 grupos oxo ó 0-3 cadenas de alquilo
35 C₁₋₄ ramificado o no ramificado, alcoxi C₁₋₄ o alquil C₁₋₄-
-amino;

- b) fenilo, furano, tiofeno, pirrol, imidazolilo, piridina, pirimidina, piridinona, dihidropiridinona, maleimida, dihidromaleimida, piperidina, piperazina o pirazina, estando cada uno opcionalmente sustituido, independientemente, con 0-3 alquilos C_{1-4} ramificados o no ramificados, alcoxis C_{1-4} , hidroxis, cianos, mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, alquil C_{1-6} -S(O)_q o halógenos;

Y es:

10

un enlace o una cadena de carbonos C_{1-4} saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, opcionalmente halogenada parcial o totalmente, en donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por O, NH, S(O), S(O)₂ o S, y en donde

15 Y está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con 0-2 grupos oxo y uno o más alquilos C_{1-4} ramificados o no ramificados que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

20

Z es:

- a) fenilo, piridina, pirimidina, piridazina, imidazol, furano, tiofeno, pirano, que están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos que consisten en
- 25 halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxi, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, alquil C_{1-6} -S(O)_m, CN, CONH₂, COOH y fenilamino, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos que consisten en halógeno, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ;
- 30 b) tetrahidropirano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxolanona, 1,3-dioxanona, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-sulfóxido, piperidina, piperidinona, piperazina, tetrahidropirimidona, ciclohexanona, ciclohexanol, sulfuro de pentametileno, pentametileno-
- 35 -sulfóxido, pentametileno-sulfona, sulfuro de tetrametileno, tetrametileno-sulfóxido o tetrametileno-sulfona,

~~454~~
454

- que están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos que consisten en ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-3} , 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} ;
- 5 c) alcoxi C_{1-6} , amina secundaria o terciaria, en donde el nitrógeno del amino está unido covalentemente a grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-5} -alquilo, piridinil-alquilo C_{1-3} , imidazolil-
- 10 -alquilo C_{1-3} , tetrahidrofuranil-alquilo C_{1-3} , fenilamino, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxilo o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, alquil C_{1-6} -S(O)₂ y fenil-
- 15 -S(O)₂, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxilo o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos;

R_1 es:

- (a) alquilo C_{3-10} ramificado o no ramificado, opcionalmente
- 20 parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos fenilo, naftilo o heterocíclicos seleccionados del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e
- 25 isotiazolilo; estando cada uno de tales fenilo, naftilo o heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, y estando sustituido con 0 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en
- 30 halógeno, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{5-8} , hidroxilo, ciano, alquiloxi C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$ y dialquil(C_{1-3})aminocarbonilo;
- (b) cicloalquilo C_{3-7} , seleccionado del grupo que consiste en
- 35 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y

- bicicloheptanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} , o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados por grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, S, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ y NH;
- 5
- (c) alquenilo C_{3-10} ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-5} ramificado o no ramificado, fenilo, naftilo o heterocíclicos, seleccionándose independientemente cada uno de tales grupos heterocíclicos del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, y estando cada uno de tales grupos fenilo, naftilo o heterocíclicos sustituidos con 0 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, hidroxilo, ciano, alcoxi C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$ y mono- o di-
- 10
- 15
- 20
- 25
- alquil(C_{1-3})aminocarbonilo;
- (d) un cicloalquenilo C_{5-7} , seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo, en donde el grupo cicloalquenilo de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;
- 30
- (e) ciano; o
- (f) alcoxi C_{1-6} -carbonilo ramificado o no ramificado, alquil C_{1-6} -aminocarbonilo ramificado o no ramificado, alquil C_{1-6} -carbonilamino-alquilo C_{1-3} ramificado o no ramificado;
- 35

456
456

R₂ es:

un alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, acetilo, aroílo, alcoxi C₁₋₄ ramificado o no ramificado, que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, metoxicarbonilo o fenilsulfonilo;

R₃ es:

10

a) un grupo fenilo, naftilo o heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, tetrahidrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzpirazolilo, benzotiofuranilo, cinolinilo, pteridinilo, ftalazinilo, naftipiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, purinilo e indazolilo, en donde el grupo fenilo, naftilo o heterocíclico de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados del grupo que consiste en fenilo, naftilo, heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente, alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, fenil-alquilo C₁₋₅, naftil-alquilo C₁₋₅, halo, hidroxilo, ciano, alquiloxi C₁₋₃, que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heterariloxi, en donde el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente, nitro, amino, mono- o di-alquil (C₁₋₃)-amino, fenilamino, naftilamino, heterociclicilamino, en donde el resto heterociclicilo se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente, NH₂C(O), un mono- o di-

15

20

25

30

35

467
497

- alquil (C_{1-3})aminocarbonilo, alquil C_{1-5} -C(O)-alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-5} , mono- o di-alquil (C_{1-3})amino-alquilo C_{1-5} , amino-S(O)₂, di-alquil(C_{1-3})amino-S(O)₂, R_4 -alquilo C_{1-5} , R_5 -alcoxi C_{1-5} , R_6 -C(O)-alquilo C_{1-5} y R_7 -alquil C_{1-5} (R_8)N, carboxi-mono- o di-alquil (C_{1-5})amino;
- 5 b) un arilo condensado seleccionado del grupo que consiste en benzociclobutanilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo o un heterociclilo condensado seleccionado
- 10 del grupo que consiste en ciclopentenopiridina, ciclohexanopiridina, ciclopentanopirimidina, ciclohexanopirimidina, ciclopentanopirazina, ciclohexanopirazina, ciclopentanopiridazina, ciclohexanopiridazina, ciclopentanoquinolina, ciclohexanoquinolina, ciclopentanoisoquinolina,
- 15 ciclohexanoisoquinolina, ciclopentanoindol, ciclohexanoindol, ciclopentanobencimidazol, ciclohexanobencimidazol, ciclopentanobenzoxazol, ciclohexanobenzoxazol, ciclopentanoimidazol, ciclohexanoimidazol, ciclopentantiofeno y ciclohexantiofeno; en donde el anillo de
- 20 arilo condensado o el anillo de heterociclilo condensado está sustituido con 0 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en fenilo, naftilo y heterociclilo, seleccionado del grupo que consiste en
- 25 piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado que está opcionalmente total o parcialmente
- halogenado, halo, ciano, alquiloxi C_{1-3} , que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi,
- 30 naftiloxi, heterocicliloxi, en donde el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito antes aquí, nitro, amino, mono- o di-alquil (C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heterociclilamino, en donde el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito aquí
- 35 anteriormente, $NH_2C(O)$, un mono- o di-alquil (C_{1-3})aminocarbonilo, alquil C_{1-4} -OC(O), alquil C_{1-5} -C(O)-alquil C_{1-4}

ramificado o no ramificado, un amino-alquilo C_{1-5} , mono-
o di-alquil (C_{1-3})aminoalquilo-alquilo C_{1-5} , R_9 -alquilo
 C_{1-5} , R_{10} -alcoxi C_{1-5} , R_{11} -C(O)-alquilo C_{1-5} y R_{12} -alquil
 $C_{1-5}(R_{13})N$;

- 5 c) cicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en
ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclo-
pentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, en donde
el cicloalquilo puede estar opcionalmente parcial o
totalmente halogenado y puede estar opcionalmente susti-
10 tuido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;
- d) cicloalqueno C_{5-7} seleccionado del grupo que consiste
en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo,
cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y
bicicloheptenilo, en donde el grupo cicloalqueno de
15 este tipo está opcionalmente sustituido con uno a tres
grupos alquilo C_{1-3} ;
- e) acetilo, aroilo, alcoxycarbonilalquilo o fenilsulfonilo;
o
- f) alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, que puede estar
20 opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
o R_1 y R_2 , considerados juntos, pueden formar opcionalmente
un anillo de fenilo o piridinilo condensado;
cada uno de R_8 y R_{13} se selecciona independientemente del
grupo que consiste en:
- 25 hidrógeno y alquilo C_{1-4} ramificado o no ramificado, que puede
estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
cada uno de R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} se seleccio-
nan independientemente del grupo que consiste en
morfolina, piperidina, piperazina, imidazol y tetrazol;
- 30 m es 0, 1 ó 2;
q es 0, 1 ó 2;
r es 0, 1 ó 2;
t es 0, 1 ó 2;
w es O o S y
- 35 sus derivados farmacéuticamente aceptables.

2.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en

489
459

donde:

Ar₂ es naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo o indenilo
y

W es O.

5 3.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en
donde:

Ar₁ es tiofeno o pirazol;

X es cicloalquilo C₃₋₇, o cicloalquenilo C₃₋₇, opcionalmente
sustituido con 0-2 grupos oxo ó 0-3 alquilos C₁₋₄, ramificados
10 o no ramificados, alcoxis C₁₋₄, o alquil C₁₋₄-aminos; o X es
fenilo, piridina, tetrahidropiridina, pirimidina, furano o
tiofeno, estando cada uno opcionalmente sustituido de forma
independiente con 0-3 alquilos C₁₋₄, ramificados o no ramifica-
dos, alcoxis C₁₋₄, hidroxis, cianos, mono- o di-(alquil
15 C₁₋₃)aminos, alquil C₁₋₆-S(O)_q o halógenos;

R₁ es alquilo C₁₋₄, ramificado o no ramificado, ciclopro-
pilo o ciclohexilo opcionalmente parcial o totalmente
halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos
alquilo C₁₋₃;

20 R₂ es alquilo C₁₋₄, ramificado o no ramificado, fenilo,
piridinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido como se
ha descrito aquí anteriormente en la reivindicación 1,
alcoxicarbonilalquilo o ciclopropilo o ciclopentilo opcional-
mente sustituido tal como se ha descrito aquí anteriormente
25 en la reivindicación 1.

4.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en
donde:

Ar₁ es pirazol;

X es ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo,
30 opcionalmente sustituido con un grupo oxo ó 0-3 alquilos C₁₋₄,
ramificados o no ramificados, alcoxis C₁₋₄, o alquil C₁₋₄-ami-
nos; o X es fenilo, piridina, furano o tiofeno, estando cada
uno opcionalmente sustituido de forma independiente con 0-3
alquilos C₁₋₄, ramificados o no ramificados, alcoxis C₁₋₄,
35 hidroxis, cianos, mono- o di-(alquil C₁₋₃)aminos, alquil
C₁₋₆-S(O)_q o halógenos.

470.
460

5.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde:

Y es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ o un enlace;

Y

5 Z es

fenilo, imidazol, furano, piperazina, tetrahidropirano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-sulfóxido, piperidina, piridina, amina secundaria o terciaria, en donde el nitrógeno
10 del amino está unido covalentemente a grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-5} -alquilo, fenilamino, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis o
15 mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, alquil $\text{C}_{1-6}\text{S}(\text{O})_x$ y fenil- $\text{S}(\text{O})_x$, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos.

6.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde:

20 Ar_1 es 5-terc-butil-pirazol-3-ilo; en donde el anillo de pirazol puede estar sustituido con R_3 ;

R_3 es alquilo C_{1-4} ramificado o no ramificado, fenilo, piridinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido como se ha descrito aquí anteriormente en la reivindicación 1,
25 alcoxicarbonilalquilo o ciclopropilo o ciclopentilo opcionalmente sustituido tal como se ha descrito aquí anteriormente en la reivindicación 1.

7.- Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

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

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(2-(morfo-
lin-4-il)etil)fenil)naftalen-1-il]urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfo-
lin-4-ilmetil)fenil)naftalen-1-il]urea;

35 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-morfolin-
-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

471
461

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

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

5 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;y

1-[5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea.

8.- Un método para tratar una enfermedad inflamatoria,
10 que comprende administrar a un paciente que necesita un tratamiento de este tipo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

9.- El método de acuerdo con la reivindicacion 8, en el que la enfermedad inflamatoria se selecciona de los grupos
15 que consisten en osteoartritis, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, enfermedad de injerto frente a hospedante, lupus eritematoso sistémico y diabetes.

10.- Un método para tratar una enfermedad autoinmune,
20 que comprende administrar a un paciente que necesita un tratamiento de este tipo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

11.- El método de acuerdo con la reivindicacion 10, en el que la enfermedad inflamatoria se selecciona de los grupos
25 que consisten en artritis reumatoide, síndrome del choque tóxico, diabetes y enfremedad del intestino inflamatorio.

12.- Un método para tratar una enfermedad mediada directa o indirectamente por citoquinas, en el que dicha enfermedad se selecciona del grupo que consiste en osteoporosis,
30 enfermedad de Alzheimer, dolor agudo y crónico, comprendiendo dicho método administrar a un paciente que necesita un tratamiento de este tipo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

13.- Un método para tratar una enfermedad mediada por
35 neutrófilos, seleccionada del grupo que consiste en apoplejía, infarto de miocardio, lesión térmica, síndrome del dolor

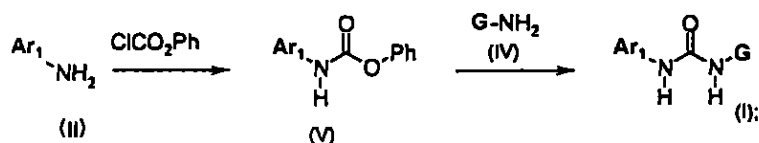
~~422~~
462

respiratorio en adultos (ARDS), lesión múltiple de órganos secundaria al trauma, glomerulonefritis aguda, dermatosis con componentes inflamatorios agudos, meningitis purulenta aguda, hemodiálisis, leucoferisis, síndromes asociados con la transfusión de granulocitos y enterocolitis necrotizante, dicho método comprende administrar a un paciente que necesita un tratamiento de este tipo una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

14.- Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo dicho procedimiento:

hacer reaccionar, en condiciones de reacción adecuadas, un compuesto aminoheterocíclico (II) con cloroformiato de fenilo en un disolvente adecuado para producir un compuesto de carbamato (V), y

hacer reaccionar, en condiciones de reacción adecuadas, el compuesto (V) con un compuesto de arilamina (IV) en un disolvente no prótico, para producir un compuesto de la fórmula (I):

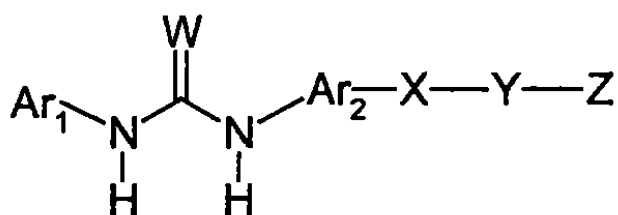


en donde G es Ar₂-X-Y-Z como se define aquí antes en la reivindicación 1.

~~423~~
463

RESUMEN

Se describen nuevos compuestos heterocíclicos aromáticos
5 de la fórmula (I), en donde Ar₁, Ar₂, W, X, Y y Z son como se
describen en esta memoria. Los compuestos son útiles en
composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades o
estados patológicos que implican inflamación tales como
enfermedades inflamatorias crónicas. También se describen
10 procedimientos para preparar tales compuestos.



(I)

PA 204630

474
VP-30/86 464

UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME;

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

February 08, 2000

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: 60/165,867

FILING DATE: November 16, 1999



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

P. SWAIN
Certifying Officer

2/ PROV 475
465

11/16/99
165587-111699

165587-111699
11/16/99

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

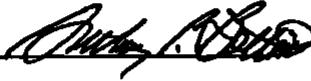
This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (b)(2)

Docket: 9/161PV 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)	
BETAGERI	RAJ		Bethel, Connecticut	
BREITFELDER	STEFFEN		Danbury, Connecticut	
TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)				
Compounds Useful as Anti-Inflammatory 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	95	☐ 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	

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: 

Date:

November 16, 1999

TYPED or PRINTED NAME: Anthony P. Bottino

Registration No.: 41,629
(if appropriate)

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

☒ ADDITIONAL INVENTORS ARE BEING NAMED ON SEPARATELY NUMBERS
SHEETS ATTACHED HERETO

476
466

Docket # 9/161PV
ADDITIONAL INVENTORS (page 2 of 2)

INVENTORS(S)/APPLICANT(S)			
LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)
CIRILLO	PIER	F.	Woodbury, Connecticut
GILMORE	THOMAS	A.	Middlebury, Connecticut
HICKEY	EUGENE	R.	Danbury, Connecticut
KIRrane	THOMAS	M.	Danbury, Connecticut
MORIAK	MONICA	H.	Danbury, Connecticut
MOSS	NEIL		Ridgefield, Connecticut
PATEL	USHA		Brookfield, Connecticut
PROUDFOOT	JOHN	R.	Newtown, Connecticut
SHARMA	RAJIV		Ridgefield, Connecticut
SUN	SANXING		Danbury, Connecticut
TAKAHASHI	HIDENORI		LaGrangeville, New York

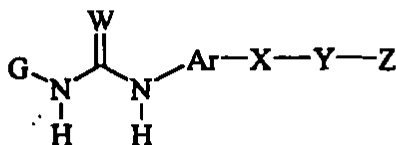
601658 7.111699

477
467

Compounds Useful as Anti-inflammatory Agents

5 TECHNICAL FIELD OF THE INVENTION

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



(I)

wherein G, W, Ar, X, Y and Z are defined below. The compounds of the invention inhibit production of cytokines 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.

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.

Elevated levels of proinflammatory cytokines are also associated with a number of diseases of autoimmunity such as toxic shock syndrome, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, diabetes and inflammatory bowel disease (Dinarello, C.A., *et al.*, 1984,

601 5867 .1116

478
468

Rev. Infect. Disease 6:51). In these diseases, chronic elevation of inflammation exacerbates or causes much of the pathophysiology observed. For example, rheumatoid synovial tissue becomes invaded with inflammatory cells that result in destruction to cartilage and bone (Koch, A.E., *et al.*, 1995, *J. Invest. Med.* 43: 28-38). An important and accepted therapeutic approach for potential drug intervention in these diseases is the reduction of proinflammatory cytokines such as TNF (also referred to in its secreted cell-free form as TNF α) and IL-1 β . A number of anti-cytokine therapies are currently in clinical trials. Efficacy has been demonstrated with a monoclonal antibody directed against TNF α in a number of autoimmune diseases (Heath, P., "CDP571: An Engineered Human IgG4 Anti-TNF α Antibody" IBC Meeting on Cytokine Antagonists, Philadelphia, PA, April 24-5, 1997). These include the treatment of rheumatoid arthritis, Crohn's disease and ulcerative colitis (Rankin, E.C.C., *et al.*, 1997, *British J. Rheum.* 35: 334-342 and Stack, W.A., *et al.*, 1997, *Lancet* 349: 521-524). The monoclonal antibody is thought to function by binding to both soluble TNF α and to membrane bound TNF.

A soluble TNF α receptor has been engineered that interacts with TNF α . The approach is similar to that described above for the monoclonal antibodies directed against TNF α ; both agents bind to soluble TNF α , thus reducing its concentration. One version of this construct, called Enbrel (Immunex, Seattle, WA) recently demonstrated efficacy in a Phase III clinical trial for the treatment of rheumatoid arthritis (Brower *et al.*, 1997, *Nature Biotechnology* 15: 1240). Another version of the TNF α receptor, Ro 45-2081 (Hoffman-LaRoche Inc., Nutley, NJ) has demonstrated efficacy in various animal models of allergic lung inflammation and acute lung injury. Ro 45-2081 is a recombinant chimeric molecule constructed from the soluble 55 kDa human TNF receptor fused to the hinge region of the heavy chain IgG1 gene and expressed in eukaryotic cells (Renzetti, *et al.*, 1997, *Inflamm. Res.* 46: S143).

IL-1 has been implicated as an immunological effector molecule in a large number of disease processes. IL-1 receptor antagonist (IL-1ra) had been examined in human clinical trials. Efficacy has been demonstrated for the treatment of rheumatoid arthritis (Antril, Amgen). In a phase III human clinical trial IL-1ra reduced the mortality rate in

60165867-111699

479!
469

patients with septic shock syndrome (Dinarello, 1995, *Nutrition* 11, 492). Osteoarthritis is a slow progressive disease characterized by destruction of the articular cartilage. IL-1 is detected in synovial fluid and in the cartilage matrix of osteoarthritic joints.

Antagonists of IL-1 have been shown to diminish the degradation of cartilage matrix components in a variety of experimental models of arthritis (Chevalier, 1997, *Biomed Pharmacother.* 51, 58). Nitric oxide (NO) is a mediator of cardiovascular homeostasis, neurotransmission and immune function; recently it has been shown to have important effects in the modulation of bone remodeling. Cytokines such as IL-1 and TNF are potent stimulators of NO production. NO is an important regulatory molecule in bone with effects on cells of the osteoblast and osteoclast lineage (Evans, *et al.*, 1996, *J Bone Miner Res.* 11, 300). The promotion of beta-cell destruction leading to insulin dependent diabetes mellitus shows dependence on IL-1. Some of this damage may be mediated through other effectors such as prostaglandins and thromboxanes. IL-1 can effect this process by controlling the level of both cyclooxygenase II and inducible nitric oxide synthetase expression (McDaniel *et al.*, 1996, *Proc Soc Exp Biol Med.* 211, 24).

Inhibitors of cytokine production are expected to block inducible cyclooxygenase (COX-2) expression. COX-2 expression has been shown to be increased by cytokines and it is believed to be the isoform of cyclooxygenase responsible for inflammation (M.K. O'Banion *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1992, 89, 4888.) Accordingly, inhibitors of cytokines such as IL-1 would be expected to exhibit efficacy against those disorders currently treated with COX inhibitors such as the familiar NSAIDs. These disorders include acute and chronic pain as well as symptoms of inflammation and cardiovascular disease.

Elevation of several cytokines have been demonstrated during active inflammatory bowel disease (IBD). A mucosal imbalance of intestinal IL-1 and IL-1ra is present in patients with IBD. Insufficient production of endogenous IL-1ra may contribute to the pathogenesis of IBD (Cominelli, *et al.*, 1996, *Aliment Pharmacol Ther.* 10, 49).

Alzheimer disease is characterized by the presence of beta-amyloid protein deposits, neurofibrillary tangles and cholinergic dysfunction throughout the hippocampal region.

60165867-1116 9

480
470

The structural and metabolic damage found in Alzheimer disease is possibly due to a sustained elevation of IL-1 (Holden, *et al.*, 1995, *Med Hypotheses*, 45, 559). A role for IL-1 in the pathogenesis of human immunodeficiency virus (HIV) has been identified. IL-1ra showed a clear relationship to acute inflammatory events as well as to the different disease stages in the pathophysiology of HIV infection (Kreuzer, *et 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).

- 10 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 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 Hypotheses* 47, 423).
- 20 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 inhibit fatty streak formation (Elhage *et al.*, 1998, *Circulation*, 97, 242).
- 25

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

60165867.111699

481
471

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 including IL-1, TNF and GM-CSF have been shown to stimulate proliferation of acute myelogenous leukemia blasts (Bruscrud, 1996, *Leukemia Res.* 20, 65). IL-1 was shown to be essential for the development of both irritant and allergic contact 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 enzyme 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. 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). Therefore, an inhibitor of IL-8 production may be useful in the treatment of diseases mediated predominantly by neutrophils such as stroke and myocardial infarction, alone or following thrombolytic therapy, thermal injury, adult respiratory distress syndrome (ARDS), multiple organ injury secondary to trauma, acute glomerulonephritis, dermatoses with acute inflammatory components, acute purulent meningitis or other central nervous system disorders, hemodialysis, leukopheresis, granulocyte transfusion associated syndromes, and necrotizing enterocolitis.

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).

402
472

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.

- 5 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 dementia complex, Alzheimer's disease, multiple sclerosis,
- 10 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
- 15 of normal bone and bone from patients with Paget's disease (Mills, *et al.*, 1997, *Calcif Tissue Int.* 61, 16). A number of cytokines 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
- 20 alpha as key factors in both symptom formation and in host defense (Hayden, *et al.*, 1998, *J Clin Invest.* 101, 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
- 25 including IL-6, and TNF were effective in blocking a passive cutaneous anaphylaxis in mice (Scholz *et al.*, 1998, *J. Med. Chem.*, 41, 1050).

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

- 30 regulates several other cells involved in acute and chronic inflammation. Treatment with GM-CSF has been attempted in a number of disease states including burn-wound healing,

60165867.111 6

485
473

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
5 asthma is characterised by an 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 associated with increased collagen deposition that is a central histopathological feature of graft-
10 versus-host disease (Parkman, 1998, *Curr Opin Hematol.* 5, 22). Following kidney transplantation, a patient was diagnosed with acute myelogenous 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
15 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).
20 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
25 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 (Szepietowski, *et al.*, 1997,
30 *Br J Dermatol.* 137, 195). Histopathologic and immunohistologic studies were performed in cases of fatal cerebral malaria. Evidence for elevated IFN γ amongst other

60165867-111699

484
474

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

5 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
10 can selectively inhibit cytokine induced bone resorption. It appears to do this via the intermediacy of nitric oxide (NO) which is an 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
15 demonstrated that the IL-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,
20 277). IFN γ 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 dermatitis. The level of
25 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).

Compounds which modulate release of one or more of the aforementioned inflammatory cytokines can be useful in treating diseases associated with release of these cytokines. For
30 example, WO 98/52558 discloses heteroaryl urea compounds which are indicated to be

60165867.111699

485
475

useful in treating cytokine mediated diseases. WO 99/23091 discloses another class of urea compounds which are useful as anti-inflammatory agents.

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.

The work cited above supports the principle that inhibition of cytokine production will be beneficial in the treatment of various disease states. Some protein therapeutics are in late development or have been approved for use in particular diseases. Protein therapeutics are costly to produce and have bioavailability and stability problems. Therefore a need exists for new small molecule inhibitors of cytokine production with optimized efficacy, pharmacokinetic and safety profiles.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

In view of the work cited above there is a clear need for compounds that inhibit cytokine production in order to treat various disease states.

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.

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

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

669117985 101 5867.11699

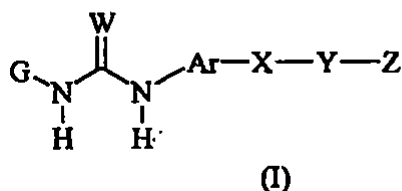
486
476

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

5

In one embodiment of the invention there are provided compounds of the formula (I):

10



15

wherein:

G is :

an aromatic C₆₋₁₀ carbocycle or a nonaromatic C₃₋₁₀ carbocycle saturated or unsaturated;

20

a 6-10 membered heteroaryl containing 1 or more heteroatoms chosen from O, N and S;

a 5-8 membered monocyclic heterocycle containing one or more heteroatoms chosen from O, N and S;

or

25

an 8-11 membered bicyclic heterocycle, containing one or more heteroatoms chosen from O, N and S;

wherein G is substituted by one or more R₁, R₂ or R₃;

30

Ar is:

487
477

phenyl, naphthyl, quinoliny, isoquinoliny, tetrahydronaphthyl, tetrahydroquinoliny, tetrahydroisoquinoliny, benzimidazolyl, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, indoliny, benzothienyl, dihydrobenzothienyl, indanyl, indenyl or indolyl each being optionally substituted by one or more R₄ or R₅;

5

X is:

a C₃₋₈ cycloalkyl or cycloalkenyl optionally substituted with one to two oxo groups or one to three C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy or C₁₋₄ alkylamino chains;

10

phenyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridinonyl, dihydropyridinonyl, maleimidyl, dihydromaleimidyl, piperdiny, benzimidazole, 3H-imidazo[4,5-b]pyridine, piperaziny, pyridaziny or pyraziny;

15

Y is:

20 a bond or a C₁₋₄ saturated or unsaturated branched or unbranched carbon chain optionally partially or fully halogenated, wherein one or more methylene groups are optionally replaced by O, N, or S(O)_m and wherein Y is optionally independently substituted with one to two oxo groups, phenyl or one or more C₁₋₄ alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

25

Z is:

phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridaziny, pyraziny, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furanyl, thienyl, pyranyl each being optionally substituted with one to three
30 halogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy, amino, mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino, C₁₋₆

488
478

alkyl-S(O)_m, CN, CONH₂, COOH or phenylamino wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, C₁₋₆ alkyl or C₁₋₆ alkoxy;

5 tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, 1,3-dioxolanonyl, 1,3-dioxanonyl, 1,4-dioxanyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholino sulfoxidyl, thiomorpholino sulfonyl, piperidinyl, piperidinonyl, piperazinyl, tetrahydropyrimidonyl, cyclohexanonyl, cyclohexanolyl, pentamethylene sulfidyl, pentamethylene sulfoxidyl, pentamethylene sulfonyl, tetramethylene sulfide, tetramethylene sulfoxidyl or tetramethylene sulfonyl each being optionally substituted with one to three cyano, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, 10 hydroxy, amino, mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino-C₁₋₃ alkyl, CONH₂, phenylamino-C₁₋₃ alkyl or C₁₋₃ alkoxy-C₁₋₃ alkyl;

halogen, C₁₋₆ alkyl, cyano, amino, hydroxy, C₁₋₆ alkoxy, NH₂C(O), mono- or di-(C₁₋₃alkyl) aminocarbonyl, mono- or di-(C₁₋₆alkyl)amino, secondary or tertiary amine wherein the 15 amino nitrogen is covalently bonded to C₁₋₃ alkyl or C₁₋₅ alkoxyalkyl, pyridinyl-C₁₋₃ alkyl, imidazolyl-C₁₋₃ alkyl, tetrahydrofuranyl-C₁₋₃ alkyl, nitrile-C₁₋₃ alkyl, carboxamide-C₁₋₃ alkyl, phenyl, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy or mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino, C₁₋₆ alkyl-S(O)_m, or phenyl-S(O)_m, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, C₁₋₆ 20 alkoxy, hydroxy, halogen or mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino;

C₁₋₆ alkyl-S(O)_m, and phenyl-S(O)_m, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy or mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino;

25 each R₁ is independently:

C₁₋₁₀ alkyl optionally be partially or fully halogenated, and optionally substituted with one to three C₃₋₁₀ cycloalkanyl, hydroxy, phenyl, naphthyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, isoxazolyl or 30 isothiazolyl; each of the aforementioned being optionally substituted with one to five groups selected from halogen, C₁₋₆ alkyl which is optionally partially or fully

60165867.111699

489
479

halogenated, C₃₋₈ cycloalkanyl, C₃₋₈ cycloalkenyl, hydroxy, cyano, C₁₋₃ alkoxy which is optionally partially or fully halogenated or NH₂C(O), mono- or di(C₁₋₃alkyl)amino, and mono- or di(C₁₋₃alkyl)aminocarbonyl;

5 cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, or cycloheptyloxy each being optionally partially or fully halogenated and optionally substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups optionally partially or fully halogenated, CN, hydroxyC₁₋₃alkyl or aryl; or an analog of such cycloalkyl group wherein one to three ring methylene groups are independently replaced by O, S(O)_m, CHOH, >C=O, >C=S or NH;

10

phenyloxy or benzyloxy each being optionally partially or fully halogenated and optionally substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups optionally partially or fully halogenated, CN, hydroxyC₁₋₃alkyl or aryl; or an analog of such cycloaryl group wherein one to two ring methyne groups are independently replaced by N;

15

cyclopropanyl, cyclobutanyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, cycloheptanyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl or bicycloheptanyl, each being optionally partially or fully halogenated and optionally substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups optionally partially or fully halogenated, CN, hydroxyC₁₋₃alkyl or aryl; or an analog of such cycloalkyl group wherein one to three ring methylene groups are independently replaced by O, S(O)_m, CHOH, >C=O, >C=S or NH;

20

C₃₋₁₀ branched or unbranched alkenyl each being optionally partially or fully halogenated, and optionally be substituted with one to three C₁₋₅ branched or unbranched alkyl, phenyl, 25 naphthyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, isoxazolyl or isothiazolyl, each of the aforementioned being substituted with zero to five halogen, C₁₋₆ alkyl which is optionally partially or fully halogenated, cyclopropanyl, cyclobutanyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, cycloheptanyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl and bicycloheptanyl, hydroxy, cyano, C₁₋₃ alkyloxy 30 which is optionally partially or fully halogenated, NH₂C(O), mono- or di(C₁₋

60165867-1116 9

490
480

alkyl)aminocarbonyl; the C₃₋₁₀ branched or unbranched alkenyl being optionally interrupted by one or more heteroatoms chosen from O, N and S(O)_m;

5 cyclopentenyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, cycloheptenyl, cycloheptadienyl, bicyclohexenyl or bicycloheptenyl, wherein such cycloalkenyl group is optionally substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups;

cyano, halogen;

10 methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl and propoxycarbonyl;

silyl containing three C₁₋₄ alkyl groups optionally partially or fully halogenated;

60165867.111699
15 C₃₋₆ alkynyl branched or unbranched carbon chain optionally partially or fully halogenated, wherein one or more methylene groups are optionally replaced by O, NH or S(O)_m and wherein said alkynyl group is optionally independently substituted with one to two oxo groups, pyrrolidinyl, pyrrolyl, one or more C₁₋₄ alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, nitrile, morpholino, piperidinyl, piperazinyl, imidazolyl, phenyl, pyridinyl, tetrazolyl, or mono- or di-(C₁₋₃alkyl)amino optionally substituted by
20 one or more halogen atoms;

each R₂, R₄, and R₅ is

25 a C₁₋₆ branched or unbranched alkyl optionally partially or fully halogenated, acetyl, aroyl, C₁₋₄ branched or unbranched alkoxy, each being optionally partially or fully halogenated, halogen, methoxycarbonyl, C₁₋₃ alkyl-S(O)_m optionally partially or fully halogenated, or phenylsulfonyl;

C₁₋₆ alkoxy, hydroxy, amino, or mono- or di-(C₁₋₄ alkyl)amino, cyano, halogen;

30

OR₆;

481

nitro; or

mono- or di-(C₁₋₄ alkyl)amino-S(O)₂ optionally partially or fully halogenated, or

5 H₂NSO₂;

each R₃ is independently:

- 10 phenyl, naphthyl, morpholinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thienyl, furyl, tetrahydrofuryl, isoxazolyl, isothiazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzpyrazolyl, benzothiofuranyl, cinnolinyl, pterindinyl, phthalazinyl, naphthypyridinyl, quinoxalinyl,
15 quinazolinyl, purinyl or indazolyl, each of the aforementioned is optionally substituted with one to three phenyl, naphthyl, heterocycle or heteroaryl as hereinabove described in this paragraph, C₁₋₆ branched or unbranched alkyl which is optionally partially or fully halogenated, cyclopropanyl, cyclobutanyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, cycloheptanyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl, bicycloheptanyl, phenyl C₁₋₅ alkyl, naphthyl C₁₋₅ alkyl,
20 halogen, hydroxy, oxo, cyano, C₁₋₃ alkyloxy optionally partially or fully halogenated, phenyloxy, naphthyloxy, heteroaryloxy or heterocycloxy wherein the heterocyclic or heteroaryl moiety is as hereinabove described in this paragraph, nitro, amino, mono- or di-(C₁₋₃alkyl)amino, phenylamino, naphthylamino, heteroaryl or heterocyclic amino wherein the heteroaryl heterocyclic moiety is as hereinabove described in this paragraph,
25 NH₂C(O), a mono- or di-(C₁₋₃alkyl) aminocarbonyl, C₁₋₅ alkyl-C(O)-C₁₋₄ alkyl, amino-C₁₋₅ alkyl, mono- or di-(C₁₋₃alkyl)amino-C₁₋₅ alkyl, amino-S(O)₂, di-(C₁₋₃alkyl)amino-S(O)₂, R₇-C₁₋₅ alkyl, R₈-C₁₋₅ alkoxy, R₉-C(O)-C₁₋₅ alkyl, R₁₀-C₁₋₅ alkyl(R₁₁)N, carboxy-mono- or di-(C₁₋₅alkyl)-amino;
30 a fused aryl selected from benzocyclobutanyl, indanyl, indenyl, dihydronaphthyl, tetrahydronaphthyl, benzocycloheptanyl and benzocycloheptenyl, or a fused heteroaryl

60165867-111699

482
482

selected from cyclopentenopyridinyl, cyclohexanopyridinyl, cyclopentanopyrimidinyl, cyclohexanopyrimidinyl, cyclopentanopyrazinyl, cyclohexanopyrazinyl, cyclopentanopyridazinyl, cyclohexanopyridazinyl, cyclopentanoquinolinyl, cyclohexanoquinolinyl, cyclopentanoisoquinolinyl, cyclohexanoisoquinolinyl, cyclopentanoindolyl, cyclohexanoindolyl, cyclopentanobenzimidazolyl, cyclohexanobenzimidazolyl, cyclopentanobenzoxazolyl, cyclohexanobenzoxazolyl, cyclopentanoimidazolyl, cyclohexanoimidazolyl, cyclopentanthienyl and cyclohexanthienyl; wherein the fused aryl or fused heteroaryl ring is independently substituted with zero to three phenyl, naphthyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, isoxazolyl, isothiazolyl, C₁₋₆ alkyl which is optionally partially or fully halogenated, halo, cyano, C₁₋₃ alkyloxy which is optionally partially or fully halogenated, phenyloxy, naphthyloxy, heteroaryloxy or heterocycloxy wherein the heteroaryl or heterocyclic moiety is as hereinabove described in this paragraph, nitro, amino, mono- or di-(C₁₋₃alkyl)amino, phenylamino, naphthylamino, heteroaryl or heterocyclic amino wherein the heteroaryl or heterocyclic moiety is as hereinabove described in this paragraph, NH₂C(O), mono- or di-(C₁₋₃alkyl)aminocarbonyl, C₁₋₄ alkyl-OC(O), C₁₋₅ alkyl-C(O)-C₁₋₄ alkyl, amino-C₁₋₅ alkyl, mono- or di-(C₁₋₃)alkylamino-C₁₋₅ alkyl, R₁₂-C₁₋₅ alkyl, R₁₃-C₁₋₅ alkoxy, R₁₄-C(O)-C₁₋₅ alkyl or R₁₅-C₁₋₅ alkyl(R₁₆)N;

cyclopropanyl, cyclobutanyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, cycloheptanyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl or bicycloheptanyl, each being optionally partially or fully halogenated and optionally substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups, or an analog of such cycloalkyl group wherein one to three ring methylene groups are independently replaced by O, S, CHOH, >C=O, >C=S or NH;

cyclopentenyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, cycloheptenyl, cycloheptadienyl, bicyclohexenyl or bicycloheptenyl, each optionally substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups;

60165867.1116 6

493
483

C₁₋₄ alkyl-phenyl-C(O)-C₁₋₄ alkyl-, C₁₋₄ alkyl-C(O)-C₁₋₄ alkyl- or C₁₋₄ alkyl-phenyl-S(O)_m-C₁₋₄ alkyl-;

5 C₁₋₆ alkyl or C₁₋₆ branched or unbranched alkoxy each of which is optionally partially or fully halogenated or optionally substituted with R₁₇;

OR₁₈ or C₁₋₆ alkyl optionally substituted with OR₁₈;

amino or mono- or di-(C₁₋₅alkyl)amino optionally substituted with R₁₉;

10

R₂₀C(O)N(R₂₁)-, R₂₂O- or R₂₃R₂₄NC(O)-; R₂₆(CH₂)_mC(O)N(R₂₁)- or R₂₆C(O)(CH₂)_mN(R₂₁)-;

C₂₋₆alkenyl substituted by R₂₃R₂₄NC(O)-;

15

C₂₋₆ alkynyl branched or unbranched carbon chain, optionally partially or fully halogenated, wherein one or more methylene groups are optionally replaced by O, NH, S(O)_m and wherein said alkynyl group is optionally independently substituted with one to two oxo groups, pyrrolidinyl, pyrrolyl, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, imidazolyl, phenyl, pyridinyl, tetrazolyl one or more C₁₋₄ alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, nitrile, morpholino, piperidinyl, piperazinyl, imidazolyl, phenyl, pyridinyl, tetrazolyl, or mono- or di-(C₁₋₄ alkyl)amino optionally substituted by one or more halogen atoms; or

20

25 aroyl;

R₆ is a:

C₁₋₄ alkyl optionally partially or fully halogenated and optionally substituted with R₂₆;

30

each R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₇, R₁₉, R₂₅ and R₂₆ is independently:

494
484

nitrile, phenyl, morpholino, piperidiny, piperaziny, imidazolyl, pyridiny, tetrazolyl, amino or mono- or di-(C₁₋₄alkyl)amino optionally partially or fully halogenated;

each R₁₁ and R₁₆ is independently:

5 hydrogen or C₁₋₄ alkyl optionally partially or fully halogenated;

R₁₈ is independently:

hydrogen or a C₁₋₄ alkyl optionally independently substituted with oxo or R₂₅;

10 R₂₀ is independently:

C₁₋₁₀ alkyl optionally partially or fully halogenated, phenyl, or pyridiny;

R₂₁ is independently:

hydrogen or C₁₋₃ alkyl optionally partially or fully halogenated;

15

each R₂₂, R₂₃ and R₂₄ is independently:

hydrogen, C₁₋₆ alkyl optionally partially or fully halogenated, said C₁₋₆ alkyl is optionally interrupted by one or more O, N or S, said C₁₋₆ alkyl also being independently optionally substituted by mono- or di-(C₁₋₃alkyl)aminocarbonyl, phenyl, pyridiny, amino or mono- or di-(C₁₋₄alkyl)amino each of which is optionally partially or fully halogenated and optionally substituted with mono- or di-(C₁₋₃alkyl)amino; or R₂₃ and R₂₄ taken together optionally form a heterocyclic or heteroaryl ring;

20

m = 0, 1 or 2;

25

W is O or S and

pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

30

60165867.111699

495
485

In another embodiment of the invention there is provided compounds of the formula(I) as described immediately above, and wherein

G is:

- 5 phenyl, naphthyl, benzocyclobutanyl, dihydronaphthyl, tetrahydronaphthyl, benzocycloheptanyl, benzocycloheptenyl, indanyl, indenyl;

- pyridinyl, pyridonyl, quinolinyl, dihydroquinolinyl, tetrahydroquinoyl, isoquinolinyl, tetrahydroisoquinoyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, 10 benzoxazolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, benzpyrazolyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothiophenyl, benzooxazolonyl, benzo[1,4]oxazin-3-onyl, benzodioxolyl, benzo[1,3]dioxol-2-onyl, benzofuran-3-onyl, tetrahydrobenzopyranyl, indolyl, indolinyl, indolonyl, indolinonyl, phthalimidyl;

- oxetanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, piperidinyl, piperazinyl, 15 morpholinyl, tetrahydropyranyl, dioxanyl, tetramethylene sulfonyl, tetramethylene sulfoxidyl, oxazoliny, thiazoliny, imidazoliny, tetrahydropyridiny, homopiperidinyl, pyrroliny, tetrahydropyrimidinyl, decahydroquinolinyl, decahydroisoquinolinyl, thiomorpholinyl, thiazolidinyl, dihydrooxazinyl, dihydropyranyl, oxocanyl, heptacanyl, thioxanyl or dithianyl;

- 20 wherein G is substituted by one or more R₁, R₂ or R₃;

- In another embodiment of the invention there is provided compounds of the formula(I) as 25 described immediately above, and wherein

- G is phenyl, pyridinyl, pyridonyl, naphthyl, quinolinyl, isoquinolinyl, pyrazinyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, benzpyrazolyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothiophenyl, indanyl, indenyl, indolyl, indolinyl, 30 indolonyl or indolinonyl, wherein G is substituted by one or more R₁, R₂ or R₃;

496
486

Ar is:

naphthyl, quinoliny, isoquinoliny, tetrahydronaphthyl, tetrahydroquinoliny,
tetrahydroisoquinoliny, indanyl, indenyl or indolyl each being optionally substituted by
5 one or more R₄ or R₅ groups;

X is:

phenyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl,
10 pyridinonyl, dihydropyridinonyl, maleimidyl, dihydromaleimidyl, piperdiny, piperazinyl, pyridazinyl or pyrazinyl

Y is:

a bond or
15 a C₁₋₄ saturated or unsaturated carbon chain wherein one of the carbon atoms is optionally replaced by O, N, or S(O)_m and wherein Y is optionally independently substituted with one to two oxo groups, phenyl or one or more C₁₋₄ alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;
20

Z is:

phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyl, furanyl, thienyl, dihydrothiazolyl, dihydrothiazolyl sulfoxidyl, pyranyl, pyrrolidinyl which are optionally
25 substituted with one to three cyano, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, amino, mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino, CONH₂ or OH;

tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, 1,3-dioxolanonyl, 1,3-dioxanonyl, 1,4-dioxanyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholino sulfoxidyl, piperidinyl, piperidinonyl,
30 piperazinyl, tetrahydropyrimidonyl, pentamethylene sulfidyl, pentamethylene sulfoxidyl, pentamethylene sulfonyl, tetramethylene sulfidyl, tetramethylene sulfoxidyl or

497
489

tetramethylene sulfonyl which are optionally substituted with one to three cyano, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, amino, mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino, CONH₂, or OH; cyano, C₁₋₆ alkyl-S(O)_m, halogen, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, amino, mono- or di-(C₁₋₆ alkyl)amino, mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)aminocarbonyl or NH₂C(O);

5

each R₁ is independently:

C₃₋₆ alkyl optionally partially or fully halogenated, and optionally substituted with one to three C₃₋₆cycloalkyl, phenyl, thienyl, furyl, isoxazolyl or isothiazolyl; each of the
10 aforementioned being optionally substituted with one to three groups selected from halogen, C₁₋₃ alkyl which is optionally partially or fully halogenated, hydroxy, cyano or C₁₋₃alkoxy which is optionally partially or fully halogenated;

cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, bicyclopentanyl or
15 bicyclohexanyl, each being optionally partially or fully halogenated and optionally substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups optionally partially or fully halogenated, CN, hydroxyC₁₋₃alkyl or phenyl; or an analog of such cycloalkyl group wherein one to three ring methylene groups are independently replaced by O, S, CHOH, >C=O, >C=S or NH; or

20

silyl containing three C₁₋₄ alkyl groups optionally partially or fully halogenated;

R₂ is independently:

25

halogen, C₁₋₃ alkoxy, C₁₋₂ alkylsulfonyl or cyano;

R₃ is independently:

30

498
488

phenyl, morpholino, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrrolyl, pyrrolylidinyl, imidazolyl, pyrazolyl, each being optionally substituted with one to three phenyl, naphthyl, heterocycle or heteroaryl as hereinabove described in this paragraph, C₁₋₆ alkyl which is optionally partially or fully halogenated, cyclopropanyl, cyclobutanyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, cycloheptanyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl, bicycloheptanyl, phenyl C₁₋₅ alkyl, naphthyl C₁₋₅ alkyl, halogen, oxo, hydroxy, cyano, C₁₋₃ alkyloxy optionally partially or fully halogenated, phenyloxy, naphthyloxy, heteroaryloxy or heterocycloxy wherein the heteroaryl or heterocyclic moiety is as hereinabove described in this paragraph, nitro, amino, mono- or di-(C₁₋₃alkyl)amino, phenylamino, naphthylamino, heteroaryl or heterocyclic amino wherein the heteroaryl or heterocyclic moiety is as hereinabove described in this paragraph, NH₂C(O), a mono- or di-(C₁₋₃alkyl)aminocarbonyl, C₁₋₅ alkyl-C(O)-C₁₋₄ alkyl, mono- or di-(C₁₋₃alkyl)amino, mono- or di-(C₁₋₃alkylamino-C₁₋₃ alkyl, mono- or di-(C₁₋₃alkyl)amino-S(O)₂, R₇-C₁₋₅ alkyl, R₈-C₁₋₅ alkoxy, R₉-C(O)-C₁₋₃ alkyl, R₁₀-C₁₋₅ alkyl(R₁₁)N, carboxy-mono- or di-(C₁₋₅)-alkyl-amino;

C₁₋₃ alkyl or C₁₋₄ alkoxy each being optionally partially or fully halogenated or optionally substituted with R₁₇;

OR₁₈ or C₁₋₆ alkyl optionally substituted with OR₁₈;

amino or mono- or di- (C₁₋₅ alkyl)amino optionally substituted with R₁₉;

R₂₀C(O)N(R₂₁)-, R₂₂O-; R₂₃R₂₄NC(O)-; R₂₅CH₂C(O)N(R₂₁)- or R₂₆C(O)CH₂N(R₂₁)-;

C₂₋₄alkenyl substituted by R₂₃R₂₄NC(O)-; or

C₂₋₄ alkynyl branched or unbranched carbon chain optionally partially or fully halogenated and optionally independently substituted with one to two oxo groups, pyrroldinyl, pyrrolyl, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, imidazolyl, phenyl, pyridinyl, tetrazolyl or one or more C₁₋₄ alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; and

499
489

R₂₃ and R₂₄ taken together optionally form imidazolyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl or a pyridinyl ring.

- 5 In yet another embodiment of the invention there is provided compounds of the formula(I) as described immediately above, and wherein:

- G is phenyl, pyridinyl, pyridonyl, naphthyl, quinolinyl, isoquinolinyl, pyrazinyl,
10 benzothiophenyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothiophenyl, indanyl, indolyl, indolinyl, indolonyl or indolinonyl, wherein G is substituted by one or more R₁, R₂ or R₃;

Ar is naphthyl;

15

X is

- phenyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, piperdinyl, piperazinyl, pyridazinyl or
pyrazinyl each being optionally independently substituted with one to three C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄
alkoxy, hydroxy, cyano, amino, mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino, mono- or di-(C₁₋₃
20 alkylamino)carbonyl, NH₂C(O), C₁₋₆ alkyl-S(O)_m or halogen;

Y is:

a bond or

a C₁₋₄ saturated carbon chain wherein one of the carbon atoms is optionally replaced by

- 25 O, N or S and wherein Y is optionally independently substituted with an oxo group;

Z is:

- phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyl, dihydrothiazolyl,
30 dihydrothiazolyl sulfoxide, pyranyl or pyrrolidinyl which are optionally substituted with one to two C₁₋₂ alkyl or C₁₋₂ alkoxy;

500
490

tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholino sulfoxidyl, piperidinyl, piperidinonyl, piperazinyl or tetrahydropyrimidonyl which are optionally substituted with one to two C₁₋₂ alkyl or C₁₋₂ alkoxy; or

5 C₁₋₃ alkoxy;

each R₁ is independently:

10 C₃₋₅ alkyl optionally partially or fully halogenated, and optionally substituted with phenyl substituted with zero to three halogen, C₁₋₃ alkyl which is optionally partially or fully halogenated, hydroxy, cyano or C₁₋₃ alkoxy which is optionally partially or fully halogenated;

15 cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, bicyclopentanyl or bicyclohexanyl, each being optionally partially or fully halogenated and optionally substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups optionally partially or fully halogenated, CN, hydroxyC₁₋₃alkyl or phenyl; and an analog of cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, bicyclopentanyl or bicyclohexanyl wherein one ring methylene group is replaced by O; and

20 silyl containing three C₁₋₂ independently alkyl groups optionally partially or fully halogenated;

25 each R₂ is independently:

bromo, chloro, fluoro, methoxy, methylsulfonyl or cyano;

each R₃ is independently:

30

501
491

phenyl, morpholino, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrrolylidinyl, 2,5-pyrrolidin-dionyl, imidazolyl, pyrazolyl, each of the aforementioned is optionally substituted with one to three C₁₋₃ alkyl which is optionally partially or fully halogenated, halogen, oxo, hydroxy, cyano and C₁₋₃ alkyloxy optionally partially or fully halogenated;

5

C₁₋₃ alkyl or C₁₋₃ alkoxy each being optionally partially or fully halogenated or optionally substituted with R₁₇;

OR₁₈ or C₁₋₃ alkyl optionally substituted with OR₁₈;

10 amino or mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino optionally substituted with R₁₉;

R₂₀C(O)N(R₂₁)-, R₂₂O-; R₂₃R₂₄NC(O)-; R₂₆CH₂C(O)N(R₂₁)- or R₂₆C(O)CH₂N(R₂₁)-;

C₂₋₄ alkenyl substituted by R₂₃R₂₄NC(O)-; or

15

C₂₋₄ alkynyl substituted with pyrrolidinyl or pyrrolyl;

and

R₂₃ and R₂₄ taken together optionally form morpholino.

20

In yet still another embodiment of the invention there is provided compounds of the formula(I) as described immediately above, and wherein

25

G is phenyl, pyridinyl, pyridonyl, naphthyl, quinolinyl, isoquinolinyl, dihydrobenzofuranyl, indanyl, indolinyl, indolonyl, or indolinonyl, wherein G is substituted by one or more R₁, R₂ or R₃;

30

Ar is 1-naphthyl;

X is:

582
492

phenyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, piperdiny, piperazinyl, pyridazinyl or pyrazinyl;

5 Y is:

a bond or

-CH₂-, -CH₂CH₂-, -C(O)-, -O-, -S-, -NH-CH₂CH₂CH₂-, -N(CH₃)-, or -NH-;

10

each R₁ is independently:

C₃₋₅ alkyl optionally partially or fully halogenated, and optionally substituted with phenyl;

15

cyclopropyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl and bicyclopentanyl optionally substituted with one to three methyl groups optionally partially or fully halogenated, CN, hydroxymethyl or phenyl; or 2-tetrahydrofuranyl substituted by methyl; or trimethyl silyl;

20

each R₃ is independently:

phenyl, morpholinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrrolylidinyl, 2,5-pyrrolidin-dionyl, imidazolyl or pyrazolyl, wherein any of the aforementioned is optionally substituted with C₁₋₂ alkyl which is optionally partially or fully halogenated;

25

C₁₋₃ alkyl or C₁₋₃ alkoxy each being optionally partially or fully halogenated or optionally substituted with diethylamino;

30

OR₁₈ or C₁₋₃ alkyl optionally substituted with OR₁₈;

amino or mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino optionally substituted with R₁₉;

CH₃C(O)NH-, R₂₂O-; R₂₃R₂₄NC(O)-; R₂₆CH₂C(O)N(R₂₁)- or R₂₆C(O)CH₂N(R₂₁)-;

5

C₂₋₄alkenyl substituted by R₂₃R₂₄NC(O)-; or

C₂₋₄ alkynyl substituted with pyrroldinyl or pyrrolyl;

- 10 R₂₃ and R₂₄ are H or R₂₃ and R₂₄ taken together optionally form morpholino; and
R₂₆ is morpholino.

- 15 In another embodiment of the invention there is provided of the formula(I) as described
immediately above, and wherein

G is
phenyl, pyridinyl or naphthyl wherein G is substituted by one or more R₁, R₂ or R₃;

20

X is:
imidazolyl or pyridinyl;

- 25 Y is:
-CH₂-, -NH-CH₂CH₂CH₂- or -NH-;

Z is morpholino;

- each R₁ is independently:
30 tert-butyl, sec-butyl, tert-amyl or phenyl;

~~504~~
494

R₂ is chloro;

R₃ is independently:

- 5 methyl, methoxy, methoxymethyl, hydroxypropyl, acetamide, morpholino or morpholinocarbonyl.

10

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

- 15 1-(3-Cyano-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
1-(3-Fluoro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
1-(4-Chloro-2-trifluoromethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-
20 naphthalen-1-yl]-urea
1-(2-Chloro-5-trifluoromethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-
naphthalen-1-yl]-urea
25 1-(3,4-Dimethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-
urea
1-(3-Iodo-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
30 1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-3-m-tolyl-urea
1-(4-Methylsulfanyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-
yl]-urea
35 1-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-
yl]-urea
1-(4-Chloro-3-nitro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-
yl]-urea
40 1-(2,5-Dichloro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-
urea

~~505~~
495

- 1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-3-naphthalen-2-yl-urea
- 1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-3-phenyl-urea
- 5 1-(3-Chloro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 1-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 10 1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-3-(2,4,6-trichloro-phenyl)-urea
- 1-(2-Methyl-3-nitro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 15 1-(4-Methyl-2-nitro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 1-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 20 1-(2-Methoxy-5-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 25 1-(2-Chloro-6-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 1-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 30 1-(4-Methyl-3-nitro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 35 1-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 1-(2,3-Dimethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 40 1-(4-Cyano-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-3-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-urea
- 45 1-Biphenyl-4-yl-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

60165 67.111699

506
496

1-(2,5-Difluoro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

5 1-(3-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

1-(2-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

10 1-(4-Benzoyloxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

15 1-(2-Methylsulfanyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

1-(2-Fluoro-6-trifluoromethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

20 1-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-3-(2,4,5-trimethyl-phenyl)-urea

25 1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-urea

30 1-(3-Methylsulfanyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

1-(2-Methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

35 1-(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

1-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

40 1-(2-Fluoro-5-nitro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

1-(4-Ethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

45 1-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

60165867.111699

507
497

- 1-(4,5-Dimethyl-2-nitro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 5 1-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 1-(2-Isopropyl-6-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 10 1-(2-Difluoromethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 1-(4-Isopropyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 15 1-(4-Methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 1-(3-Ethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 20 1-(2-Ethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 1-(4-Butoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 25 4-{3-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido}-benzoic acid ethyl ester
- 1-(4-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 30 1-(2,6-Dibromo-4-isopropyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 1-(3-Methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 35 1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-3-(4-trifluoromethylsulfanyl-phenyl)-urea
- 5-{3-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido}-isophthalic acid dimethyl ester
- 40 1-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 45 3-{3-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido}-benzoic acid ethyl ester

60165 67.111699

508
498

- 1-(5-tert-Butyl-2-hydroxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 5 1-(2-Hydroxymethyl-4-phenyl-cyclohexyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 1-(2-Methylsulfanyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 10 1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-3-(4-pentyloxy-biphenyl-3-yl)-urea
- 4-Methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido}-benzoic acid methyl ester
- 15 1-(2,5-Diethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 20 1-Benzothiazol-6-yl-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
N-(2,5-Diethoxy-4-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido}-phenyl)-benzamide
- 25 1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-3-(3-phenoxy-phenyl)-urea
- 1-(5-Ethanesulfonyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 30 4-Methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido}-N-phenyl-benzamide
- 1-(2-Methyl-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 35 1-(2,3-Dimethyl-1H-indol-5-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- N-Butyl-4-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido}-benzenesulfonamide
- 40 1-[3-(2-Methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 45 1-(3-Methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

60165867.111699

509
499

1-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

5 1-(2-Methyl-4-nitro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

1-(2-Methoxy-4-nitro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

10

1-(4-Chloro-2-nitro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

15 1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

1-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

20 1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-urea

1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-3-(3-trifluoromethylsulfanyl-phenyl)-urea

25

1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-3-(2-phenoxy-phenyl)-urea

1-(2-Methoxy-5-nitro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

30

1-(5-Chloro-2,4-dimethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

35 1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

1-(2-tert-Butyl-5-methyl-pyridin-4-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

40 1-(3-Methyl-naphthalen-2-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

1-(3-tert-Butyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

45

60165867.111699

510
500

1-(4-Methyl-biphenyl-3-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

5 1-(4-tert-Butyl-biphenyl-2-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

1-(5-Chloro-2,4-dimethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

10 1-(5-Isopropyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

1-(5-sec-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

15 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-propyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

20 1-(5-tert-Butyl-2-methoxymethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

25 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-{6-[(3-methoxy-propyl)-methyl-amino]-pyridin-3-yl}-naphthalen-1-yl]-urea

1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-imidazol-1-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

30 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

35 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-[6-(3-methoxy-propylamino)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl]-urea

1-(5-tert-Butyl-2-methyl-pyridin-3-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

40 1-(5-tert-Butyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

1-(6-tert-Butyl-2-chloro-3-methyl-pyridin-4-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

45

60165 67.11699

5#
301

1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-urea

5 1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-urea

1-[5-(1,1-Dimethyl-propyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

10 1-[5-tert-Butyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

1-[5-tert-Butyl-2-(2-methyl-pyrimidin-5-yl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

15 1-[5-tert-Butyl-2-(3-hydroxy-propyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

20 1-[5-tert-Butyl-2-(3-morpholin-4-yl-3-oxo-propyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

1-[5-tert-Butyl-2-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

25 N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido}-phenyl)-acetamide

and the pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

30

In addition to the abovementioned representative compounds the following prophetic compoundsof the formula(I) may be made by the general methods described hereinbelow:

35

1-[4-(6-{[Bis-(2-cyano-ethyl)-amino]-methyl}-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-3-(5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)-urea

40 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[4-(2-methyl-3-oxo-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-naphthalen-1-yl}-urea

1-[4-(6-{[Bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-methyl}-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-3-(5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)-urea

60165 67.11699

512
502

1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(2-methyl-3-oxo-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl}-urea

5 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(1-oxo-1,4-thiomorpholin-4-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl}-urea

1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-thiomorpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

10 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-{4-[6-(1-oxo-1,4-thiomorpholin-4-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl}-urea

1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-{4-[6-(2-methyl-3-oxo-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl}-urea

15 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[4-(1-oxo-1,4-thiomorpholin-4-ylmethyl)-phenyl]-naphthalen-1-yl}-urea

20 1-[4-(4-{[Bis-(2-cyano-ethyl)-amino]-methyl}-phenyl)-naphthalen-1-yl]-3-(5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)-urea

1-(2-Methoxy-5-pentafluoroethyl-phenyl)-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-piperidin-1-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

25 1-(2-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-3-{4-[2-(4-oxo-piperidin-1-ylmethyl)-pyrimidin-5-yl]-naphthalen-1-yl}-urea

1-(2-Methoxy-5-trimethylsilanyl-phenyl)-3-{4-[4-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-phenyl]-naphthalen-1-yl}-urea

30 1-(3-Methoxy-naphthalen-2-yl)-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-piperidin-1-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

35 1-(3-Methyl-naphthalen-2-yl)-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalen-1-yl]-urea

1-(3-tert-Butyl-5-methanesulfinyl-phenyl)-3-{4-[6-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl}-urea

40 1-(3-tert-Butyl-phenyl)-3-[4-(3-pyridin-3-yl-propoxy)-naphthalen-1-yl]-urea

1-(3-tert-Butyl-phenyl)-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalen-1-yl]-urea

45 1-(4-Methoxy-biphenyl-3-yl)-3-{4-[4-(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-imidazol-1-yl]-naphthalen-1-yl}-urea

60165867.111699

512
503

- 1-(4-Methyl-biphenyl-3-yl)-3-{4-[4-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-piperazin-1-yl]-naphthalen-1-yl}-urea
- 1-(4-tert-Butyl-biphenyl-2-yl)-3-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea
- 5 1-(4-tert-Butyl-biphenyl-2-yl)-3-{4-[2-(1-oxo-1,4-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-1-yl}-urea
- 10 1-(5-tert-Butyl-2-hydroxy-phenyl)-3-[4-(5-morpholin-4-ylmethyl-pyrazin-2-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-propyl-phenyl)-3-{4-[4-(pyrrolidine-1-carbonyl)-phenyl]-naphthalen-1-yl}-urea
- 15 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2-morpholin-4-ylmethyl-pyrimidin-5-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(4-thiomorpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 20 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[4-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-phenyl]-naphthalen-1-yl}-urea
- 25 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl}-urea
- 30 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-pyridin-3-yl)-3-{4-[6-(4-oxo-piperidin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl}-urea
- 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-benzoxazol-7-yl)-3-[4-(6-pyridin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 35 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 1-(5-tert-Butyl-2-phenoxy-phenyl)-3-{4-[6-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl}-urea
- 40 1-(5-tert-Butyl-2-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-3-[4-(4-methoxy-6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 45 1-(5-tert-Butyl-2-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

60165867.111699

574
504

1-(5-tert-Butyl-3-cyano-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[2-(2,6-dimethyl-morpholin-4-ylmethyl)-pyrimidin-5-yl]-naphthalen-1-yl}-urea

- 5 1-(5-tert-Butyl-4'-dimethylamino-biphenyl-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-ylmethyl-pyrimidin-5-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

1-(6-Methoxy-3,3-dimethyl-indan-5-yl)-3-{4-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl]-naphthalen-1-yl}-urea

10

1-(6-tert-Butyl-2-chloro-3-methyl-pyridin-4-yl)-3-[4-(6-thiomorpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

- 15 1-(6-tert-Butyl-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-3-{4-[6-(morpholin-4-ylamino)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl}-urea

1-(7-Methoxy-1,4,4-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-3-{4-[6-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl}-urea

- 20 1-(7-tert-Butyl-2,4-dimethyl-benzooxazol-5-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

1-[2-Methoxy-5-(1-methyl-1-phenyl-ethyl)-phenyl]-3-{4-[6-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-pyridazin-3-yl]-naphthalen-1-yl}-urea

25

1-[2-Methoxy-5-(1-methyl-cyclohexyl)-phenyl]-3-{4-[4-(1-methyl-piperidin-4-ylsulfanyl)-phenyl]-naphthalen-1-yl}-urea

- 30 1-[2-Methoxy-5-(1-methyl-cyclopropyl)-phenyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylmethyl-pyrimidin-5-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

1-[2-Methoxy-5-(2-methyl-tetrahydro-furan-2-yl)-phenyl]-3-[4-(5-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-2-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

- 35 1-[2-Methoxy-5-(3-trifluoromethyl-bicyclo[1.1.1]pent-1-yl)-phenyl]-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalen-1-yl]-urea

1-[3-tert-Butyl-5-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-3-[4-(5-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-2-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

40

1-[3-tert-Butyl-5-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-3-{4-[6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl}-urea

- 45 1-[3-tert-Butyl-5-(3-pyrrolidin-1-yl-prop-1-ynyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

515
505

1-[4-(6-Imidazol-1-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-3-[2-methoxy-5-(1-phenyl-cyclopropyl)-phenyl]-urea

5 1-[5-(1,1-Dimethyl-propyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(4-thiomorpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalen-1-yl]-urea

1-[5-(1-Cyano-cyclopropyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylmethyl-pyrimidin-5-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

10 1-[5-(1-Hydroxymethyl-cyclopropyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalen-1-yl]-urea

1-[5-tert-Butyl-1-(2-diethylamino-ethyl)-2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-3-yl]-3-[4-[6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl]-urea

15 1-[5-tert-Butyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea

20 1-[5-tert-Butyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-3-[4-[4-(4-methyl-piperazine-1-carbonyl)-phenyl]-naphthalen-1-yl]-urea

1-[5-tert-Butyl-2-(2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-[4-[6-(1H-imidazol-2-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl]-urea

25 1-[5-tert-Butyl-2-(2-methyl-pyrimidin-5-yl)-phenyl]-3-[4-(5-pyridin-4-ylmethyl-pyridin-2-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

1-[5-tert-Butyl-2-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethoxy)-phenyl]-3-[4-[6-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-pyridazin-3-yl]-naphthalen-1-yl]-urea

30 1-[5-tert-Butyl-2-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethylamino)-phenyl]-3-[4-[4-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-piperidin-1-yl]-naphthalen-1-yl]-urea

35 1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-3-[4-[5-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-pyridin-2-yl]-naphthalen-1-yl]-urea

1-[5-tert-Butyl-2-methoxy-3-(3-morpholin-4-yl-3-oxo-propenyl)-phenyl]-3-[4-(6-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

40 1-[5-tert-Butyl-3-(2-diethylamino-ethoxy)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-[4-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-phenyl]-naphthalen-1-yl]-urea

1-[5-tert-Butyl-3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzofuran-7-yl]-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalen-1-yl]-urea

45

60165867.11699

516
506

1-[6-tert-Butyl-4-(2-dimethylamino-ethyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl]-3-{4-[6-(thiomorpholin-4-ylamino)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl}-urea

5 1-{5-tert-Butyl-2-methoxy-3-[2-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-ethyl]-phenyl}-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalen-1-yl]-urea

2-(4-tert-Butyl-2-{3-[4-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-2-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido}-phenoxy)-N-methyl-acetamide

10 2-[4-tert-Butyl-2-(3-{4-[6-(2,6-dimethyl-morpholin-4-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl}-ureido)-phenoxy]-acetamide

15 3-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido}-phenyl)-acrylamide

3-{3-tert-Butyl-5-[3-(4-{4-[2-(1-oxo-1,4-thiazolidin-3-yl)-ethyl]-phenyl}-naphthalen-1-yl)-ureido]-phenyl}-N,N-dimethyl-propionamide

20 3-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-ureido]-naphthalen-1-yl}-benzamide

4-tert-Butyl-2-{3-[4-(2-chloro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalen-1-yl]-ureido}-benzamide

25 N-(4-tert-Butyl-2-{3-[4-(6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido}-phenyl)-2-morpholin-4-yl-acetamide

N-[3-tert-Butyl-5-(3-{4-[5-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-pyridin-2-yl]-naphthalen-1-yl]-ureido)-phenyl]-2-morpholin-4-yl-acetamide

30 N-[4-tert-Butyl-2-(3-{4-[4-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-naphthalen-1-yl]-ureido)-phenyl]-acetamide

and the pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

35

In another embodiment of the invention, there is provided the following compounds of the formula(I):

40

1-(2-tert-Butyl-5-methyl-pyridin-4-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

45

1-(3-Methyl-naphthalen-2-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

519
50+

Docket No. 9/161 PV

- 1-(3-tert-Butyl-phenyl)-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-(3-tert-Butyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
- 5 1-(4-Methyl-biphenyl-3-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
- 10 1-(4-tert-Butyl-biphenyl-2-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-(5-Chloro-2,4-dimethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
- 15 1-(5-Isopropyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-(5-sec-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
- 20 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-propyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-(5-tert-Butyl-2-methoxymethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
- 25 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2-morpholin-4-ylmethyl-pyrimidin-5-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
- 30 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(4-thiomorpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
- 35 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-[4-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-phenyl]-naphthalen-1-yl]-urea;
- 40 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-[6-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl]-urea;
- 45 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-[6-[(3-methoxy-propyl)-methyl-amino]-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl]-urea;

50165867-11169

518
508

1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-imidazol-1-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

5 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalen-1-yl]-urea;

1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

10

1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-[6-(3-methoxy-propylamino)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl]-urea;

15

1-(5-tert-Butyl-2-methyl-pyridin-3-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

1-(5-tert-Butyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

20

1-(6-tert-Butyl-2-chloro-3-methyl-pyridin-4-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

1-(6-tert-Butyl-2-chloro-3-methyl-pyridin-4-yl)-3-[4-(6-thiomorpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

25

1-[2-Methoxy-5-(1-methyl-cyclopropyl)-phenyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylmethyl-pyrimidin-5-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

30

1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-urea;

1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-urea;

35

1-[5-(1,1-Dimethyl-propyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(4-thiomorpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-(1,1-Dimethyl-propyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

40

1-[5-(1-Cyano-cyclopropyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylmethyl-pyrimidin-5-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

45

1-[5-tert-Butyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

60165867-111699

519
509

Docket No. 9/161 PV

1-[5-tert-Butyl-2-(2-methyl-pyrimidin-5-yl)-phenyl]-3-[4-(5-pyridin-4-ylmethyl-pyridin-2-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

5 1-[5-tert-Butyl-2-(2-methyl-pyrimidin-5-yl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-tert-Butyl-2-(3-hydroxy-propyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

10 1-[5-tert-Butyl-2-(3-morpholin-4-yl-3-oxo-propyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

15 1-[5-tert-Butyl-2-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

2-[4-tert-Butyl-2-(3-{4-[6-(2,6-dimethyl-morpholin-4-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl}-ureido)-phenoxy]-acetamide;

20 3-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-ureido]-naphthalen-1-yl}-benzamide;

4-tert-Butyl-2-{3-[4-(2-chloro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalen-1-yl]-ureido}-benzamide;

25 and the pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

In yet another embodiment there is provided the following compounds of the formula(I):

30 1-(2-tert-Butyl-5-methyl-pyridin-4-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

35 1-(3-tert-Butyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

1-(4-Methyl-biphenyl-3-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

40 1-(4-tert-Butyl-biphenyl-2-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

45 1-(5-Isopropyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

66977-79 59709

520
510

1-(5-sec-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-
naphthalen-1-yl]-urea;

5 1-(5-tert-Butyl-2-methoxymethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-
naphthalen-1-yl]-urea;

1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-
naphthalen-1-yl]-urea;

10 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-[(3-methoxy-propyl)-methyl-amino]-pyridin-3-
yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-
naphthalen-1-yl]-urea;

15 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-pyridin-3-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-
naphthalen-1-yl]-urea;

20 1-[5-(1,1-Dimethyl-propyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-
yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-tert-Butyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-
naphthalen-1-yl]-urea;

25 1-[5-tert-Butyl-2-(2-methyl-pyrimidin-5-yl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-
pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-tert-Butyl-2-(3-hydroxy-propyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-
yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

30 1-[5-tert-Butyl-2-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-
pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

35 N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-[3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-
yl]-ureido]-phenyl)-acetamide

and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

40

Any compounds of this invention containing one or more asymmetric carbon atoms may
occur as racemates and racemic mixtures, single enantiomers, diastereomeric mixtures
45 and individual diastereomers. All such isomeric forms of these compounds are expressly

60155867.11699

52
511

included in the present invention. Each stereogenic carbon may be in 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.

All terms as used herein in this specification, unless otherwise stated, shall be understood in their ordinary meaning as known in the art. For example, "C₁₋₄alkoxy" is a C₁₋₄alkyl with a terminal oxygen, such as methoxy, ethoxy, propoxy, pentoxy and hexoxy. All alkyl, alkenyl and alkynyl groups shall be understood as being branched or unbranched where structurally possible and unless otherwise specified. Other more specific definitions are as follows:

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

The term "carbocycle" shall be understood to mean an aliphatic hydrocarbon radical containing from three to twelve carbon atoms. Carbocycles include hydrocarbon rings containing from three to ten carbon atoms. These carbocycles may be either aromatic and non-aromatic ring systems. The non-aromatic ring systems may be mono- or polyunsaturated. Preferred carbocycles include but are not limited to cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, cycloheptanyl, cycloheptenyl, phenyl, indanyl, indenyl, benzocyclobutanyl, dihydronaphthyl, tetrahydronaphthyl, naphthyl, decahydronaphthyl, benzocycloheptanyl and benzocycloheptenyl.

The term "heterocycle" refers to a stable nonaromatic 4-8 membered (but preferably, 5 or 6 membered) monocyclic or nonaromatic 8-11 membered bicyclic heterocycle radical which may be either saturated or unsaturated. Each heterocycle consists of carbon atoms and one or more, preferably from 1 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur. The heterocycle may be attached by any atom of the cycle, which results in the

60165867.111699

522
512

creation of a stable structure. Preferred heterocycles include but are not limited to, for example oxetanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, dioxanyl, tetramethylene sulfonyl, tetramethylene sulfoxidyl, oxazoliny, thiazoliny, imidazoliny, tetrahydropyridiny, homopiperidinyl, pyrroliny, tetrahydropyrimidinyl, decahydroquinoliny, decahydroisoquinoliny, thiomorpholinyl, thiazolidiny, dihydrooxaziny, dihydropyranyl, oxocanyl, heptacanyl, thioxanyl, dithianyl.

The term "heteroaryl" shall be understood to mean an aromatic 5-8 membered monocyclic or 8-11 membered bicyclic ring containing 1-4 heteroatoms such as N, O and S. Such heteroaryls include: pyridiny, pyridony, quinoliny, dihydroquinoliny, tetrahydroquinony, isoquinoliny, tetrahydroisoquinony, pyridaziny, pyrimidinyl, pyraziny, benzimidazolyl, benzthiazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, benzpyrazolyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothiophenyl, benzooxazolony, benzo[1,4]oxazin-3-onyl, benzodioxolyl, benzo[1,3]dioxol-2-onyl, tetrahydrobenzopyranyl, indolyl, indoliny, indolony, indolinony, phthalimidyl.

The term "heteroatom" as used herein shall be understood to mean atoms other than carbon such as O, N, S and P.

The term "aryl" as used herein shall be understood to mean aromatic carbocycle or heteroaryl as defined herein.

Terms which are analogs of the above cyclic moieties such as aryloxy or heteroaryl amine shall be understood to mean an aryl, heteroaryl, heterocycle as defined above attached to its respective group.

As used herein, "nitrogen" and "sulfur" include any oxidized form of nitrogen and sulfur and the quaternized form of any basic nitrogen.

The term "halogen" as used in the present specification shall be understood to mean bromine, chlorine, fluorine or iodine.

523
513

The compounds of the invention are only those which are contemplated to be 'chemically stable' as will be appreciated by those skilled in the art. For example, a compound which would have a 'dangling valency', or a 'carbanion' are not compounds contemplated by the invention.

The invention includes pharmaceutically acceptable derivatives of compounds of formula (I). A "pharmaceutically acceptable derivative" refers to any 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. A pharmacologically active metabolite shall be understood to mean any compound of the formula(I) capable of being metabolized enzymatically or chemically. This includes, for example, hydroxylated or oxidized derivative compounds of the formula(I).

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, 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., magnesium), ammonium and N-(C₁-C₄ alkyl)₄⁺ salts.

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 compounds of the invention. Simple chemical

60165867.111699

5241
514

transformations include hydrolysis, oxidation and reduction. Specifically, when a 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.

5

METHODS OF USE

- 10 In accordance with the invention, there are provided methods of using the compounds of the formula (I). The compounds of the invention effectively block inflammatory cytokine production from cells. 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
- 15 of the invention are useful for the treatment of such conditions. These encompass chronic inflammatory diseases including, but not limited to, osteoarthritis, 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
- 20 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 rheumatoid arthritis, toxic shock syndrome, diabetes and inflammatory bowel diseases unrelated to those listed above are discussed in the Background of the Invention.
- 25 In addition, the compounds of the invention being inhibitors of cytokine production are expected to block inducible cyclooxygenase (COX-2) expression. COX-2 expression has been shown to be increased by cytokines and it is believed to be the isoform of cyclooxygenase responsible for inflammation (M.K. O'Banion *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1992, 89, 4888.) Accordingly, the present novel compounds would be
- 30 expected to exhibit efficacy against those disorders currently treated with COX inhibitors such as the familiar NSAIDs. These disorders include acute and chronic pain as well as symptoms of inflammation and cardiovascular disease.

60165867.1116 9

525
515

As discussed in the Background of the Invention, IL-8 plays a role in the influx of neutrophils into sites of inflammation or injury. Therefore, in a yet further aspect of the invention, the compounds of the invention may be useful in the treatment of diseases mediated predominantly by neutrophils such as stroke and myocardial infarction, alone or following thrombolytic therapy, thermal injury, adult respiratory distress syndrome (ARDS), multiple organ injury secondary to trauma, acute glomerulonephritis, dermatoses with acute inflammatory components, acute purulent meningitis or other central nervous system disorders, hemodialysis, leukopheresis, granulocyte transfusion associated syndromes, and necrotizing enterocolitis.

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 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 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 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 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,

60165867.111699

526
516

the compounds may be administered separately (either serially or in parallel). Separate dosing allows for greater flexibility in the dosing regime.

As mentioned above, dosage forms of the compounds of this invention include

5 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, capsule, caplet,

10 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. 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

15 embodiments, dosage levels range from about 1-1000 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

20 general health profile, the severity and course of the patient's disorder or disposition thereto, and the judgment of the treating physician.

In order that this invention be more fully understood, the following examples are set forth. These examples are for the purpose of illustrating preferred embodiments of this invention, and are not to be construed as limiting the scope of the invention in any way.

25 The examples which follow are illustrative and, as recognized by one skilled in the art, particular reagents or conditions could be modified as needed for individual compounds. Starting materials used in the scheme below are either commercially available or easily prepared from commercially available materials by those skilled in the art.

30

60165 67.1116 9

527
5A

GENERAL SYNTHETIC METHODS

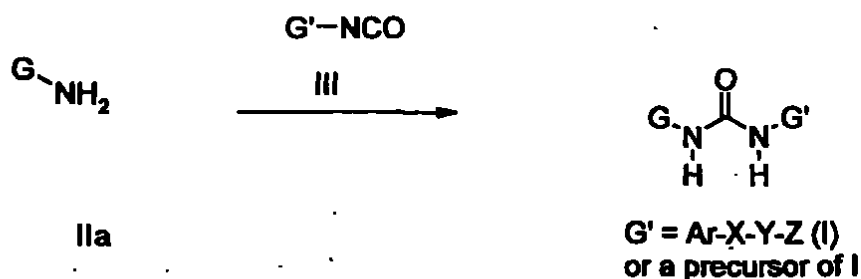
The invention additionally provides for methods of making the compounds of the formula (I). In all schemes "G" in the formulas shown below shall have the meaning of "G" in the formula (I) of the invention described hereinabove.

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

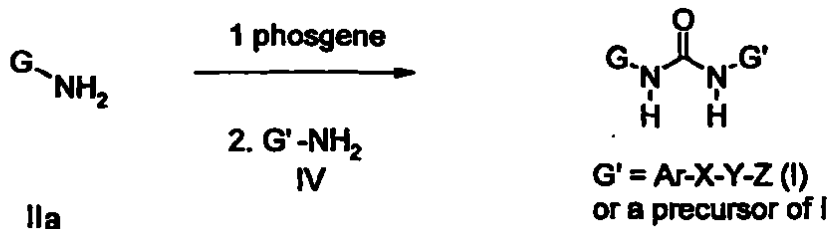
Scheme I

10

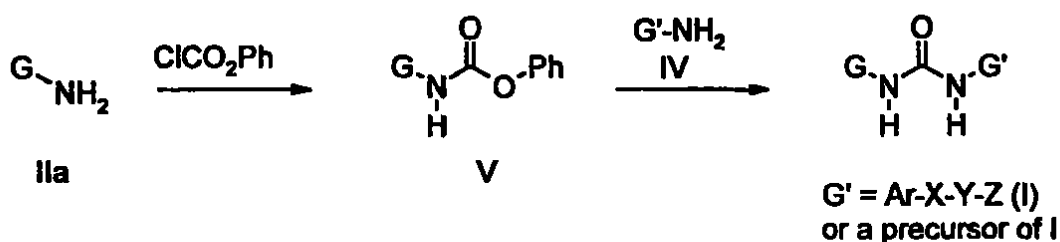
Method A



Method B

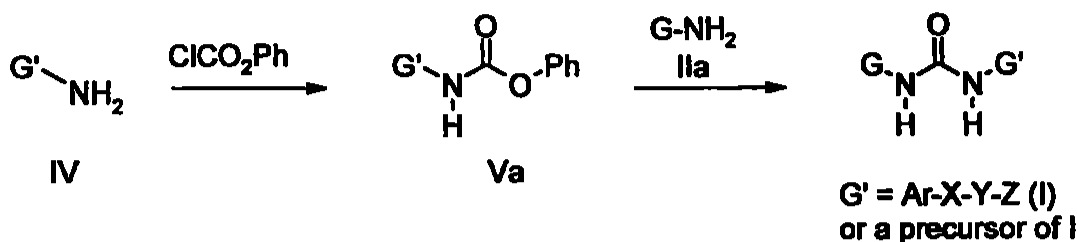


Method C



528
518

Method D



In Method A, a mixture of an arylamine of formula IIa 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 or precursors thereof.

- 10 In Method B, an arylamine of formula IIa 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
- 15 dried, with agents such as MgSO₄ or Na₂SO₄, and the volatiles removed to provide the corresponding isocyanate. 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
- 20 residue by recrystallization or by silica gel chromatography, as above, provides the product of formula I or precursors thereof.

The required isocyanate may also be prepared from the carboxylic acid G-CO₂H by reaction with a chloroformate, such as ethyl chloroformate, in the presence of a suitable base, such as triethylamine, in a suitable solvent, such as THF at about 0 °C. The

529
519

resulting mixed anhydride is treated with an aqueous solution of sodium azide. Heating a solution of the resulting acyl azide in a suitable solvent, such as toluene, at about reflux, results in a Curtius rearrangement, providing the isocyanate $G-N=C=O$ *in situ*.

- In Method C, an arylamine of formula IIa is dissolved in a suitable solvent such as a halogenated solvent which includes methylene chloride, chloroform or dichloroethane. The preferred solvent is methylene chloride. A suitable base such as triethylamine may be added, followed by an alkyl or aryl chloroformate, such as *t*-butyl chloroformate or phenyl chloroformate (shown). 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 or precursors thereof.
- In Method D an arylamine of formula IV is dissolved in a suitable solvent such as a THF. A suitable alkyl or aryl chloroformate, such as *t*-butyl chloroformate or phenyl chloroformate (shown), is added. The mixture is stirred at between 0 - 85° C, preferably at 0° C, for 2 - 24 hr, at which time the reaction is quenched with aqueous, saturated sodium bicarbonate. Extractions with a suitable solvent, such as ethyl acetate, provide carbamate Va upon concentration. The carbamate and arylamine IIa 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 0° C, for 2 - 48 hr, in a sealed tube. PS-trisamine and PS-isocyanate resins are added, and the reaction mixture was shaken for 3 days. Filtration and concentration provides the product of formula I or precursors thereof.

Arylamine intermediates of formula IIa are either commercially available or can be made by methods known to those skilled in the art.

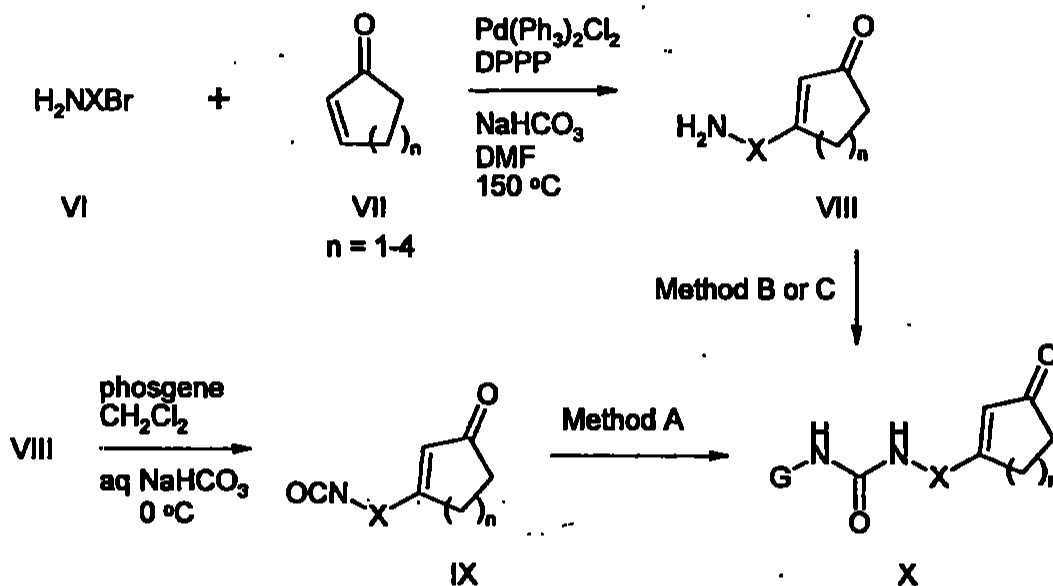
- Methods by which some intermediates III and IV, $G' = Ar-X-Y-Z$ (Scheme I) may be prepared are described below. In Method E (Scheme II), a bromoarylamine VI, which

60155 7-111599

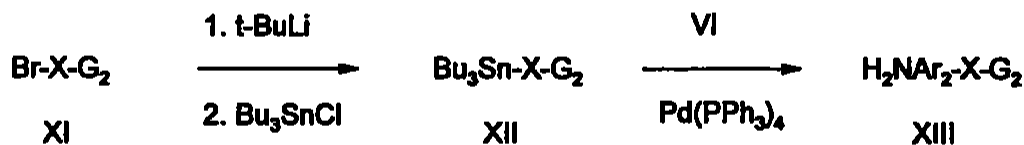
530
520

may be commercially available or easily prepared by one skilled in the art, is reacted with a cycloalkenone VII in the presence of a transition metal catalyst, for example a palladium(II) catalyst such as bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride, in the

5 Scheme II
Method E



Method F



$G_2 = Y-Z$ or
a precursor

presence of a bis(triphenylphosphine) chelator, such as 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane (DPPE), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (DPPF)
10 and 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (DPPP), preferably DPPP, and a base, preferably sodium bicarbonate, in a suitable solvent, preferably DMF at a temperature of about $150^\circ C$ to provide VIII. VIII may then be used (as IV) in Method B (Scheme I), or

521
521

converted to isocyanate IX by reaction with phosgene or a phosgene equivalent in the presence of a base, such as sodium bicarbonate in a suitable solvent such as dichloromethane, at a temperature of about 0 °C, and used (as III) in Method A. The resulting product X may be modified further by methods known by one skilled in the art to obtain the desired compound of formula I.

In Method F, bromide XI is reacted with a strong base, such as *t*-butyl lithium, in a suitable solvent, such as THF, with tributyltin chloride at a temperature of about -50 °C to -100 °C, preferably about -78 °C to give XII. XII is then reacted with VI in a suitable solvent, such as THF or 1,4-dioxane, in the presence of a transition metal catalyst, preferably tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), at a temperature of about 50 °C to 150 °C, preferably about 100 °C and in a sealed tube, providing XIII. XIII may then be used (as IV) in Method B or C (Scheme I), or converted to the corresponding isocyanate as described in Method E, and used (as III) in Method A.

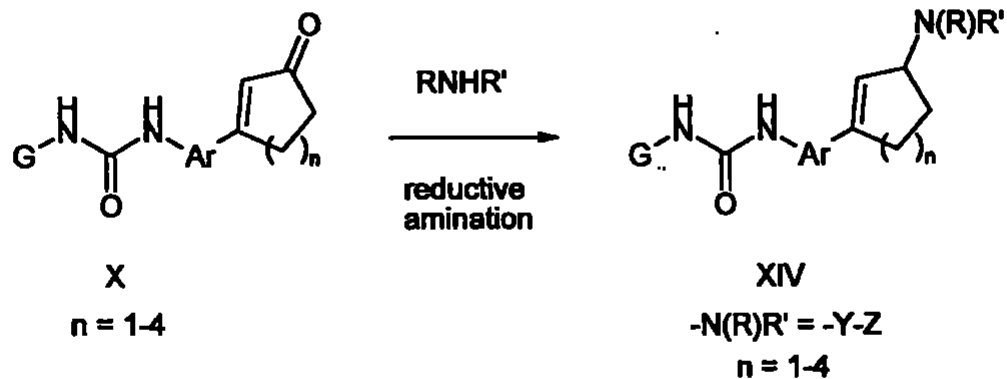
Methods by which Y and Z may be joined to X are illustrated in Scheme III. As illustrated by Method G, if one desires a product in which Y includes an amino nitrogen bonded to X, an X containing a ketone may be reacted with a Y-Z containing a terminal primary or secondary amine under reductive amination conditions. For example, ketone X is combined with a primary or secondary amine, in a suitable solvent such as THF. An acid, such as acetic acid, is added, followed by a suitable reducing agent, preferably sodium cyanoborohydride or sodium (triacetoxy)borohydride, to provide the desired product XIV.

Method H illustrates a procedure for obtaining a methylene group for Y and a primary or secondary amine for Z. An X group bearing an aldehyde and a halogen, preferably bromine (XV), may be reacted with a primary or secondary amine under reductive amination conditions as described in Method G to provide XVI. This intermediate may then be used as described for XI in Method F.

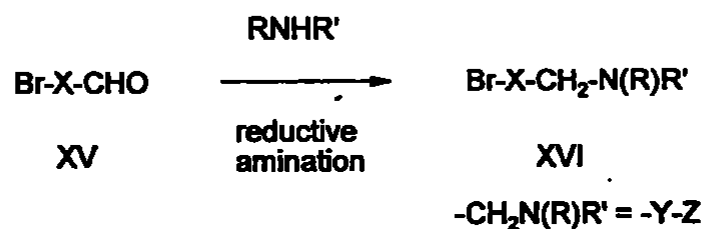
532
522

Scheme III

Method G



Method H



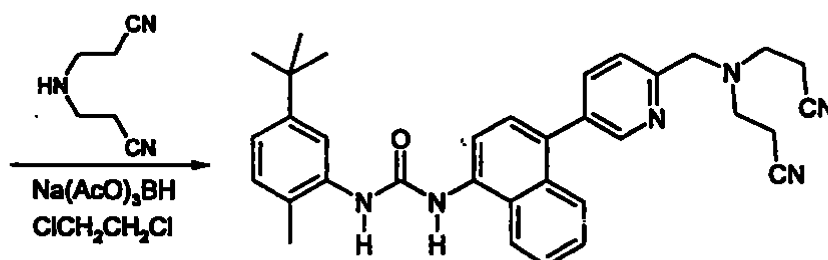
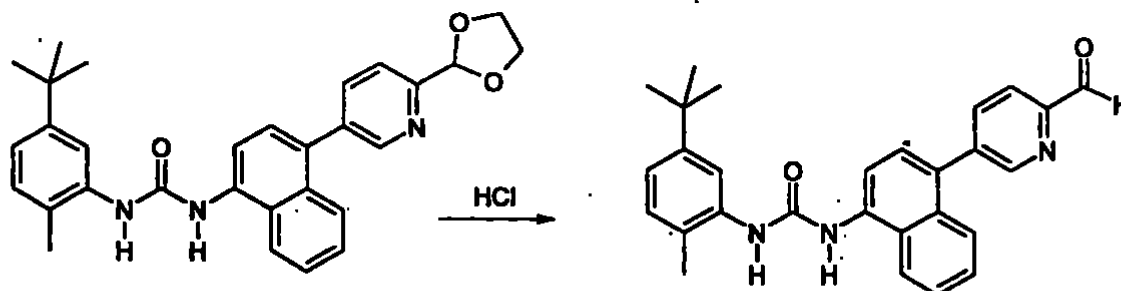
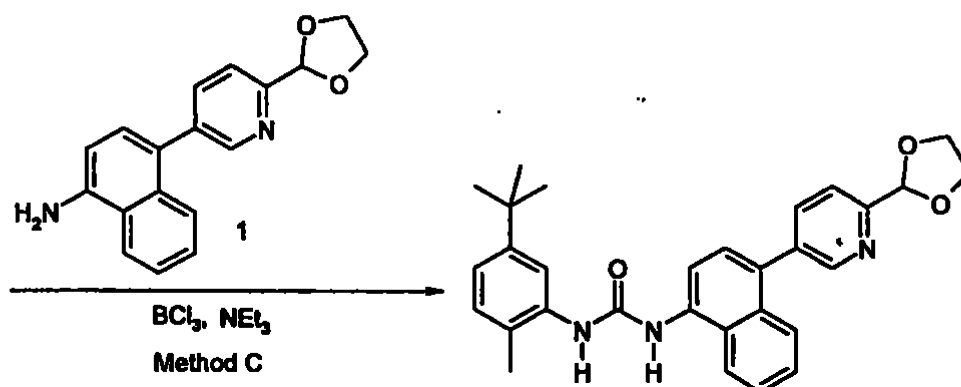
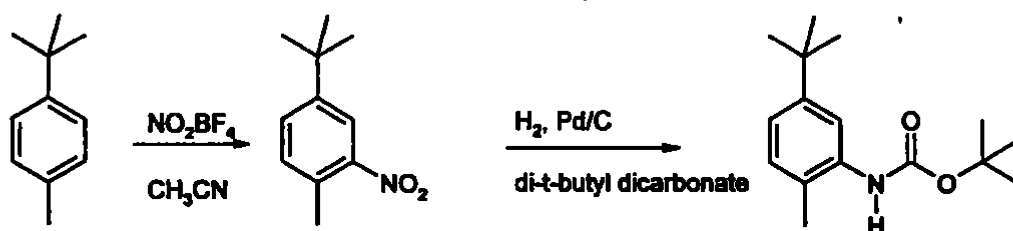
5 The synthesis of additional intermediates corresponding to IV and V may be accomplished by methods similar to those described in the literature or known to those skilled in the art. Some of these methods are exemplified in the synthetic examples below.

10

SYNTHETIC EXAMPLES

EXAMPLE 1

15 1-[4-(6-[[Bis-(2-cyano-ethyl)-amino]-methyl]-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-3-(5-*tert*-butyl-2-methyl-phenyl)-urea

523
523

- 5 To a solution of 4-*tert*-butyltoluene (33.7 mmol) in acetonitrile (150 mL) at 0°C was added nitronium tetrafluoroborate (40.5 mmol). After 30 min at room temperature, the reaction was diluted with water (50 mL) and extracted with ethyl acetate (3x30 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried (MgSO_4). Removal of the

534
524

volatiles *in vacuo* left a residue; flash chromatography using 10 % methylene chloride / petroleum ether as eluent provided 4-*tert*-butyl-2-nitrotoluene.

4-*tert*-Butyl-2-nitrotoluene (1.1 mmol) was dissolved in DMF (10 mL). The catalyst
5 (10% Pd/C, 5 mg) was added followed by the addition of di-*tert*-butyl dicarbonate (1.4 mmol). The system was purged with argon then exposed to H₂ (1 atm) for 12 h. The mixture was filtered over a pad of celite; the filtrate was diluted with water and extracted with ethyl acetate (3x10mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried (MgSO₄). *N*-Boc-5-*tert*-butyl-2-methylaniline was obtained as a crystalline solid,
10 265 mg, after the evaporation of volatiles.

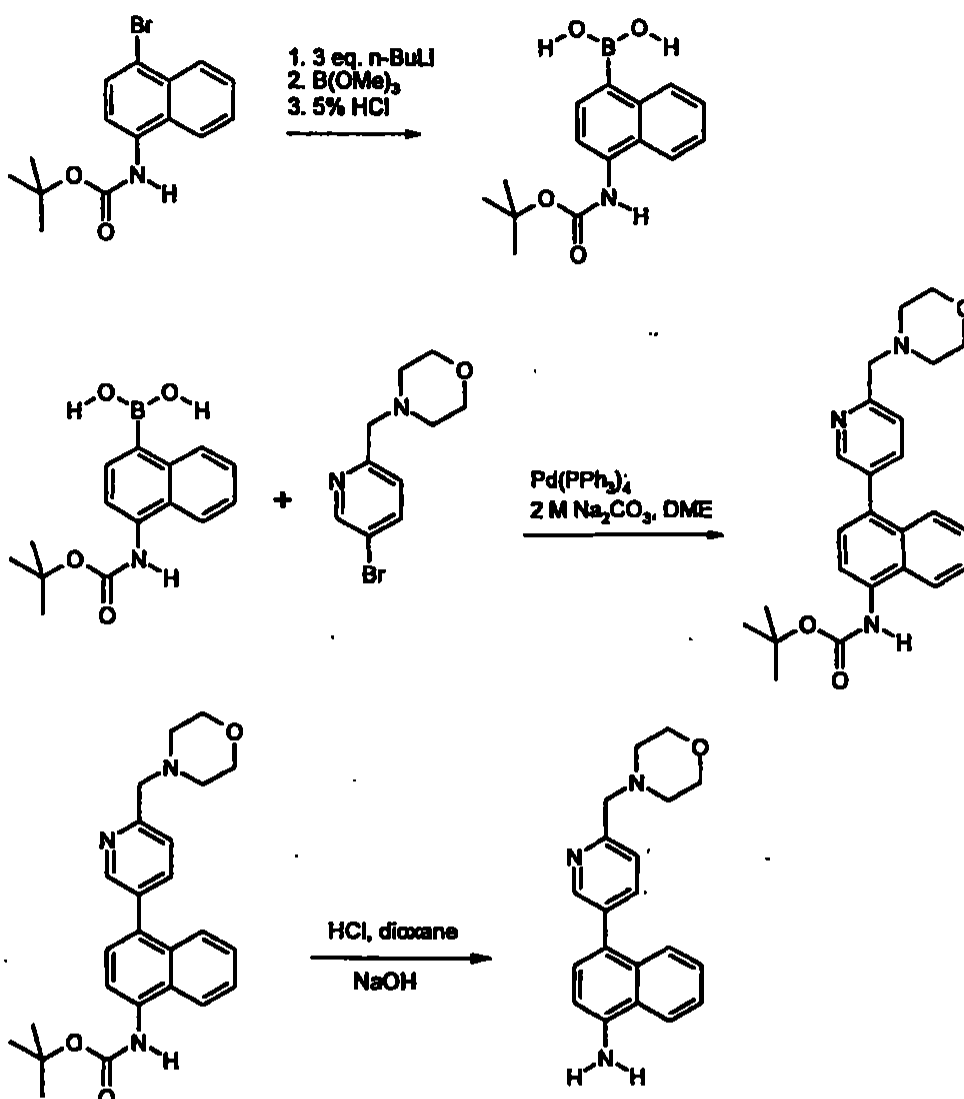
To a mixture of *N*-boc-5-*tert*-butyl-2-methylaniline (0.8 mmol) and triethylamine (0.22 mol) in benzene (10 mL) at room temperature was added *via* syringe boron trichloride
15 (0.4 mmol). The resulting heterogenous mixture was stirred at 80°C for 30 min. The heat source was removed, and aminonaphthalene 1 was added (0.7 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. The reaction mixture was diluted with water (10 mL) and extracted with ethyl acetate (3x10 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried (MgSO₄). Removal of the volatiles *in vacuo* left a residue; flash chromatography using 10% MeOH / EtOAc as eluent provided 300
20 mg of the desired urea.

This urea was subjected to acidic conditions to remove the acetal which exposed the aldehyde functionality. In 1,2-dichloroethane, 1.25 equivalents of bis(2-cyanoethyl)amine were added to this aldehyde followed with the addition of sodium
25 triacetoxyborohydride (1.5 equivalents). After column chromatography (5% methanol/ethyl acetate), the title compound was obtained.

EXAMPLE 2

1-(6-*tert*-Butyl-2-chloro-3-methyl-pyridin-4-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-
30 pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea:

60165 67.111699

535
525

5

- To a stirred solution of N-Boc-1-amino-4-bromo naphthalene (15.5 mmol) in anhydrous THF (40 mL) at -78 °C was added n-BuLi (47 mmol). The resultant yellow-green solution was stirred at -78 °C for two h then was transferred to a solution of trimethylborate (5.64 grams, 54.2 mmol) in anhydrous THF (25 mL) at -42 °C. The reaction was allowed to warm to room temperature overnight as the bath warmed. After stirring for 16 hours, 5% aqueous HCl was added (25 mL) and the mixture was stirred for 15 min. The aqueous layer was saturated with NaCl (s) and the layers were separated. The aqueous portion was extracted with diethyl ether (3 x 60 mL) and the combined
- 10

526
526

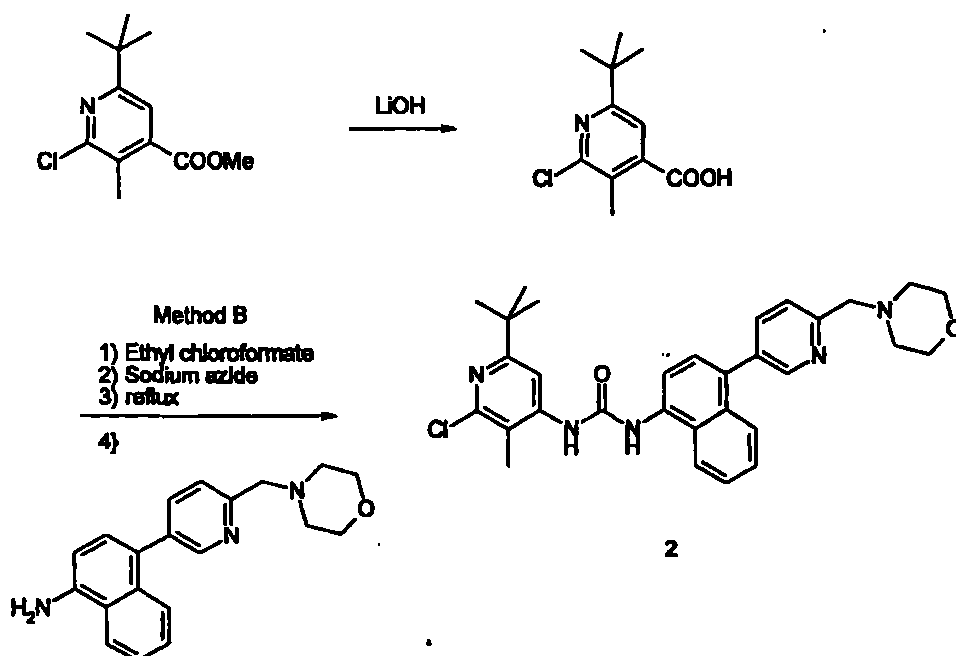
Docket No. 9/161 PV

organics were extracted with 0.5 M NaOH (6 x 30 mL). The combined basic extracts were acidified to ~pH 2 with 3 M HCl (~30 mL) and the suspension was extracted with diethyl ether (3 x 100 mL). The combined ethereal extracts were dried (MgSO₄), filtered and the solvent was removed to afford the boronic acid as a beige solid (2.3 g) which was used without further purification.

This boronic acid (0.70 mmol) and 5-bromo-2-(morpholin-4-ylmethyl)pyridine (0.70 mmol) were dissolved in a biphasic mixture of dimethoxyethane (2 mL) and 2 M aq. Na₂CO₃ (1 mL). The reaction was purged with a stream of N₂ for 15 min, the Pd catalyst was added, and the mixture was heated at 85 °C for 16 h. The reaction was cooled to room temperature and was partitioned between water (10 mL) and ethyl acetate (75 mL). The layers were separated and the organic portion was washed with brine (20 mL), dried (MgSO₄), filtered and the solvent was removed to afford a brown solid. Column chromatography afforded the product as a beige solid.

This material (0.50 mmol) was dissolved in 2 mL anhydrous dioxane and HCl was added (2.5 mmol). The solution was stirred at room temperature for 16 hours. To the resultant suspension was added diethyl ether (5 mL) and the mixture was chilled to 0 °C. Neutralization with aq. NaOH and filtration afforded 4-[6-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-3-yl]-1-aminonaphthalene as a light brown solid (100 mg).

669111-7 59165

535
527

A mixture of 2-*t*-butyl-6-chloro-5-methylpyridine-4-carboxylic acid methyl ester (2.27 g, 9.39 mmol) and LiOH monohydrate (2.36 g, 56.3 mmol) in methanol (30 mL) and water (10 mL) was stirred at room temperature for 24 h. The reaction was then concentrated and purified by chromatography on silica gel (eluent: 5 % TFA in dichloromethane) to give the corresponding carboxylic acid (1.41 g, 66.3 %).

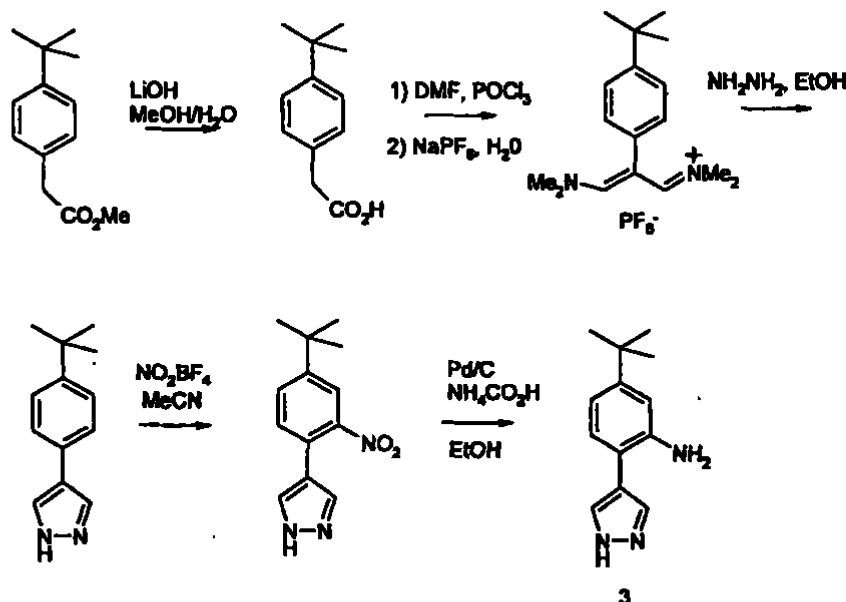
To a stirred solution of the above carboxylic acid (0.54 g, 2.36 mmol) and triethylamine (0.66 mL, 4.75 mmol) in THF (6 mL) at -10 °C was added dropwise ethyl chloroformate (0.34 mL, 3.51 mmol). The resulting mixture was stirred at 0 °C for 1 h. A solution of sodium azide (0.40 g, 6.0 mmol) in water (2 mL) was added and stirring was continued for another 1 h. The mixture was extracted with toluene. The organic phase was separated, dried with sodium sulfate, and concentrated to 15 mL. It was then heated at reflux for 2 h forming the isocyanate *in situ*, before a solution of 4-[6-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-3-yl]-1-aminonaphthalene (0.39 g, 1.23 mmol) in dichloromethane (5 mL) was added. The reaction was stirred at room temperature overnight. Concentration and chromatography on silica gel (eluent: ethyl acetate) afforded the title compound (0.60 g, 89.9 %).

538
528

EXAMPLE 3

1-[5-tert-Butyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]amine

5



Methyl 4-*t*-butylphenylacetate (20 mmol) was dissolved in MeOH (160 mL) and treated with water (40 mL) and LiOH monohydrate (30 mmol). The reaction was allowed to stir at room temperature overnight. Volatiles were removed under reduced pressure; the remaining residue was diluted with water and neutralized to pH 4 with 1 N sulfuric acid. The resulting solids were filtered, washed with water and dried to leave 4-*t*-butylphenylacetic acid as an off-white solid (3.8 g, 99%).

Anhydrous DMF (139 mmol) was cooled to 0°C and treated with POCl₃ (79.6 mmol). After 5 min, 4-*t*-butylphenylacetic acid (19.9 mmol) was added and the reaction vessel was transferred to a 110°C oil bath. The reaction mixture was stirred for 2 h, during which all solids dissolved. After cooling to room temperature, the reaction mixture was poured into a stirred solution of NaPF₆ (19.8 mmol) in water (200 mL). When precipitation of solids was complete, they were filtered, washed with water, and dried (7.8 g, 97%).

539
529

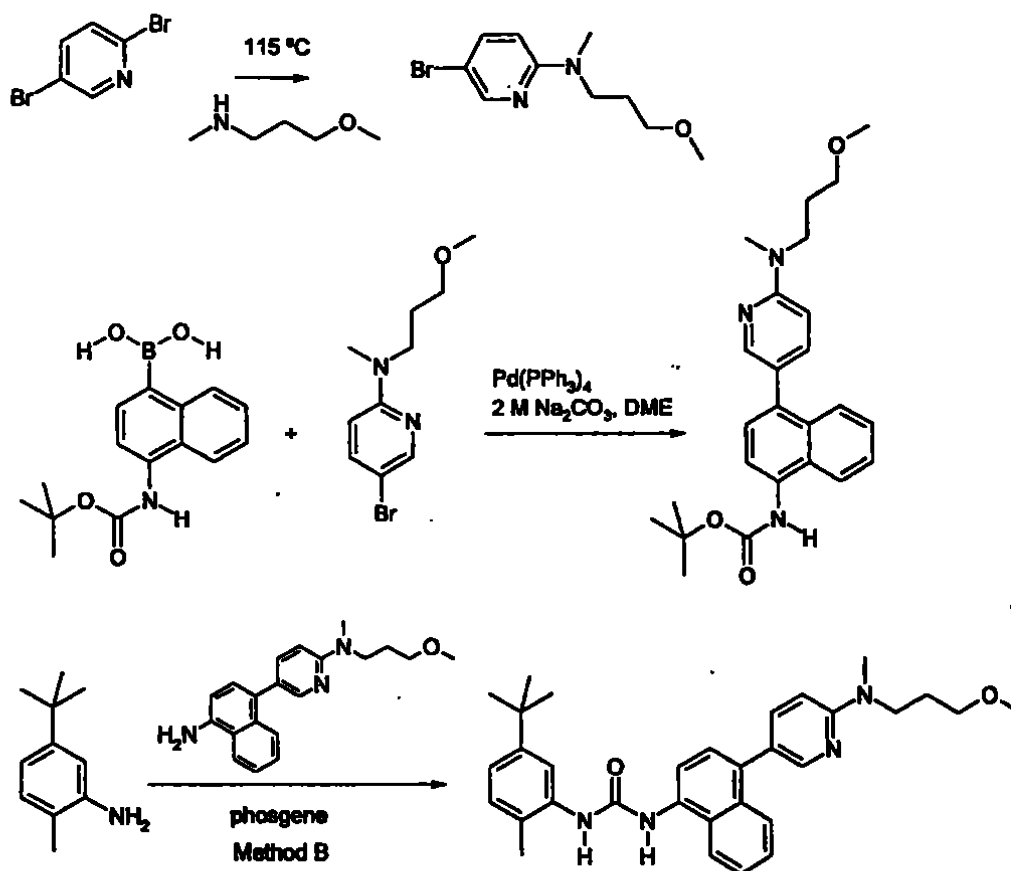
The above salt (5 mmol) was taken up in EtOH (50 mL), and the resulting suspension was treated with hydrazine hydrate (5 mmol). The reaction vessel was transferred to a 90°C oil bath, and the reaction mixture was stirred at reflux for 2 h. Volatiles were removed under reduced pressure after allowing the reaction mixture to cool to room temperature. The residue was taken up in ice water, solids were filtered, washed with water and dried, giving 4-(4-*t*-butylphenyl)pyrazole (973 mg, 97%).

4-(4-*t*-butylphenyl)pyrazole (0.5 mmol) was suspended in MeCN (2 mL), cooled to 0°C, and treated with NO₂BF₄ (0.6 mmol). The reaction mixture was allowed to warm slowly to room temperature and was stirred at RT for 2 h. Volatiles were removed under reduced pressure after the reaction was quenched with aqueous NaHCO₃. The residue was taken up in water and extracted with CH₂Cl₂. The organics were combined, dried over MgSO₄, and concentrated to leave a yellow oil which was chromatographed on silica gel (eluent: CH₂Cl₂/EtOAc, 6:4) to give 4-(4-*t*-butyl-2-nitrophenyl)pyrazole as a yellow crystalline solid (71 mg, 58%).

4-(4-*t*-butyl-2-nitrophenyl)pyrazole (0.27 mmol) was dissolved in EtOH (3 mL) and treated with 10 % Pd/C (0.2 eq by weight of nitro compound), followed by NH₄CO₂H (2.7 mmol). After 30 min, the catalyst was filtered through a bed of diatomaceous earth, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was taken up in water, the resulting solids were filtered, washed with water and dried (54 mg, 93%), giving the title compound..

EXAMPLE 4

1-(5-*tert*-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-(4-{6-[(3-methoxy-propyl)-methyl-amino]-pyridin-3-yl}-naphthalen-1-yl)-urea

540
530

- 2,5-Dibromopyridine (100 mg) was heated to 115 °C in a sealed tube in the presence of
 5 3-methoxy-propyl-1-methylamine (2 mL) for 48 h. A Suzuki coupling and removal of the *tert*-butyl carbamate (analogous to the procedures in Example 2) afforded the desired naphthylamine.

- 5-*tert*-Butyl-2-methylaniline (0.56 mmol) was dissolved in dichloromethane (20 mL).
 10 An equal volume of sat. aqueous sodium bicarbonate was added, and the biphasic solution was cooled to 0 °C. During the addition of phosgene (1.93 M in toluene, 0.80 mL), stirring was stopped. Immediately afterward, stirring was resumed for 15 min with the reaction mixture at 0 °C. The layers were separated, the organics were dried over solid magnesium sulfate, and concentrated to approximately 5 mL of solution.

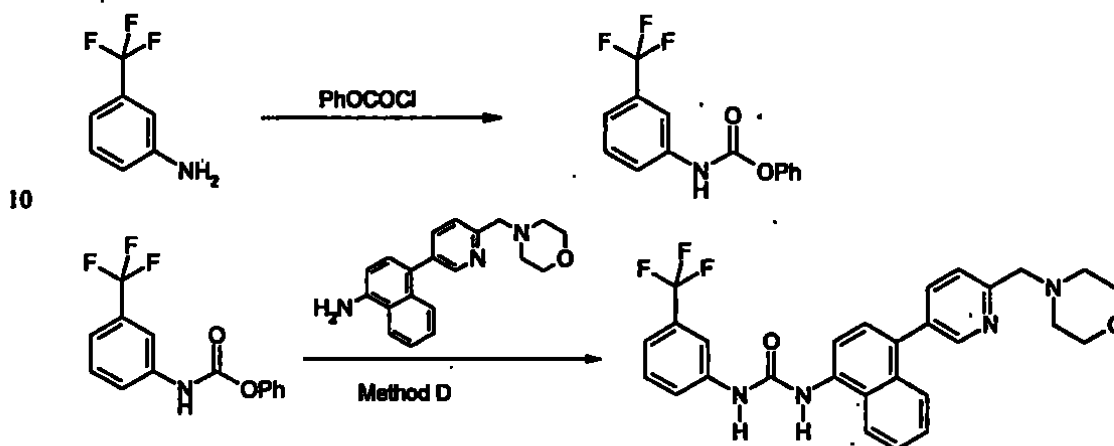
541
531

The desired naphthylamine was added (0.47 mmol) in dichloromethane (5 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. Flash chromatography using 7% MeOH / EtOAc as eluent followed with trituration with ether provided the title compound.

5

EXAMPLE 5

1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-urea:



A stirred solution of 3-trifluoromethylaniline (4.7 mmol) in dry THF (30 ml) at 0°C was treated with phenyl chloroformate (4.8 mmol). After 2h, the reaction mixture was quenched with aqueous, saturated sodium bicarbonate solution and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with aqueous, saturated sodium bicarbonate solution and brine, and were dried over solid MgSO₄. Concentration afforded the carbamate (97%). A mixture of 3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl] amine (0.06mmol) and the above-mentioned carbamate (0.05mmol) was heated in a sealed tube for 2 days. The reaction mixture was cooled to RT. PS-trisamine (100 mg, Argonaut) and PS-isocyanate resins (150 mg, Argonaut) were added, and the reaction mixture was shaken for 3 days. The reaction mixture was filtered and concentrated to provide the title compound.

25

60165 67-111699

542
532

The following additional examples were prepared by methods analogous to those described above:

- 5 1-(2-tert-Butyl-5-methyl-pyridin-4-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-(5-tert-Butyl-2-methylphenyl)-3-{4-[6-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-3-yl]naphthalen-1-yl} urea;
- 10 1-(3,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 1-(3-Amino-5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 15 1-(3-tert-Butyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
- 20 1-(4-Methyl-biphenyl-3-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-(4-tert-Butyl-biphenyl-2-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
- 25 1-(5-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-ureido]-naphthalen-1-yl}-pyridin-2-ylmethyl)-piperidine-3-carboxylic acid amide
- 1-(5-Isopropyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
- 30 1-(5-sec-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
- 35 1-(5-tert-Butyl-2-methoxymethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-(4-{6-[(tetrahydro-furan-3-ylamino)-methyl]-pyridin-3-yl}-naphthalen-1-yl)-urea
- 40 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-(4-{6-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-ylmethyl]-pyridin-3-yl}-naphthalen-1-yl)-urea
- 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(5-morpholin-4-ylmethyl-pyrazin-2-yl)-naphthalen-1-yl]-urea
- 45

60165867-111699

~~543~~
533

Docket No. 9/161 PV

1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-[[2-cyano-ethyl)-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amino]-methyl]-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl]-urea

5 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-[[2-cyano-ethyl)-pyridin-3-ylmethyl-amino]-methyl]-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl]-urea

1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

10 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-thiomorpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

15 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(1-oxo-1,4-thiomorpholin-4-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl}-urea

1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(1-oxo-tetrahydro-thiopyran-4-ylamino)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl}-urea

20 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(2,6-dimethyl-morpholin-4-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl}-urea

1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(2,6-dimethyl-piperidin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl}-urea

25 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(2-methoxymethyl-morpholin-4-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl}-urea

30 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(2-methyl-3-oxo-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl}-urea

1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl}-urea

35 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(2-thia-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl}-urea

1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(3-oxo-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl}-urea

40 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl}-urea

45 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl}-urea

60165867.111699

544
534

Docket No. 9/161 PV

1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(morpholine-4-carbonyl)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl}-urea

5 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(pyridin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl}-urea

1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl}-urea

10 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-{4-[6-[(3-methoxy-propyl)-methyl-amino]-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl}-urea;

1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

15 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-pyridin-3-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

20 1-(6-tert-Butyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

1-[4-(6-([Bis-(2-cyano-ethyl)-amino]-methyl)-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-3-(5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)-urea

25 1-[5-(1,1-Dimethyl-propyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-tert-Butyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

30 1-[5-tert-Butyl-2-(2-methyl-pyrimidin-5-yl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

35 1-[5-tert-Butyl-2-(3-hydroxy-propyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-tert-Butyl-2-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

40 N-(5-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-ureido]-naphthalen-1-yl}-pyridin-2-yl)-acetamide

45 N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido}-phenyl)-acetamide

60165 67.1116 9

545
535

N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido}-phenyl)-N-methyl-acetamide

5 N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido}-phenyl)-2,2,2-trifluoro-acetamide

10 N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido}-phenyl)-methanesulfonamide

10

15

ASSESSMENT OF BIOLOGICAL PROPERTIES

Inhibition of TNF Production in THP Cells

66911-29 59F09 60165 67-11699

20 The inhibition of cytokine production can be observed by measuring inhibition of TNF α in lipopolysaccharide stimulated THP cells (for example, see W. Prichett *et al.*, 1995, *J. Inflammation*, 45, 97). 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.

25 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. Confluent THP.1 cells (2×10^6 cells/ml, final conc.; American Type Culture Company, Rockville, MD) were added to 96 well polypropylene round bottomed culture plates (Costar 3790; sterile)

30 containing 125 μ l test compound (2 fold 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 μ g/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;

35 final incubation volume was 250 μ l. Overnight incubation (18 - 24 hr) proceeded as

546
536

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 TNF α 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 TNF α production.

Preferred compounds including those from the synthetic examples above were evaluated and had IC₅₀ < 10 μ M in this assay.

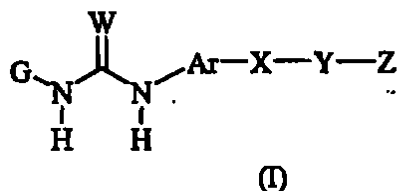
Inhibition of other cytokines

By similar methods using peripheral blood monocyctic cells, appropriate stimuli, and commercially available ELISA kits (or other method of detection such as radioimmunoassay), for a particular cytokine, inhibition of IL-1 β , GM-CSF, IL-6 and IL-8 can be demonstrated (for example, see J.C. Lee *et al.*, 1988, *Int. J. Immunopharmacol.*, 10, 835).

547
537

What is Claimed is:

1. A Compound of the formula (I):



wherein:

G is:

an aromatic C₆₋₁₀ carbocycle or a nonaromatic C₃₋₁₀ carbocycle saturated or unsaturated;

a 6-10 membered heteroaryl containing 1 or more heteroatoms chosen from O, N and S;

a 5-8 membered monocyclic heterocycle containing one or more heteroatoms chosen from O, N and S;

or

an 8-11 membered bicyclic heterocycle, containing one or more heteroatoms chosen from O, N and S;

wherein G is substituted by one or more R₁, R₂ or R₃;

Ar is:

phenyl, naphthyl, quinoliny, isoquinoliny, tetrahydronaphthyl, tetrahydroquinoliny, tetrahydroisoquinoliny, benzimidazolyl, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, indoliny, benzothienyl, dihydrobenzothienyl, indanyl, indenyl or indolyl each being optionally substituted by one or more R₄ or R₅;

60165 67.111699

548
538

X is:

a C₃₋₈ cycloalkyl or cycloalkenyl optionally substituted with one to two oxo groups or one to three C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy or C₁₋₄ alkylamino chains;

5

phenyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridinonyl, dihydropyridinonyl, maleimidyl, dihydromaleimidyl, piperdiny, benzimidazole, 3H-imidazo[4,5-b]pyridine, piperaziny, pyridaziny or pyraziny;

10

Y is:

a bond or a C₁₋₄ saturated or unsaturated branched or unbranched carbon chain optionally partially or fully halogenated, wherein one or more methylene groups are optionally replaced by O, N, or S(O)_m and wherein Y is optionally independently substituted with one to two oxo groups, phenyl or one or more C₁₋₄ alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

20

Z is:

phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridaziny, pyraziny, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furanyl, thienyl, pyranyl, each being optionally substituted with one to three halogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy, amino, mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino, C₁₋₆ alkyl-S(O)_m, CN, CONH₂, COOH or phenylamino wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, C₁₋₆ alkyl or C₁₋₆ alkoxy;

30

tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, 1,3-dioxolanonyl, 1,3-dioxanonyl, 1,4-dioxanyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholino sulfoxidyl, thiomorpholino sulfonyl, piperidinyl, piperidinonyl, piperaziny, tetrahydropyrimidonyl, cyclohexanonyl, cyclohexanolyl, pentamethylene sulfidyl, pentamethylene sulfoxidyl, pentamethylene

549
539

sulfonyl, tetramethylene sulfide, tetramethylene sulfoxidyl or tetramethylene sulfonyl each being optionally substituted with one to three cyano, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy, amino, mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino-C₁₋₃ alkyl, CONH₂, phenylamino-C₁₋₃ alkyl or C₁₋₃ alkoxy-C₁₋₃ alkyl;

5

halogen, C₁₋₆ alkyl, cyano, amino, hydroxy, C₁₋₆ alkoxy, NH₂C(O), mono- or di-(C₁₋₃alkyl) aminocarbonyl, mono- or di-(C₁₋₃alkyl)amino, secondary or tertiary amine wherein the amino nitrogen is covalently bonded to C₁₋₃ alkyl or C₁₋₅ alkoxyalkyl, pyridinyl-C₁₋₃ alkyl, imidazolyl-C₁₋₃ alkyl, tetrahydrofuranyl-C₁₋₃ alkyl, nitrile-C₁₋₃ alkyl, carboxamide-C₁₋₃ alkyl, phenyl, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy or mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino, C₁₋₆ alkyl-S(O)_m or phenyl-S(O)_m, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy, halogen or mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino;

10

15

C₁₋₆ alkyl-S(O)_m, and phenyl-S(O)_m, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy or mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino;

each R₁ is independently:

20

C₁₋₁₀ alkyl optionally be partially or fully halogenated, and optionally substituted with one to three C₃₋₁₀ cycloalkanyl, hydroxy, phenyl, naphthyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, isoxazolyl or isothiazolyl; each of the aforementioned being optionally substituted with one to five groups selected from halogen, C₁₋₆ alkyl which is optionally partially or fully

25

halogenated, C₃₋₈ cycloalkanyl, C₅₋₈ cycloalkenyl, hydroxy, cyano, C₁₋₃ alkoxy which is optionally partially or fully halogenated or NH₂C(O), mono- or di-(C₁₋₃alkyl)amino, and mono- or di-(C₁₋₃alkyl)aminocarbonyl;

30

cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, or cycloheptyloxy each being optionally partially or fully halogenated and optionally substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups optionally partially or fully halogenated, CN, hydroxyC₁₋₃alkyl or aryl;

60165 67-111699

550
540

or an analog of such cycloalkyl group wherein one to three ring methylene groups are independently replaced by O, S(O)_m, CHOH, >C=O, >C=S or NH;

phenyloxy or benzyloxy each being optionally partially or fully halogenated and
5 optionally substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups optionally partially or fully halogenated, CN, hydroxyC₁₋₃alkyl or aryl; or an analog of such cycloaryl group wherein one to two ring methyne groups are independently replaced by N;

cyclopropanyl, cyclobutanyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, cycloheptanyl,
10 bicyclopentanyl, bicyclohexanyl or bicycloheptanyl, each being optionally partially or fully halogenated and optionally substituted with one to three C₁₋₃ alkyl optionally partially or fully halogenated, CN, hydroxyC₁₋₃alkyl or aryl; or an analog of such cycloalkyl group wherein one to three ring methylene groups are independently replaced by O, S(O)_m, CHOH, >C=O, >C=S or NH;

15 C₃₋₁₀ branched or unbranched alkenyl each being optionally partially or fully halogenated, and optionally substituted with one to three C₁₋₃ branched or unbranched alkyl, phenyl, naphthyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, isoxazolyl or isothiazolyl, each of the aforementioned being substituted
20 with one to five halogen, C₁₋₆ alkyl which is optionally partially or fully halogenated, cyclopropanyl, cyclobutanyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, cycloheptanyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl and bicycloheptanyl, hydroxy, cyano, C₁₋₃ alkyloxy which is optionally partially or fully halogenated, NH₂C(O), mono- or di(C₁₋₃alkyl)aminocarbonyl; the C₃₋₁₀ branched or unbranched alkenyl being optionally
25 interrupted by one or more heteroatoms chosen from O, N and S(O)_m;

cyclopentenyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, cycloheptenyl, cycloheptadienyl, bicyclohexenyl or bicycloheptenyl, wherein such cycloalkenyl group is optionally substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups;

30 cyano, halogen;

60165 67-111699

55T
541

Docket No. 9/161 PV

methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl and propoxycarbonyl;

silyl containing three C₁₋₄ alkyl groups optionally partially or fully halogenated;

5

C₃₋₆ alkynyl branched or unbranched carbon chain optionally partially or fully halogenated, wherein one or more methylene groups are optionally replaced by O, NH or S(O)_m and wherein said alkynyl group is optionally independently substituted with one to two oxo groups, pyrroldinyl, pyrrolyl, one or more C₁₋₄ alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, nitrile, morpholino, piperidinyl, piperazinyl, imidazolyl, phenyl, pyridinyl, tetrazolyl, or mono- or di-(C₁₋₃alkyl)amino optionally substituted by one or more halogen atoms;

10

each R₂, R₄, and R₅ is

15

a C₁₋₆ branched or unbranched alkyl optionally partially or fully halogenated, acetyl, aroyl, C₁₋₄ branched or unbranched alkoxy, each being optionally partially or fully halogenated, halogen, methoxycarbonyl, C₁₋₃ alkyl-S(O)_m optionally partially or fully halogenated, or phenylsulfonyl;

20

C₁₋₄ alkoxy, hydroxy, amino, or mono- or di-(C₁₋₄ alkyl)amino, cyano, halogen;

OR₆;

25

nitro; or

mono- or di-(C₁₋₄ alkyl)amino-S(O)₂ optionally partially or fully halogenated, or H₂NSO₂;

30

each R₃ is independently:

60165867.111699

B52
542

- phenyl, naphthyl, morpholinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thienyl, furyl, tetrahydrofuryl, isoxazolyl, isothiazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl,
- 5 benzimidazolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzpyrazolyl, benzothiofuranyl, cinnolinyl, pterindinyl, phthalazinyl, naphthypyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, purinyl or indazolyl, each of the aforementioned is optionally substituted with one to three phenyl, naphthyl, heterocycle or heteroaryl as hereinabove described in this paragraph, C₁₋₆ branched or unbranched alkyl which is optionally partially or fully
- 10 halogenated, cyclopropanyl, cyclobutanyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, cycloheptanyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl, bicycloheptanyl, phenyl C₁₋₅ alkyl, naphthyl C₁₋₅ alkyl, halogen, hydroxy, oxo, cyano, C₁₋₃ alkyloxy optionally partially or fully halogenated, phenyloxy, naphthyloxy, heteroaryloxy or heterocycloxy wherein the heterocyclic or heteroaryl moiety is as hereinabove described in this paragraph, nitro, amino, mono- or
- 15 di-(C₁₋₃alkyl)amino, phenylamino, naphthylamino, heteroaryl or heterocyclic amino wherein the heteroaryl heterocyclic moiety is as hereinabove described in this paragraph, NH₂C(O), a mono- or di-(C₁₋₃alkyl) aminocarbonyl, C₁₋₅ alkyl-C(O)-C₁₋₄ alkyl, amino-C₁₋₅ alkyl, mono- or di-(C₁₋₃alkyl)amino-C₁₋₅ alkyl, amino-S(O)₂, di-(C₁₋₃alkyl)amino-S(O)₂, R₇-C₁₋₅ alkyl, R₈-C₁₋₅ alkoxy, R₉-C(O)-C₁₋₅ alkyl, R₁₀-C₁₋₅ alkyl(R₁₁)N, carboxy-mono- or
- 20 di-(C₁₋₃alkyl)-amino;
- a fused aryl selected from benzocyclobutanyl, indanyl, indenyl, dihydronaphthyl, tetrahydronaphthyl, benzocycloheptanyl and benzocycloheptenyl, or a fused heteroaryl selected from cyclopentenopyridinyl, cyclohexanopyridinyl, cyclopentanopyrimidinyl,
- 25 cyclohexanopyrimidinyl, cyclopentanopyrazinyl, cyclohexanopyrazinyl, cyclopentanopyridazinyl, cyclohexanopyridazinyl, cyclopentanoquinolinyl, cyclohexanoquinolinyl, cyclopentanoisoquinolinyl, cyclohexanoisoquinolinyl, cyclopentanoindolyl, cyclohexanoindolyl, cyclopentanobenzimidazolyl, cyclohexanobenzimidazolyl, cyclopentanobenzoxazolyl, cyclohexanobenzoxazolyl,
- 30 cyclopentanoimidazolyl, cyclohexanoimidazolyl, cyclopentanothienyl and cyclohexanothienyl; wherein the fused aryl or fused heteroaryl ring is independently

60165867-111699

553
343

substituted with zero to three phenyl, naphthyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl,
pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, isoxazolyl, isothiazolyl, C₁₋₆
alkyl which is optionally partially or fully halogenated, halo, cyano, C₁₋₃ alkyloxy which
is optionally partially or fully halogenated, phenoxy, naphthyloxy, heteroaryloxy or
5 heterocycloxy wherein the heteroaryl or heterocyclic moiety is as hereinabove
described in this paragraph, nitro, amino, mono- or di-(C₁₋₃alkyl)amino, phenylamino,
naphthylamino, heteroaryl or heterocyclic amino wherein the heteroaryl or heterocyclic
moiety is as hereinabove described in this paragraph, NH₂C(O), mono- or di-(C₁₋₃
alkyl)aminocarbonyl, C₁₋₄ alkyl-OC(O), C₁₋₅ alkyl-C(O)-C₁₋₄ alkyl, amino-C₁₋₅ alkyl,
10 mono- or di-(C₁₋₃)alkylamino-C₁₋₅ alkyl, R₁₂-C₁₋₅ alkyl, R₁₃-C₁₋₅ alkoxy, R₁₄-C(O)-C₁₋₅
alkyl or R₁₅-C₁₋₅ alkyl(R₁₆)N;

cyclopropanyl, cyclobutanyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, cycloheptanyl,
bicyclopentanyl, bicyclohexanyl or bicycloheptanyl, each being optionally be partially or
15 fully halogenated and optionally substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups, or an
analog of such cycloalkyl group wherein one to three ring methylene groups are
independently replaced by O, S, CHOH, >C=O, >C=S or NH;

cyclopentenyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, cycloheptenyl, cycloheptadienyl,
20 bicyclohexenyl or bicycloheptenyl, each optionally substituted with one to three C₁₋₃ alkyl
groups;

C₁₋₄ alkyl-phenyl-C(O)-C₁₋₄ alkyl-, C₁₋₄ alkyl-C(O)-C₁₋₄ alkyl- or C₁₋₄ alkyl-phenyl-
S(O)_m-C₁₋₄ alkyl-;

25 C₁₋₆ alkyl or C₁₋₆ branched or unbranched alkoxy each of which is optionally partially or
fully halogenated or optionally substituted with R₁₇;

OR₁₈ or C₁₋₆ alkyl optionally substituted with OR₁₈;

30 amino or mono- or di-(C₁₋₃alkyl)amino optionally substituted with R₁₉;

60165 67.111699

559
544

$R_{20}C(O)N(R_{21})-$, $R_{22}O-$ or $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{26}(CH_2)_mC(O)N(R_{21})-$ or $R_{26}C(O)(CH_2)_mN(R_{21})-$;

5 C_{2-6} alkenyl substituted by $R_{23}R_{24}NC(O)-$;

C_{2-6} alkynyl branched or unbranched carbon chain, optionally partially or fully halogenated, wherein one or more methylene groups are optionally replaced by O, NH, $S(O)_m$ and wherein said alkynyl group is optionally independently substituted with one to
10 two oxo groups, pyrrolidiny, pyrrolyl, morpholino, piperidiny, piperaziny, imidazolyl, phenyl, pyridiny, tetrazolyl one or more C_{1-4} alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, nitrile, morpholino, piperidiny, piperaziny, imidazolyl, phenyl, pyridiny, tetrazolyl, or mono- or di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino which may be substituted by one or more halogen atoms; or

15 aroyl;

R_6 is a:

20 C_{1-4} alkyl optionally partially or fully halogenated and optionally substituted with R_{26} ;

each R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{17} , R_{19} , R_{25} and R_{26} is independently: nitrile, phenyl, morpholino, piperidiny, piperaziny, imidazolyl, pyridiny, tetrazolyl, amino or mono- or di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino optionally partially or fully halogenated;

25

each R_{11} and R_{16} is independently: hydrogen or C_{1-4} alkyl optionally partially or fully halogenated;

R_{18} is independently:

30 hydrogen or a C_{1-4} alkyl optionally independently substituted with oxo or R_{23} ;

669TTT-111699

555
545

R₂₀ is independently:

C₁₋₁₀ alkyl optionally partially or fully halogenated, phenyl, or pyridinyl;

R₂₁ is independently:

5 hydrogen or C₁₋₃ alkyl optionally partially or fully halogenated;

each R₂₂, R₂₃ and R₂₄ is independently:

hydrogen, C₁₋₆ alkyl optionally partially or fully halogenated, said C₁₋₆ alkyl is optionally interrupted by one or more O, N or S, said C₁₋₆ alkyl also being independently optionally substituted by mono- or di-(C₁₋₃alkyl)aminocarbonyl, phenyl, pyridinyl, amino or mono- or di-(C₁₋₄alkyl)amino each of which is optionally partially or fully halogenated and optionally substituted with mono- or di-(C₁₋₃alkyl)amino; or R₂₃ and R₂₄ taken together optionally form a heterocyclic or heteroaryl ring;

15 m = 0, 1 or 2;

W is O or S and

pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

20

2. The compound according to claim 1 wherein:

G is:

25 phenyl, naphthyl, benzocyclobutanyl, dihydronaphthyl, tetrahydronaphthyl, benzocycloheptanyl, benzocycloheptenyl, indanyl, indenyl;

pyridinyl, pyridonyl, quinolinyl, dihydroquinolinyl, tetrahydroquinoyl, isoquinolinyl, tetrahydroisoquinoyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, benzpyrazolyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothiophenyl, benzo[1,4]oxazin-3-onyl, benzodioxolyl,

30

60165867.11696

556
546

benzo[1,3]dioxol-2-onyl, benzofuran-3-onyl, tetrahydrobenzopyranyl, indolyl, indolinyl, indolonyl, indolinonyl, phthalimidyl;

oxetanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranlyl, tetrahydrothiophenyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, dioxanyl, tetramethylene sulfonyl, tetramethylene sulfoxidyl, oxazoliny, thiazoliny, imidazoliny, tetrahydropyridiny, homopiperidinyl, pyrroliny, tetrahydropyrimidinyl, decahydroquinoliny, decahydroisoquinoliny, thiomorpholinyl, thiazolidiny, dihydrooxazinyl, dihydropyranyl, oxocanyl, heptacanyl, thioxanyl or dithianyl;

wherein G is substituted by one or more R₁, R₂ or R₃.

3. The compound according to claim 2 wherein

G is phenyl, pyridinyl, pyridonyl, naphthyl, quinoliny, isoquinoliny, pyrazinyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, benzpyrazolyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothiophenyl, indanyl, indenyl, indolyl, indolinyl, indolonyl or indolinonyl, wherein G is substituted by one or more R₁, R₂ or R₃;

Ar is:

naphthyl, quinoliny, isoquinoliny, tetrahydronaphthyl, tetrahydroquinoliny, tetrahydroisoquinoliny, indanyl, indenyl or indolyl each being optionally substituted by one or more R₄ or R₅ groups;

X is:

phenyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridinonyl, dihydropyridinonyl, maleimidyl, dihydromaleimidyl, piperdinyl, piperazinyl, pyridazinyl or pyrazinyl;

Y is:

557
547

a bond or

- 5 a C₁₋₄ saturated or unsaturated carbon chain wherein one of the carbon atoms is optionally replaced by O, N, or S(O)_m and wherein Y is optionally independently substituted with one to two oxo groups, phenyl or one or more C₁₋₄ alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

Z is:

- 10 phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyl, furanyl, thienyl, dihydrothiazolyl, dihydrothiazolyl sulfoxidyl, pyranyl, pyrrolidinyl which are optionally substituted with one to three cyano, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, amino, mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino, CONH₂ or OH;
- 15 tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, 1,3-dioxolanonyl, 1,3-dioxanonyl, 1,4-dioxanyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholino sulfoxidyl, piperidinyl, piperidinonyl, piperazinyl, tetrahydropyrimidinonyl, pentamethylene sulfidyl, pentamethylene sulfoxidyl, pentamethylene sulfonyl, tetramethylene sulfidyl, tetramethylene sulfoxidyl or tetramethylene sulfonyl which are optionally substituted with one to three cyano, C₁₋₃
- 20 alkyl, C₁₋₃ alkoxy, amino, mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino, CONH₂, or OH;

cyano, C₁₋₆ alkyl-S(O)_m, halogen, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, amino, mono- or di-(C₁₋₆ alkyl)amino, mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)aminocarbonyl, or NH₂C(O);

- 25 each R₁ is independently:

- C₃₋₆ alkyl optionally partially or fully halogenated, and optionally substituted with one to three C₃₋₆cycloalkyl, phenyl, thienyl, furyl, isoxazolyl or isothiazolyl; each of the
- 30 aforementioned being optionally substituted with one to three groups selected from halogen, C₁₋₃ alkyl which is optionally partially or fully halogenated, hydroxy, cyano or C₁₋₃alkoxy which is optionally partially or fully halogenated;

60165 67-1116 9

~~558~~
548

cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, bicyclopentanyl or bicyclohexanyl, each being optionally partially or fully halogenated and optionally substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups optionally partially or fully halogenated, CN, hydroxyC₁₋₃alkyl or phenyl; or an analog of such cycloalkyl group wherein one to three ring methylene groups are independently replaced by O, S, CHOH, >C=O, >C=S or NH; or

silyl containing three C₁₋₄ alkyl groups optionally partially or fully halogenated;

R₂ is independently:

halogen, C₁₋₃ alkoxy, C₁₋₂ alkylsulfonyl or cyano;

R₃ is independently:

phenyl, morpholino, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrrolyl, pyrrolylidinyl, imidazolyl, pyrazolyl, each being optionally substituted with one to three phenyl, naphthyl, heterocycle or heteroaryl as hereinabove described in this paragraph, C₁₋₄ alkyl which is optionally partially or fully halogenated, cyclopropanyl, cyclobutanyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, cycloheptanyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl, bicycloheptanyl, phenyl C₁₋₅ alkyl, naphthyl C₁₋₅ alkyl, halogen, oxo, hydroxy, cyano, C₁₋₃ alkyloxy optionally partially or fully halogenated, phenyloxy, naphthyloxy, heteroaryloxy or heterocycloxy wherein the heteroaryl or heterocyclic moiety is as hereinabove described in this paragraph, nitro, amino, mono- or di-(C₁₋₃alkyl)amino, phenylamino, naphthylamino, heteroaryl or heterocyclic amino wherein the heteroaryl or heterocyclic moiety is as hereinabove described in this paragraph, NH₂C(O), a mono- or di-(C₁₋₃alkyl)aminocarbonyl, C₁₋₅ alkyl-C(O)-C₁₋₄ alkyl, mono- or di-(C₁₋₃alkyl)amino, mono- or di-(C₁₋₃alkyl)amino-C₁₋₅ alkyl, mono- or di-(C₁₋₃alkyl)amino-S(O)₂, R₇-C₁₋₅ alkyl, R₈-C₁₋₅

60165867-111699

559
549

Docket No. 9/161 PV

alkoxy, $R_9-C(O)-C_{1-5}$ alkyl, $R_{10}-C_{1-5}$ alkyl(R_{11})N, carboxy-mono- or di-(C_{1-5})-alkyl-amino;

5 C_{1-3} alkyl or C_{1-4} alkoxy each being optionally partially or fully halogenated or optionally substituted with R_{17} ;

OR_{18} or C_{1-6} alkyl optionally substituted with OR_{18} ;

10 amino or mono- or di- (C_{1-5} alkyl)amino optionally substituted with R_{19} ;

$R_{20}C(O)N(R_{21})-$, $R_{22}O-$; $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$ or $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})-$;
 C_{2-4} alkenyl substituted by $R_{23}R_{24}NC(O)-$; or

15 C_{2-4} alkynyl branched or unbranched carbon chain optionally partially or fully halogenated and optionally independently substituted with one to two oxo groups, pyrroldinyl, pyrrolyl, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, imidazolyl, phenyl, pyridinyl, tetrazolyl or one or more C_{1-4} alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; and

20 R_{23} and R_{24} taken together optionally form imidazolyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl or a pyridinyl ring.

4. The compound according to claim 3 wherein:

25 G is phenyl, pyridinyl, pyridonyl, naphthyl, quinolinyl, isoquinolinyl, pyrazinyl, benzothiophenyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothiophenyl, indanyl, indolyl, indolinyl, indolonyl or indolinonyl, wherein G is substituted by one or more R_1 , R_2 or R_3 ;

Ar is naphthyl;

30

X is

560
550

phenyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, piperdinyl, piperazinyl, pyridazinyl or pyrazinyl each being optionally independently substituted with one to three C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄alkoxy, hydroxy, cyano, amino, mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino, mono- or di-(C₁₋₃ alkylamino)carbonyl, NH₂C(O), C₁₋₆ alkyl-S(O)_m or halogen;

5

Y is:

a bond or

a C₁₋₄ saturated carbon chain wherein one of the carbon atoms is optionally replaced by O, N or S and wherein Y is optionally independently substituted with an oxo group;

10

Z is:

phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyl, dihydrothiazolyl, dihydrothiazolyl sulfoxide, pyranyl or pyrrolidinyl which are optionally substituted with one to two C₁₋₂ alkyl or C₁₋₂ alkoxy;

15

tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholino sulfoxidyl, piperidinyl, piperidinonyl, piperazinyl or tetrahydropyrimidinyl which are optionally substituted with one to two C₁₋₂ alkyl or C₁₋₂ alkoxy; or

20

C₁₋₃ alkoxy;

each R₁ is independently:

25

C₃₋₅ alkyl optionally partially or fully halogenated, and optionally substituted with phenyl substituted with zero to three halogen, C₁₋₃ alkyl which is optionally partially or fully halogenated, hydroxy, cyano or C₁₋₃alkoxy which is optionally partially or fully halogenated;

30

cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, bicyclopentanyl or bicyclohexanyl, each being optionally partially or fully halogenated and optionally

60165867-111699

561
551

substituted with one to three C_{1-3} alkyl groups optionally partially or fully halogenated, CN, hydroxy C_{1-3} alkyl or phenyl; and an analog of cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, bicyclopentanyl or bicyclohexanyl wherein one ring methylene group is replaced by O; and

5

silyl containing three C_{1-2} independently alkyl groups optionally partially or fully halogenated;

10

each R_2 is independently:

bromo, chloro, fluoro, methoxy, methylsulfonyl or cyano;

each R_3 is independently:

15

phenyl, morpholino, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrrolylidinyl, 2,5-pyrrolidin-dionyl, imidazolyl, pyrazolyl, each of the aforementioned is optionally substituted with one to three C_{1-3} alkyl which is optionally partially or fully halogenated, halogen, oxo, hydroxy, cyano and C_{1-3} alkyloxy optionally partially or fully halogenated;

20

C_{1-3} alkyl or C_{1-3} alkoxy optionally partially or fully halogenated or optionally substituted with R_{17} ;

OR_{18} or C_{1-3} alkyl optionally substituted with OR_{18} ;

25

amino or mono- or di- $(C_{1-3}$ alkyl)amino optionally substituted with R_{19} ;

$R_{20}C(O)N(R_{21})-$, $R_{22}O-$; $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{25}CH_2C(O)N(R_{21})-$ or $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})-$;

C_{2-4} alkenyl substituted by $R_{23}R_{24}NC(O)-$; or

30

C_{2-4} alkynyl substituted with pyrrolidinyl or pyrrolyl;

~~562~~
552

and

R₂₃ and R₂₄ taken together optionally form morpholino.

5 5. The compound according to claim 4 wherein

G is phenyl, pyridinyl, pyridonyl, naphthyl, quinoliny, isoquinoliny,
dihydrobenzofuranyl, indanyl, indoliny, indolonyl, or indolinonyl, wherein G is
substituted by one or more R₁, R₂ or R₃;

10 Ar is 1-naphthyl;

X is:

phenyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, piperdiny, piperaziny, pyridaziny or
15 pyraziny;

Y is:

a bond or

-CH₂-, -CH₂CH₂-, -C(O)-, -O-, -S-, -NH-CH₂CH₂CH₂-, -N(CH₃)-, or -NH-;

20

each R₁ is independently:

C₃₋₅ alkyl optionally partially or fully halogenated, and optionally substituted with
25 phenyl;

cyclopropyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl and bicyclopentanyl optionally substituted with
one to three methyl groups optionally partially or fully halogenated, CN, hydroxymethyl
or phenyl; or 2-tetrahydrofuranyl substituted by methyl; or

30 trimethyl silyl;

6 165867-111699

563
553

each R₃ is independently:

phenyl, morpholinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrrolylidinyl, 2,5-pyrrolidin-dionyl,
5 imidazolyl or pyrazolyl, wherein any of the aforementioned is optionally substituted with
C₁₋₂ alkyl which is optionally partially or fully halogenated;

C₁₋₃ alkyl or C₁₋₃ alkoxy each being optionally partially or fully halogenated or optionally
substituted with diethylamino;

10

OR₁₈ or C₁₋₃ alkyl optionally substituted with OR₁₈;

amino or mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino optionally substituted with R₁₉;

15

CH₃C(O)NH-, R₂₂O-; R₂₃R₂₄NC(O)-; R₂₆CH₂C(O)N(R₂₁)- or R₂₆C(O)CH₂N(R₂₁)-;

C₂₋₄alkenyl substituted by R₂₃R₂₄NC(O)-; or

C₂₋₄ alkynyl substituted with pyrrolidinyl or pyrrolyl;

20

R₂₃ and R₂₄ are H or R₂₃ and R₂₄ taken together optionally form morpholino; and
R₂₆ is morpholino.

25

6. The compound according to claim 5 wherein

G is

phenyl, pyridinyl or naphthyl wherein G is substituted by one or more R₁, R₂ or R₃;

30

X is:

imidazolyl or pyridinyl;

60165867.111699

564
554

Y is:

-CH₂-, -NH-CH₂CH₂CH₂- or -NH-;

5 Z is morpholino;

each R₁ is independently:

tert-butyl, sec-butyl, tert-amyl or phenyl;

10 R₂ is chloro;

R₃ is independently:

methyl, methoxy, methoxymethyl, hydroxypropyl, acetamide, morpholino or

15 morpholinocarbonyl.

7. A compound selected from:

20 1-(2-tert-Butyl-5-methyl-pyridin-4-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

1-(3-Methyl-naphthalen-2-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

25 1-(3-tert-Butyl-phenyl)-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalen-1-yl]-urea;

1-(3-tert-Butyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

30 1-(4-Methyl-biphenyl-3-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

35 1-(4-tert-Butyl-biphenyl-2-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

60165 67-1116 9

565
555

Docket No. 9/161 PV

1-(5-Chloro-2,4-dimethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-
naphthalen-1-yl]-urea;

5 1-(5-Isopropyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-
naphthalen-1-yl]-urea;

1-(5-sec-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-
naphthalen-1-yl]-urea;

10 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-propyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-
naphthalen-1-yl]-urea;

1-(5-tert-Butyl-2-methoxymethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-
naphthalen-1-yl]-urea;

15 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2-morpholin-4-ylmethyl-pyrimidin-5-yl)-
naphthalen-1-yl]-urea;

20 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(4-thiomorpholin-4-ylmethyl-phenyl)-
naphthalen-1-yl]-urea;

1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-
naphthalen-1-yl]-urea;

25 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalen-1-
yl]-urea;

1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[4-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-phenyl]-
naphthalen-1-yl}-urea;

30 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-3-
yl]-naphthalen-1-yl}-urea;

35 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-(4-{6-[(3-methoxy-propyl)-methyl-amino]-pyridin-3-
yl}-naphthalen-1-yl)-urea;

1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-imidazol-1-yl)-
naphthalen-1-yl]-urea;

40 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalen-1-
yl]-urea;

1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-
naphthalen-1-yl]-urea;

45

60165867-11169

586
556

Docket No. 9/161 PV

1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-[6-(3-methoxy-propylamino)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl]-urea;

5 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-pyridin-3-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

1-(5-tert-Butyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea;

10 1-(5-tert-Butyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

1-(6-tert-Butyl-2-chloro-3-methyl-pyridin-4-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

15 1-(6-tert-Butyl-2-chloro-3-methyl-pyridin-4-yl)-3-[4-(6-thiomorpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

20 1-[2-Methoxy-5-(1-methyl-cyclopropyl)-phenyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylmethyl-pyrimidin-5-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-urea;

25 1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-urea;

1-[5-(1,1-Dimethyl-propyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(4-thiomorpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalen-1-yl]-urea;

30 1-[5-(1,1-Dimethyl-propyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

35 1-[5-(1-Cyano-cyclopropyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylmethyl-pyrimidin-5-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-tert-Butyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

40 1-[5-tert-Butyl-2-(2-methyl-pyrimidin-5-yl)-phenyl]-3-[4-(5-pyridin-4-ylmethyl-pyridin-2-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

45 1-[5-tert-Butyl-2-(2-methyl-pyrimidin-5-yl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

60165867.11699

567
557

Docket No. 9/161 PV

1-[5-tert-Butyl-2-(3-hydroxy-propyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

5 1-[5-tert-Butyl-2-(3-morpholin-4-yl-3-oxo-propyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-tert-Butyl-2-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

10 2-[4-tert-Butyl-2-(3-{4-[6-(2,6-dimethyl-morpholin-4-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl}-ureido)-phenoxy]-acetamide;

3-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-ureido]-naphthalen-1-yl}-benzamide;

15 4-tert-Butyl-2-{3-[4-(2-chloro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalen-1-yl]-ureido}-benzamide

and the pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

20

8. A compound selected from:

25 1-(2-tert-Butyl-5-methyl-pyridin-4-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

1-(3-tert-Butyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

30

1-(4-Methyl-biphenyl-3-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

35 1-(4-tert-Butyl-biphenyl-2-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

1-(5-Isopropyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

40 1-(5-sec-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

1-(5-tert-Butyl-2-methoxymethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

45

60165867-111699

558
558

Docket No. 9/161 PV

1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-
naphthalen-1-yl]-urea;

5 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-[(3-methoxy-propyl)-methyl-amino]-pyridin-3-
yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-
naphthalen-1-yl]-urea;

10 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-pyridin-3-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-
naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-(1,1-Dimethyl-propyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-
yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

15 1-[5-tert-Butyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-
naphthalen-1-yl]-urea;

20 1-[5-tert-Butyl-2-(2-methyl-pyrimidin-5-yl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-
pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

1-[5-tert-Butyl-2-(3-hydroxy-propyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-
yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

25 1-[5-tert-Butyl-2-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-
pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

30 N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-
yl]-ureido}-phenyl)-acetamide

and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

9. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of a
35 compound according to claims 1 or 7.

10. A method of treating a disease mediated by cytokines which comprises
administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of
40 a compound according to claims 1 or 7.

60165867.111699

569
559

11. The method according to claim 10 wherein the cytokine-mediated disease is selected from rheumatoid arthritis, osteoarthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis, multiple sclerosis, Guillain-Barre syndrome, psoriasis, graft versus host disease, systemic lupus erythematosus, diabetes, toxic shock syndrome, osteoporosis, Alzheimer's disease,
5 acute and chronic pain, contact dermatitis and atherosclerosis.

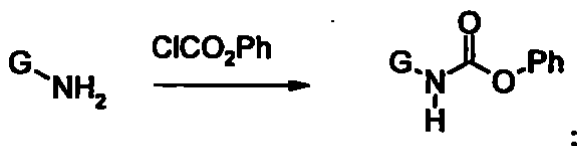
12. A method of treating a neutrophil-mediated disease selected from stroke, myocardial infarction, thermal injury, adult respiratory distress syndrome (ARDS),
10 multiple organ injury secondary to trauma, acute glomerulonephritis, dermatoses with acute inflammatory components, acute purulent meningitis, hemodialysis, leukopheresis, granulocyte transfusion associated syndromes and necrotizing enterocolitis, which comprises administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound according to claims 1 or 7 .

15

13. A method of making a compound of the formula(I) comprising:

20

- a) reacting an arylamine with phenyl chloroformate in a suitable solvent with a suitable base at 0 – 85°C for about 2 – 24 hours:

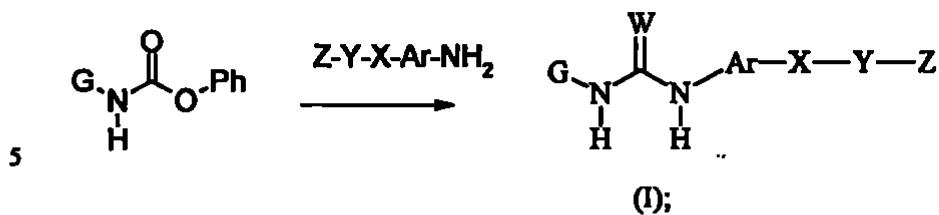


25

530
560

Docket No. 9/161 PV

- b) reacting the product of step a) with an arylamine shown below in a non-protic anhydrous at 0 – 110°C for about 2 – 24 hours; to produce a compound of the formula (I):



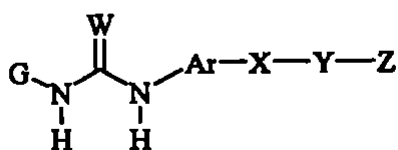
wherein W is O and G, Ar, X, Y and Z are as defined in claim 1.

60465867.111699

527
561

ABSTRACT

Disclosed are novel aromatic compounds of the formula (I) wherein G, W, Ar, X, Y and
5 Z are defined 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.

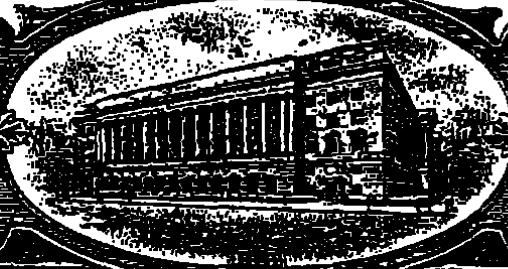


(I)

10

669TTT 79 59T09
60165 67.111699

573
562



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

8 de Febrero de 2000

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: 60/165.867

FECHA DE PRESENTACIÓN: 16 de Noviembre de 1999



Por la Autoridad del
COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS

P. SWAIN

Oficial certificador

574
563

HOJA PORTADA DE SOLICITUD PROVISIONAL

Esta es una petición para presentar una SOLICITUD PROVISIONAL bajo 37 CFR 1.53 (b)(2)

N° de expediente		9/161PV		Escribir a máquina un signo más (+) dentro de esta casilla		+
INVENTOR(ES)/SOLICITANTE(S)						
APELLIDO	NOMBRE	INICIAL CENTRAL	RESIDENCIA (CIUDAD Y ESTADO O PAÍS EXTRANJERO)			
BETAGERI	RAJ		Bethel, Connecticut			
BREITFELDER	STEFFEN		Danbury, Connecticut			
TÍTULO DE LA INVENCION (máximo 280 caracteres)						
Compuestos útiles como agentes antiinflamatorios						
DIRECCIÓN DE CORRESPONDENCIA						
Dr. R.P. Raymond Boehringer Ingelheim Corp. 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368 Ridgefield						
ESTADO	Connecticut	COD. POSTAL	06877	PAIS	EE.UU.	
PARTES DE LA SOLICITUD ANEJAS (márquese todo lo que sea pertinente)						
☒ Memoria descriptiva	Número de páginas	96	☐ Declaración de pequeña entidad			
☐ Dibujos	Número de hojas		☐ Otros (especificar)			
MÉTODO DE PAGO (marcar uno)						
☐ Se adjunta un cheque o giro postal para cubrir la tasa de presentación provisional			CANTIDAD DE LA TASA DE PRESENTACIÓN PROVISIONAL (\$)		\$150.00	
☒ El Comisionado está autorizado con la presente para cargar las tasas de presentación y abonar el N° de cuenta de depósito. Se adjunta una copia duplicada de este documento para conveniencia del Comisionado Adjunto			02-2955			

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

- ☒ No.
☐ Si, el nombre de la Agencia del Gobierno de EE.UU. y el número de contrato con el Gobierno son: _____

Respetuosamente sometido,

FIRMA: Ilegible

Fecha:

16 Nov. 1999

NOMBRE ESCRITO A MÁQUINA
o IMPRESO: Anthony P. Bottino

N° de registro: 41.629
(si procede)

PRESENTACIÓN DE SOLICITUD PROVISIONAL ÚNICAMENTE

Declaración de provisoriedad por parte del solicitante: Se declara que este formulario (Forma 2) no se ha completado. 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 0651-00XQ), Washington, DC 20503. NO ENVIAR TASAS NI FORMULARIOS COMPLETADOS A ESTA DIRECCIÓN. Enviarlos al Jefe de Patentes y Marcas Registradas, Washington, DC 20231.

- ☒ LOS INVENTORES ADICIONALES SON NOMBRADOS EN HOJAS NUMERADAS POR SEPARADO ANEJAS AL PRESENTE

575
564

Nº de expediente 9/161PV

INVENTORES ADICIONALES (página 2 de 2)

INVENTOR(ES)/SOLICITANTE(S)			
APELLIDO	NOMBRE	INICIAL CENTRAL	RESIDENCIA (CIUDAD Y ESTADO O PAÍS EXTRANJERO)
CIRILLO	PIER	F.	Woodbury, Connecticut
GILMORE	THOMAS	A.	Middlebury, Connecticut
HICKEY	EUGENE	R.	Danbury, Connecticut
KIRrane	THOMAS	M.	Danbury, Connecticut
MORIAK	MONICA	H.	Danbury, Connecticut
MOSS	NEIL	.	Ridgefield, Connecticut
PATEL	USHA		Brookfield, Connecticut
PROUDFOOT	JOHN	R.	Newtown, Connecticut
SHARMA	RAJIV		Ridgefield, Connecticut
SUN	SANXING		Danbury, Connecticut
TAKAHASHI	HIDENORI		LaGrangeville, New York

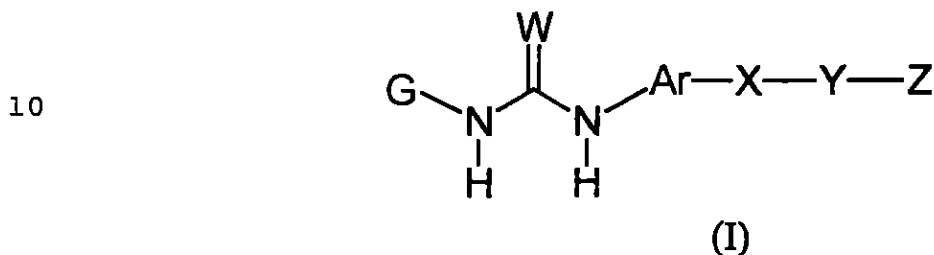
576
565

Compuestos útiles como agentes antiinflamatorios

CAMPO TECNICO DE LA INVENCION

5

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



- 15 en donde G, W, Ar, X, Y y Z se definen más abajo. Los compuestos de la invención inhiben la producción de citoquinas implicadas en procesos inflamatorios y, así, son útiles para tratar enfermedades y estados patológicos que implican una inflamación tal como una enfermedad inflamatoria crónica.
- 20 Esta invención se refiere también a procedimientos para preparar estos compuestos y a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

25

El factor de la necrosis de tumores (TNF) e interleuquina-1 (IL-1) son importantes entidades biológicas a las que se alude colectivamente como citoquinas proinflamatorias. Estas, junto con varias otras moléculas relacionadas, median en la

30 respuesta inflamatoria asociada con el reconocimiento inmunológico de agentes infecciosos. La respuesta inflamatoria juega un importante papel para limitar y controlar infecciones patógenas.

Niveles elevados de citoquinas proinflamatorias están

35 también asociados con un cierto número de enfermedades de autoinmunidad tales como síndrome del choque tóxico, artritis

reumatoide, osteoartritis, diabetes y enfermedad inflamatoria del intestino (Dinarello, C.A., et al., 1984, Rev. Infect. Disease 6:51). En estas enfermedades, la elevación crónica de la inflamación exagera o provoca gran parte de la patofisiología observada. Por ejemplo, el tejido sinovial reumatoide queda invadido por células inflamatorias que dan como resultado la destrucción del cartílago y el hueso (Koch, A.E., et al., 1995, J. Invest. Med. 43:28-38). Un método terapéutico importante y aceptado para la intervención potencial con fármacos en estas enfermedades es la reducción de citoquinas proinflamatorias tal como TNF (al que se alude también en su forma secretada exenta de células como TNF α) e IL-1 β . Actualmente, se encuentran en ensayos clínicos un cierto número de terapias anti-citoquina. La eficacia ha sido demostrada con un anticuerpo monoclonal dirigido contra TNF α en un cierto número de enfermedades autoinmunes (Heath, P., "CDP571: An Engineered Human IgG4 Anti-TNF α Antibody" IBC Meeting on Cytokine Antagonists, Filadelfia, PA, 24-5 de abril, 1997). Estas incluyen el tratamiento de 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 piensa que el anticuerpo monoclonal actúa uniéndose tanto a TNF α soluble como a TNF unido a la membrana.

Se ha tratado por ingeniería un receptor de TNF α soluble que interactúa con TNF α . El método es similar al descrito anteriormente para los anticuerpos monoclonales dirigidos contra TNF α ; ambos agentes se unen a TNF α soluble, reduciendo así su concentración. Una versión de esta construcción, denominada Enbrel (Immunex, Seattle, WA) demostró recientemente una eficacia en un ensayo clínico de fase III para el tratamiento de la artritis reumatoide (Brower et al., 1997, Nature Biotechnology 15:1240). Otra versión del receptor de TNF α , Ro 45-2081 (Hoffman-LaRoche Inc., Nutley, NJ) ha demostrado eficacia en diversos modelos con animales de inflamación alérgica de los pulmones y lesión aguda de los

pulmones. Ro 45-2081 es una molécula quimérica recombinante construida a partir del receptor de TNF humano soluble de 55 kDa fusionado a la región de bisagra del gen IgG1 de cadena pesada y expresado en células eucarióticas (Renzetti, et al., 5 1997, Inflamm. Res. 46:S143).

IL-1 ha sido implicada como una molécula de efector inmunológica en un gran número de procesos patológicos. El antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra) ha sido examinado en ensayos clínicos con seres humanos. La eficacia se ha 10 demostrado para el tratamiento de la artritis reumatoide (Antril, Amgen). En un ensayo clínico con seres humanos fase III, IL-1ra redujo la tasa de mortalidad en pacientes con el síndrome del choque séptico (Dinarello, 1995, Nutrition 11, 492). La osteoartritis es una lenta enfermedad progresiva 15 caracterizada por la destrucción del cartílago de las articulaciones. IL-1 se detecta en el fluido sinovial y en la matriz del cartílago de articulaciones osteoartíticas. Se ha demostrado que antagonistas de IL-1 disminuyen la degradación de los componentes de la matriz del cartílago en una diversi- 20 dad de modelos experimentales de artritis (Chevalier, 1997, Biomed Pharmacother. 51, 58). El óxido nítrico (NO) es un mediador de la homeostasis cardiovascular, neurotransmisión y función inmune; recientemente, se ha demostrado que tiene importantes efectos en la modulación de la remodelación de 25 los huesos. Citoquinas tales como IL-1 y TNF son potentes estimuladores de la producción de NO. NO es una importante molécula reguladora en los huesos con efecto sobre las células del linaje de osteoblastos y osteoclastos (Evans, et al., 1996, J Bone Miner Res. 11, 300). La promoción de la 30 destrucción de células beta, que conduce a diabetes mellitus dependiente de insulina, muestra una dependencia de IL-1. Algo de esta lesión se puede mediar a través de otros efectores tales como prostaglandinas y tromboxanos. IL-1 puede efectuar este proceso controlando el nivel tanto de 35 ciclooxygenasa II como de la expresión de óxido nítrico sintetasa inducible (McDaniel et al., 1996, Proc Soc Exp Biol

Med. 211, 24).

Se espera que inhibidores de la producción de citoquinas bloqueen la expresión de ciclooxigenasa inducible (COX-2). Se ha demostrado que la expresión de COX-2 es incrementada por
5 citoquinas y, se piensa que es la isoforma de la ciclooxigenasa responsable de la inflamación (M.K. O'Banion et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A, 1992, 89, 4888). Por consiguiente, sería de esperar que inhibidores de citoquinas tales como IL-1 exhibieran una eficacia contra los trastornos
10 actualmente tratados con inhibidores de COX tales como NSAIDs familiares. Estos trastornos incluyen el dolor agudo y crónico, así como síntomas de inflamación y enfermedad cardiovascular.

La elevación de varias citoquinas ha sido demostrada
15 durante la enfermedad inflamatoria del intestino (EII) activa. Un desequilibrio de la mucosa de IL-1 e IL-1ra intestinales está presente en pacientes con EII. La producción insuficiente de IL-1ra endógeno puede contribuir a la patogénesis de EII (Cominelli, et al., 1996, Aliment Pharmacol Ther. 10, 49). La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la presencia de depósitos de proteínas beta-amiloides, marañas neurofibrilares y disfunción colinérgica a lo largo de la región del hipocampo. El daño estructural y metabólico encontrado en la enfermedad de Alzheimer es posiblemente
25 debido a una elevación sostenida de IL-1 (Holden, et al., 1995, Med Hypotheses, 45, 559). Se ha identificado un papel para IL-1 en la patogénesis del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). IL-1ra mostró una clara relación con sucesos inflamatorios agudos, así como con las diferentes fases de la
30 enfermedad en la patofisiología de la infección por VIH (Kreuzer, et al., 1997, Clin Exp Immunol. 109, 54). IL-1 y TNF están ambos implicados en la enfermedad periodontal. El proceso destructivo asociado con la enfermedad periodontal puede ser debido a una desregulación tanto de IL-1 como de
35 TNF (Howells, 1995, Oral Dis. 1, 266).

Citoquinas proinflamatorias tales como TNF α e IL-1 β son

también importantes mediadores del choque séptico y de la disfunción cardiopulmonar asociada, del síndrome del dolor respiratorio agudo (SDRA) y del fallo múltiple de los órganos. TNF α también ha estado implicado en la caquexia y en la degradación de los músculos, asociada con la infección por VIH (Lahdiverta et al., 1988, Amer J. Med., 85, 289). La obesidad está asociada con una incidencia incrementada de la infección, diabetes y enfermedad cardiovascular. Se han señalado anormalidades en la expresión de TNF α para cada uno de los estados anteriores (Loffreda, et al., 1998, FASEB J. 12, 57). Se ha propuesto que niveles elevados de TNF α están implicados en otros trastornos relacionados con la alimentación tales como anorexia y bulimia nerviosa. Se trazan paralelas patofisiológicas entre la anorexia nerviosa y la caquexia cancerígena (Holden, et al., 1996, Med Hypotheses 47, 423). Se demostró que un inhibidor de la producción de TNF α , HU-211, mejoraba el resultado de la lesión del cerebro cerrado en un modelo experimental (Shohami, et al., 1997, J Neuroimmunol. 72, 169). Se sabe que la aterosclerosis tiene un componente inflamatorio, y se ha sugerido que citoquinas tales como IL-1 y TNF α fomentan la enfermedad. En un modelo con animales se demostró que un antagonista del receptor de IL-1 inhibía la formación de estrías grasas (Elhage et al., 1998, Circulation, 97, 242).

La expresión anormal de la óxido nítrico sintetasa inducible (ONSi) ha sido asociada con la hipertensión en la rata espontáneamente hipertensa (Chou et al., 1998, Hypertension, 31, 643). IL-1 juega un papel en la expresión de ONSi y, por lo tanto, puede jugar en papel en la patogénesis de la hipertensión (Singh et al., 1996, Amer. J. Hypertension, 9, 867).

Se ha demostrado también que IL-1 induce la uveitis en ratas que podría ser inhibida con bloqueadores de IL-1 (Xuan et al., 1998, J. Ocular Pharmacol. and Ther., 14, 31). Se ha demostrado que citoquinas, incluidas IL-1, TNF y GM-CSF, estimulan la proliferación de blastos de leucemia mielógena

aguda (Bruserud, 1996, Leukemia Res. 20, 65). Se demostró que IL-1 era esencial para el desarrollo tanto de dermatitis por contacto irritante como alérgica. La sensibilización epicutánea se puede evitar mediante la administración de un anticuerpo monoclonal anti-IL-1 antes de la aplicación epicutánea de un alérgeno (Muller, et al., 1996, Am J Contact Dermat. 7, 177). Datos obtenidos de ratones atacados por IL-1 indican la implicación crítica en la fiebre de esta citoquina (Kluger et al., 1998, Clin Exp Pharmacol Physiol. 25, 141). Una diversidad de citoquinas, incluidas TNF, IL-1, IL-6 e IL-8, inician la reacción de fase aguda que es estereotipada en fiebre, indisposición, mialgia, dolor de cabeza, hipermetabolismo celular y respuestas endocrinas y enzimáticas múltiples (Beisel, 1995, Am J Clin Nutr. 62, 813). La producción de estas citoquinas inflamatorias es rápidamente seguida de trauma o de la invasión patógena del organismo.

Otras citoquinas proinflamatorias han sido correlacionadas con una diversidad de estados patológicos. IL-8 se correlaciona con la afluencia de neutrófilos en sitios de la inflamación o lesión. El bloqueo de los anticuerpos con IL-8 ha demostrado jugar un papel para IL-8 en la lesión de tejidos asociada con neutrófilos en la inflamación aguda (Harada et al., 1996, Molecular Medicine Today 2, 482). Por lo tanto, un inhibidor de la producción de IL-8 puede ser útil en el tratamiento de enfermedades mediadas predominantemente por neutrófilos tales como apoplejía e infarto de miocardio, solos o después de una terapia trombolítica, lesión térmica, síndrome del dolor respiratorio en adultos (SDRA), lesión múltiple de los órganos secundaria al trauma, glomerulonefritis aguda, dermatosis con componentes inflamatorios agudos, meningitis purulenta aguda u otros trastornos del sistema nervioso central, hemodiálisis, leucoferisis, síndromes asociados con la transfusión de granulocitos y enterocolitis necrotizante.

Rinovirus activa la producción de diversas citoquinas proinflamatorias, predominantemente IL-8, que da como

resultado enfermedades sintomáticas tales como rinitis aguda (Winther et al., 1998, Am J Rhinol. 12, 17).

Otras enfermedades que son afectadas por IL-8 incluyen isquemia y reperfusión del miocardio, enfermedad inflamatoria
5 del intestino y muchas otras.

La citoquina proinflamatoria IL-6 ha sido implicada con la respuesta en fase aguda. IL-6 es un factor de crecimiento en un cierto número de enfermedades oncológicas que incluyen mieloma múltiple y discrasias de células del plasma relacionadas (Treon, et al., 1998, Current Opinion in Hematology 5:
10 42). Se ha demostrado también que es un importante mediador de la inflamación dentro del sistema nervioso central. Niveles elevados de IL-6 se encuentran en varios trastornos neurológicos, incluidos complejo SIDA-demencia, enfermedad de
15 Alzheimer, esclerosis múltiple, lupus eritomatoso sistémico, trauma del SNC y meningitis vírica y bacteriana (Gruol, et al., 1997, Molecular Neurobiology 15:307). IL-6 juega también un importante papel en la osteoporosis. En modelos murínicos se ha demostrado que efectúa una resorción de los huesos e
20 induce una actividad de los osteoclastos (Ershler et al., 1997, Development and Comparative Immunol. 21: 487). Existen acusadas diferencias entre citoquinas tales como niveles de IL-6, in vivo entre osteoclastos de hueso normal y huesos de pacientes con la enfermedad de Paget (Mills, et al., 1997,
25 Calcif Tissue Int. 61, 16). Se ha demostrado que un cierto número de citoquinas está implicado en la caquexia cancerígena. La gravedad de los parámetros clave de la caquexia se puede reducir mediante el tratamiento con anticuerpos anti-IL-6 o con antagonistas del receptor de IL-6 (Strassmann, et
30 al., 1995, Cytokins Mol Ther. 1, 107). Varias enfermedades infecciosas tal como influenza, indican a IL-6 e IFN alfa como factores clave tanto en la formación del síntoma como en la defensa del hospedante (Hayden, et al., 1998, J Clin Invest. 101, 643). La sobreexpresión de IL-6 ha sido implica-
35 da en la patología de un cierto número de enfermedades incluidas mieloma múltiple, artritis reumatoide, enfermedad

de Castleman, psoriasis y osteoporosis post-menopáusica (Simpson, et al., 1997, Protein Sci. 6, 929). Compuestos que interferían en la producción de citoquinas, incluidas IL-6 y TNF, eran eficaces en el bloqueo de una anafilaxis cutánea pasiva en ratones (Scholz et al., 1998, J. Med. Chem., 41, 1050).

GM-CSF es otra citoquina proinflamatoria con relevancia a un cierto número de enfermedades terapéuticas. Influye no sólo en la proliferación y diferenciación de células germinales, sino también regula varias otras células implicadas en la inflamación aguda y crónica. Se ha intentado el tratamiento con GM-CSF en un cierto número de estados patológicos incluida la curación de heridas por quemaduras, la resolución de injertos de piel, así como mucositis citostática e inducida por radioterapia (Masucci, 1996, Medical Oncology 13: 149). Parece que GM-CSF juega también un papel en la replicación de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en células de líneas de macrófagos con relevancia a la terapia del SIDA (Crowe et al., 1997, Journal of Leukocyte Biology 62, 41). El asma bronquial se caracteriza por un proceso inflamatorio en los pulmones. Las citoquinas implicadas incluyen, entre otras, GM-CSF (Lee, 1998, J R Coll Physicians Lond 32, 56).

El interferon γ (IFN γ) ha sido implicado en un cierto número de enfermedades. Ha sido asociado con una deposición incrementada de colágeno que es una característica histopatológica central de la enfermedad de injerto frente a hospedante (Parkman, 1998, Curr Opin Hematol. 5, 22). Después de un trasplante de riñón, se le diagnosticó a un paciente leucemia mielógena aguda. El análisis retrorrespectivo de citoquinas de la sangre periférica reveló niveles elevados de GM-CSF e IFN γ . Estos niveles elevados coincidían con un aumento en el recuento de leucocitos en la sangre periférica (Burke, et al., 1995, Leuk Lymphoma. 19, 173). El desarrollo de diabetes dependiente de insulina (tipo 1) se puede correlacionar con la acumulación en células de los islotes

pancreáticas de células T productoras de IFN γ (Ablumunits, et al., 1998, J Autoimmun. 11, 73). IFN γ junto con TNF, IL-2 e IL-6 condujeron a la activación de la mayoría de células T periféricas antes del desarrollo de lesiones en el sistema nervioso central para enfermedades tales como esclerosis múltiple (EM) y complejo de SIDA-demencia (Martino et al., 1998, Ann Neurol. 43, 340). Lesiones ateroscleróticas dan como resultado una enfermedad arterial que puede conducir al infarto de corazón y del cerebro. Muchas células inmunes activadas están presentes en estas lesiones, principalmente células T y macrófagos. Estas células producen grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias tales como TNF, IL-1 e IFN γ . Se piensa que estas citoquinas están implicadas en fomentar la apoptosis o la muerte programada de células de las células musculares lisas vasculares que las rodean que dan como resultado lesiones ateroscleróticas (Geng, 1997, Heart Vessels Suppl 12, 76). Sujetos alérgicos producen ARNm específico para IFN γ después del enfrentamiento con veneno de avispa (Bonay, et al., 1997, Clin, Exp Immunol. 109, 342). La expresión de un cierto número de citoquinas, incluida IFN γ ha demostrado que aumenta después de una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado, indicando así un papel de la IFN γ en dermatitis atópica (Szepietowski, et al., 1997, Br J Dermatol. 137, 195). Se efectuaron estudios histopatológicos e inmunohistológicos en casos de malaria cerebral fatal. Se observó evidencia de IFN γ 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 diversas enfermedades infecciosas. La vía de síntesis del óxido nítrico es activada en respuesta a la infección con determinados virus a través de la inducción de citoquinas proinflamatorias tales como IFN γ (Akaike, et al., 1998, Proc Soc Exp Biol Med. 217, 64). Pacientes, crónicamente infectados con el virus de la hepatitis B (VHB) pueden desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular. La

expresión y replicación del gen vírico en ratones transgénicos con VHB puede ser suprimida por un mecanismo post-transcripcional mediado por IFN γ , TNF e IL-2 (Chisari, et al., 1995, Springer Semin Immunopathol. 17, 261). IFN γ puede
5 inhibir selectivamente la resorción de los huesos inducida por citoquinas. Parece que ésto lo hace a través de la intermediación de óxido nítrico (NO) que es una importante molécula reguladora para la remodelación de los huesos. El NO puede estar implicado como un mediador de enfermedad ósea
10 para enfermedades tales como: la artritis reumatoide, osteolisis asociada con tumores y osteoporosis postmenopáusica (Evans, et al., 1996, J Bone Miner Res. 11, 300). Estudios con ratones deficientes en genes han demostrado que la producción de IFN γ dependiente de IL-12 es crítica en el
15 control del crecimiento parasitario temprano. A pesar de que este proceso es independiente del óxido nítrico, el control de la infección crónica parece ser dependiente de NO (Alexander et al., 1997, Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 352, 1355). NO es un importante vasodilatador, y existe una
20 evidencia convincente de su papel en el choque cardiovascular (Kilbourn, et al., 1997, Dis Mon. 43, 277). IFN γ se requiere para la progresión de la inflamación intestinal crónica en enfermedades tales como la enfermedad de Crohn y la enfermedad inflamatoria del intestino (EII), presumiblemente a
25 través de la intermediación de linfocitos CD4+, probablemente del fenotipo TH1 (Sartor 1996, Aliment Pharmacol Ther. 10 Suppl 2, 43). Un nivel elevado de IgE del suero está asociado con diversas enfermedades atópicas tales como asma bronquial y dermatitis atópica. El nivel de IFN γ estaba negativamente
30 correlacionado con la IgE del suero, sugiriendo un papel de IFN γ en pacientes atópicos (Teramoto et al., 1998, Clin Exp Allergy 28, 74).

Compuestos que modulan la liberación de una o más de las citoquinas inflamatorias antes mencionadas pueden ser útiles
35 para tratar enfermedades asociadas con la liberación de estas citoquinas. Por ejemplo, el documento WO 98/52558 describe

588
575

compuestos de heteroarilurea que están indicados como útiles para tratar enfermedades mediadas por citoquinas. El documento WO 99/23091 describe otra clase de compuestos de urea que son útiles como agentes antiinflamatorios.

5 La patente de EE.UU. n° 5.162.360 describe compuestos de urea N-arilo sustituido-N'-heterocíclico sustituido que se describen como útiles para tratar hipercolesterolemia y aterosclerosis.

El trabajo citado antes apoya el principio de que la
10 inhibición de la producción de citoquinas era beneficiosa en el tratamiento de diversos estados patológicos. Algunos productos terapéuticos proteínicos están en un desarrollo final o han sido aprobados para uso en enfermedades particulares. Los productos terapéuticos proteínicos son costosos de
15 producir y tienen problemas de biodisponibilidad y estabilidad. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos inhibidores, de moléculas pequeñas, de la producción de citoquinas con perfiles de eficacia, farmacocinéticos y de seguridad optimizados.

20

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

A la vista del trabajo antes citado, existe una clara necesidad de compuestos que inhiban la producción de citoqui-
25 nas con el fin de tratar diversos estados patológicos.

Por lo tanto, es un objeto de la invención proporcionar nuevos compuestos que inhiban la liberación de citoquinas inflamatorias tales como interleuquina-1 y factor de la necrosis de tumores.

30 Es un objeto adicional de la invención proporcionar métodos para tratar enfermedades y estados patológicos que impliquen una inflamación tal como la enfermedad inflamatoria crónica, utilizando los nuevos compuestos de la invención.

Es todavía un objeto adicional de la invención propor-
35 cionar procedimientos para la preparación de los nuevos compuestos antes mencionados.

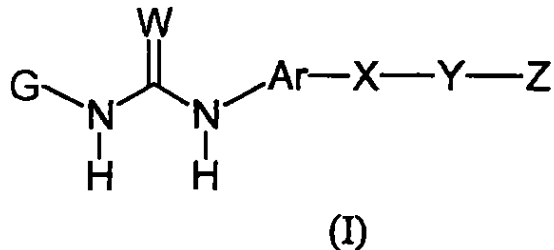
587
576

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En una realización de la invención, se proporcionan compuestos de la fórmula (I):

5

10



15

en donde:

G es:

- 20 un carbociclo C_{6-10} aromático o un carbociclo C_{3-10} no aromático, saturado o insaturado;
un heteroarilo de 6-10 miembros que contiene 1 o más heteroátomos elegidos de O, N y S;
un heterociclo monocíclico de 5-8 miembros que contiene uno
25 o más heteroátomos elegidos de O, N y S;
o
un heterociclo bicíclico de 8-11 miembros que contiene uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S;
en donde G está sustituido con uno o más de R_1 , R_2 o R_3 ;

30

Ar es:

- fenilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidronaftilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, benzotienilo, dihidrobenzotienilo, indanilo, indenilo o
- 35

~~588~~
377

indolilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de R_4 o R_5 ;

X es:

- 5 un cicloalquilo o cicloalquenilo C_{5-8} opcionalmente sustituido con uno a dos grupos oxo o una a tres cadenas de alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o alquil C_{1-4} -amino; fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, dihidropiridinonilo, maleimidilo, dihidromaleimidilo, piperidinilo, bencimidazol, 3H-imidazo[4,5-b]piridina, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo;
- 10

15 Y es:

- un enlace o una cadena de carbonos C_{1-4} saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, opcionalmente halogenada parcial o totalmente, en donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por O, N o $S(O)_m$, y en donde Y está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, fenilo o uno o más alquilos C_{1-4} sustituidos opcionalmente con uno o más átomos de halógeno;
- 20

25 Z es:

- fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo, piranilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos, alquilos C_{1-6} , alcoxis C_{1-6} , hidroxis, aminos, mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, alquil C_{1-6} - $S(O)_m$, CN, $CONH_2$, COOH o fenilaminos, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alquilos C_{1-6} o alcoxis C_{1-6} ;
- 30
- 35 tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanonilo, 1,3-dioxanonilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo,

589
578

- tiomorfolino-sulfoxidilo, tiomorfolino-sulfonilo, piperidinilo, piperidinonilo, piperazinilo, tetrahidropirimidonilo, ciclohexanonilo, ciclohexanolilo, pentametileno-sulfidilo, pentametileno-sulfoxidilo, pentametileno-sulfonilo, sulfuro
- 5 de tetrametileno, tetrametileno-sulfoxidilo o tetrametileno-sulfonilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres cianos, alquilos C_{1-6} , alcoxis C_{1-6} , hidroxis, aminos, mono- o di-(alquil C_{1-3}) amino-alquilos C_{1-3} , $CONH_2$, fenilamino-alquilos C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} -alquilos C_{1-3} ;
- 10 halógeno, alquilo C_{1-4} , ciano, amino, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , $NH_2C(O)$, mono- o di-(alquil C_{1-3}) aminocarbonilo, mono- o di-(alquil C_{1-5}) amino, amina secundaria o terciaria, en donde el nitrógeno del amino está unido covalentemente a alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-5} -alquilo, piridinil-alquilo C_{1-3} , imidazolil-al-
- 15 quilo C_{1-3} , tetrahidrofuranil-alquilo C_{1-3} , nitrilo-alquilo C_{1-3} , carboxamido-alquilo C_{1-3} , fenilo, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(alquil C_{1-3}) aminos, alquil C_{1-5} - $S(O)_m$ o fenil- $S(O)_m$, en donde el anillo de fenilo está
- 20 opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, halógeno o mono- o di-(alquil C_{1-3}) amino; alquil C_{1-5} - $S(O)_m$ y fenil- $S(O)_m$, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alco-
- 25 xis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(alquil C_{1-3}) aminos;

cada R_1 es, independientemente:

- alquilo C_{1-10} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres cicloalcanilos
- 30 C_{1-10} , hidroxis, fenilos, naftilos, piridinilos, pirimidinilos, pirazinilos, piridazinilos, pirrolilos, imidazolilos, pirazolilos, tienilos, furilos, isoxazolilos o isotiazolilos; estando cada uno de los antes mencionados opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de halógeno,
- 35 alquilo C_{1-6} , que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, cicloalcanilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{5-8} , hidroxilo,

590
579

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

5 ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi o cicloheptiloxi, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente halogenados, CN, hidroxialquilo C_{1-3} , o arilo; o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres gru-

10 pos metileno del anillo están reemplazados, independientemente, por O, $S(O)_m$, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ o NH; feniloxi o benciloxi, cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente

15 halogenado, CN, hidroxialquilo C_{1-3} , o arilo; o un análogo de un grupo cicloarilo de este tipo, en donde uno a dos grupos metino del anillo están independientemente reemplazados por N; ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo,

20 cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo o bicicloheptanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado, CN, hidroxialquilo C_{1-3} , o arilo; o un análogo de

25 un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados, independientemente, por O, $S(O)_m$, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ o NH; alquenilo C_{3-10} , ramificado o no ramificado, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente

30 sustituido con uno a tres alquilos C_{1-5} , ramificados o no ramificados, fenilos, naftilos, piridinilos, pirimidinilos, pirazinilos, piridazinilos, pirrolilos, imidazolilos, pirazolilos, tienilos, furilos, isoxazolilos o isotiazolilos, estando cada uno de los antes mencionados sustituido con cero

35 a cinco halógenos, alquilo C_{1-6} , que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropanilo, ciclobutani-

lo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclo-
 pentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, hidroxí,
 ciano, alquiloxi C_{1-3} , que está opcionalmente parcial o
 totalmente halogenado, $NH_2C(O)$, mono- o di-(alquil C_{1-3}) amino-
 5 carbonilo; estando el alqueno C_{1-3} , ramificado o no ramifi-
 cado, opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos
 elegidos de O, N y $S(O)_m$;
 ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, ciclohep-
 tenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo o biciclohepteni-
 10 lo, en donde un grupo cicloalqueno de este tipo está
 opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;
 ciano, halógeno;
 metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y propoxicarbonilo;
 sililo que contiene tres grupos alquilo C_{1-4} , opcionalmente
 15 parcial o totalmente halogenados;
 cadena de carbonos de alquino C_{1-6} , ramificada o no ramifi-
 cada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en donde
 uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados
 por O, NH o $S(O)_m$ y en donde dicho grupo alquino está
 20 opcionalmente sustituido, de forma independiente, con uno a
 dos grupos oxo, pirrolidinilo, pirrolilo, uno o más alquilo
 C_{1-4} , opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de
 halógeno, nitrilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo,
 imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo o mono- o di-
 25 -(alquil C_{1-3}) amino, opcionalmente sustituido con uno o más
 átomos de halógeno;
 cada uno de R_2 , R_4 y R_5 es
 un alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, opcionalmente
 parcial o totalmente halogenado, acetilo, aroílo, alcoxi C_{1-4}
 30 ramificado o no ramificado, estando cada uno opcionalmente
 parcial o totalmente halogenado, halógeno, metoxicarbonilo,
 alquil $C_{1-3}-S(O)_m$, opcionalmente parcial o totalmente haloge-
 nado, o fenilsulfonilo;
 alcoxi C_{1-6} , hidroxí, amino o mono- o di-(alquil C_{1-4}) amino,
 35 ciano, halógeno;
 OR_6 ;

nitro; o

mono- o di-(alquil C_{1-4})amino- $S(O)_2$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, o H_2NSO_2 ;

5 cada uno de R_3 es, independientemente:

fenilo, naftilo, morfolinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, furilo, tetrahidrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzpirazolilo, benzotiofuranilo, cinolinilo, pteridinilo, ftalazinilo, naftipiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, purinilo o indazolilo, cada uno de los antes mencionados está opcionalmente sustituido con uno a tres fenilos, naftilos, heterociclos o heteroarilos tal como se han descrito aquí antes en este párrafo, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, fenil-alquilo C_{1-5} , naftil-alquilo C_{1-5} , halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, alquilo C_{1-5} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo, naftilo, heteroarilo o heterocíclico, en donde el resto heterocíclico o heteroarilo es como se ha descrito aquí antes en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heteroarilo o amino heterocíclico, en donde el resto heteroarilo o heterocíclico es como se ha descrito aquí antes en este párrafo, $NH_2C(O)$, un mono- o di-(alquil C_{1-3})aminocarbonilo, alquil $C_{1-5}-C(O)$ -alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-5} , mono- o di-(alquil C_{1-3})amino-alquilo C_{1-5} , amino- $S(O)_2$, di-(alquil C_{1-3})amino- $S(O)_2$, R_7 -alquilo C_{1-5} , R_8 -alcoxi C_{1-5} , $R_7-C(O)$ -alquilo C_{1-5} , R_{10} -alquil $C_{1-5}(R_{11})N$, carboxi-mono- o di-(alquil C_{1-5})amino;

35 un arilo condensado seleccionado de benzociclobutanilo, inda-

nilo, indenilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo o un heteroarilo condensado seleccionado de ciclopentenopiridinilo, ciclohexanopiridinilo, ciclopentanopirimidinilo, ciclohexanopirimidinilo, 5 ciclopentanopirazinilo, ciclohexanopirazinilo, ciclopentanopiridazinilo, ciclohexanopiridazinilo, ciclopentanoquinolinilo, ciclohexanoquinolinilo, ciclopentanoisoquinolinilo, ciclohexanoisoquinolinilo, ciclopentanoindolilo, ciclohexanoindolilo, ciclopentanobencimidazolilo, ciclohexanobencimidazolilo, 10 ciclopentanobenzoxazolilo, ciclohexanobenzoxazolilo, ciclopentanoimidazolilo, ciclohexanoimidazolilo, ciclopentanotienilo y ciclohexanotienilo; en donde el anillo de arilo condensado o el anillo de heteroarilo condensado está sustituido, independientemente, con cero a tres fenilos, 15 naftilos, piridinilos, pirimidinilos, pirazinilos, piridazinilos, pirrolilos, imidazolilos, pirazolilos, tienilos, furilos, isoxazolilos, isotiazolilos, alquilo C_{1-6} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, ciano, alquilo C_{1-3} , que está opcionalmente parcial o 20 totalmente halogenado, fenilo, naftilo, heteroarilo o heterocíclico es como se ha descrito antes aquí en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heteroarilo o amino heterocíclico, en donde el resto heteroarilo o heterocíclico es como se ha descrito aquí anteriormente 25 en este párrafo, $NH_2C(O)$, mono- o di-(alquil C_{1-3})aminocarbonilo, alquil $C_{1-4}-OC(O)$, alquil $C_{1-5}-C(O)$ -alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-5} , mono- o di-alquil(C_{1-3})amino-alquilo C_{1-5} , R_{12} -alquilo C_{1-5} , R_{13} -alcoxi C_{1-5} , $R_{14}-C(O)$ -alquilo C_{1-5} o R_{15} -alquil 30 $C_{1-3}(R_{16})N$; ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo o bicicloheptanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres 35 grupos alquilo C_{1-3} , o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo

594
583

- están reemplazados, independientemente, por O, S, CHOH, $>C=O$,
 $>C=S$ o NH ;
- ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo,
cicloheptadienilo, biciclohexenilo o bicicloheptenilo,
- 5 cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres grupos
alquilo C_{1-3} ;
- alquil C_{1-4} -fenil- $C(O)$ -alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} - $C(O)$ -alquilo C_{1-4}
o alquil C_{1-4} -fenil- $S(O)_m$ -alquilo C_{1-4} ;
- alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ramificado o no ramificado, cada uno
- 10 de los cuales está opcionalmente parcial o totalmente haloge-
nado u opcionalmente sustituido con R_{17} ;
- OR_{18} o alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con OR_{18} ;
- amino o mono- o di-(alquil C_{1-5}) amino, opcionalmente sustitui-
do con R_{19} ;
- 15 $R_{20}C(O)N(R_{21})-$, $R_{22}O-$ o $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{25}(CH_2)_mC(O)N(R_{21})-$ o
 $R_{26}C(O)(CH_2)_mN(R_{21})-$;
- alqueno C_{2-6} sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)-$;
- cadena de carbonos de alquino C_{2-6} , ramificada o no ramifi-
cada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en donde
- 20 uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados
por O, NH , $S(O)_m$, y en donde dicho grupo alquino está
opcionalmente sustituido, de forma independiente, con uno a
dos grupos oxo, pirrolidinilo, pirrolilo, morfolinilo,
piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo,
- 25 tetrazolilo o uno o más alquilos C_{1-4} , opcionalmente sustitui-
dos con uno o más átomos de halógeno, nitrilo, morfolino,
piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo,
tetrazolilo o mono- o di-(alquil C_{1-4}) amino, opcionalmente
sustituido con uno o más átomos de halógeno; o
- 30 aroílo;

R_6 es un:

- alquilo C_{1-4} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado y
- 35 opcionalmente sustituido con R_{26} ;
- cada uno de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{17} , R_{19} , R_{25}

595:
584

y R_{25} es independientemente:

nitrilo, fenilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, piridinilo, tetrazolilo, amino o mono- o di-(alquil C_{1-4})amino, opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

5 cada uno de R_{11} y R_{16} es, independientemente:

hidrógeno o alquilo C_{1-4} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

R_{18} es, independientemente:

10 hidrógeno o un alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido, de forma independiente, con oxo o R_{25} ;

R_{20} es, independientemente:

alquilo C_{1-13} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo o piridinilo;

R_{21} es, independientemente:

15 hidrógeno o alquilo C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

cada uno de R_{22} , R_{23} y R_{24} es, independientemente:

20 hidrógeno, alquilo C_{1-6} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado, dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente interrumpido por uno o más de O, N o S, estando también dicho alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, de forma independiente, con mono- o di-(alquil C_{1-3})aminocarbonilo, fenilo, piridinilo, amino o mono- o di-(alquil C_{1-4})amino, cada uno de los cuales está opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente
25 sustituido con mono- o di-(alquil C_{1-3})amino;

o R_{23} y R_{24} , considerados juntos, forman opcionalmente un anillo heterocíclico o de heteroarilo;

m es 0, 1 ó 2;

W es O o S y

30 sus derivados farmacéuticamente aceptables.

En otra realización de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula (I) según se describen inmediatamente antes, y en donde

35 G es:

fenilo, naftilo, benzociclobutanilo, dihidronaftilo, tetrahi-

dronaftilo, benzocicloheptanilo, benzocicloheptenilo, indani-
lo, indenilo;
piridinilo, piridonilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo,
tetrahydroquinoílo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinoílo,
5 piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, bencimidazolilo,
benztiazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo,
benzpirazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo,
benzooxazonilo, benzo[1,4]oxazin-3-onilo, benzodioxolilo,
benzo[1,3]dioxol-2-onilo, benzofuran-3-onilo, tetrahydroben-
10 zopiranilo, indolilo, indolinilo, indolonilo, indolinonilo,
ftalimidilo;
oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotio-
fenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahydro-
piranilo, dioxanilo, tetrametileno-sulfonilo, tetrametileno-
15 -sulfoxidilo, oxazolinilo, tiazolinilo, imidazolinilo,
tetrahidropiridinilo, homopiperidinilo, pirrolinilo, tetrahi-
dropirimidinilo, decahydroquinolinilo, decahydroisoquinolini-
lo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, dihidrooxazinilo, dihidro-
piranilo, oxocanilo, heptacanilo, tioxanilo o ditianilo;
20 en donde G está sustituido con uno o más de R_1 , R_2 o R_3 .

En otra realización de la invención se proporcionan
compuestos de la fórmula (I) según se describen inmediata-
mente antes, y en donde

25 G es fenilo, piridinilo, piridonilo, naftilo, quinolinilo,
isoquinolinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo,
benzofuranilo, benzotiofenilo, benzpirazolilo, dihidrobenzo-
furanilo, dihidrobenzotiofenilo, indanilo, indenilo, indoli-
lo, indolinilo, indolonilo o indolinonilo, en donde G está
30 sustituido con uno o más de R_1 , R_2 o R_3 ;

Ar es:

naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidronaftilo,
35 tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, indanilo,
indenilo o indolilo, estando cada uno opcionalmente susti-

599
586

tuido con uno o más grupos R_4 o R_5 ;

X es:

5 fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, dihidropiridinonilo, maleimidilo, dihidromaleimidilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo;

10 Y es:

un enlace o

una cadena de carbonos C_{1-4} , saturada o insaturada, en donde uno de los átomos de carbono está opcionalmente reemplazado por O, N o S(O)_m, y en donde Y está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, fenilo o uno o más alquilos C_{1-4} , opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

20 Z es:

fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, dihidrotiazolilo, dihidrotiazolilo-sulfoxidilo, piranilo, pirrolidinilo, que están opcionalmente sustituidos con uno a tres cianos, alquilos C_{1-3} , alcoxis C_{1-3} , aminos, mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, $CONH_2$ u OH;

tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanonilo, 1,3-dioxanonilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolino-sulfoxidilo, piperidinilo, piperidinonilo, piperazinilo, tetrahidropirimidonilo, pentametileno-sulfidilo, pentametileno-sulfoxidilo, pentametileno-sulfonilo, tetrametileno-sulfidilo, tetrametileno-sulfoxidilo o tetrametileno-sulfonilo, que están opcionalmente sustituidos con uno a tres cianos, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , amino, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, $CONH_2$ u OH;

578
589

ciano, alquil $C_{1-6}-S(O)_m$, halógeno, hidroxí, alcoxi C_{1-4} , amino, mono- o di-(alquil C_{1-6})amino, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino-carbonilo o $NH_2C(O)$;

5 cada R_1 es, independientemente:

- alquilo C_{1-6} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres cicloalquilos C_{3-6} , fenilos, tienilos, furilos, isoxazolilos o isotiazolilos;
- 10 estando cada uno de los antes mencionados opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-3} , que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, hidroxí, ciano o alcoxi C_{1-3} , que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
- 15 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, biciclopentanilo o biciclohexanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente halogenados, CN, hidroxí-alquilo C_{1-3} o
- 20 fenilo; o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados, independientemente, por O, S, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ o NH;
- o
- sililo que contiene tres grupos alquilo C_{1-4} , opcionalmente
- 25 parcial o totalmente halogenados;

R_2 es, independientemente:

- halógeno, alcoxi C_{1-3} , alquil C_{1-3} sulfonilo o ciano;
- 30

R_3 es, independientemente:

- fenilo, morfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, estando
- 35 cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres fenilos, naftilos, heterociclos o heteroarilos tal como se han

descrito aquí antes en este párrafo, alquilo C_{1-6} , que está
opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropani-
lo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, ciclohepta-
nilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo,
5 fenil-alquilo C_{1-5} , naftil-alquilo C_{1-5} , halógeno, oxo,
hidroxi, ciano, alquiloxi C_{1-3} , que puede estar opcionalmente
parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, hete-
roariloxi o heterocíclicoxi, en donde el resto heteroarilo o
heterocíclico es como se ha descrito aquí antes en este
10 párrafo, nitro, amino, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, fenila-
mino, naftilamino, heteroarilo o amino heterocíclico, en
donde el resto heteroarilo o heterocíclico es como se ha
descrito aquí antes en este párrafo, $NH_2C(O)$, un mono- o di-
-(alquil C_{1-3})aminocarbonilo, alquil $C_{1-5}-C(O)$ -alquilo C_{1-4} ,
15 mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino-
alquilo C_{1-5} , mono- o di-(alquil C_{1-3})amino- $S(O)_2$, R_7 -alquilo
 C_{1-5} , R_8 -alcoxi C_{1-5} , $R_9-C(O)$ -alquilo C_{1-5} , R_{10} -alquil $C_{1-5}(R_{11})N$,
carboxi-mono- o di-alquil (C_{1-5})-amino;
alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} , estando cada uno opcionalmente
20 parcial o totalmente halogenado u opcionalmente sustituido
con R_{17} ;
 OR_{18} o alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con OR_{18} ;
amino o mono- o di-(alquil C_{1-5})amino, opcionalmente sustitui-
do con R_{19} ;
25 $R_{20}C(O)N(R_{21})-$, $R_{22}O-$; $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$ o
 $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})-$;
alqueno C_{2-4} sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)-$; o
cadena de carbonos de alqueno C_{2-4} , ramificada o no ramifi-
cada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, y opcio-
30 nalmente sustituida, de manera independiente, con uno a dos
grupos oxo, pirrolidinilo, pirrolilo, morfolinilo, piperidi-
nilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazo-
lilo o uno o más alquilos C_{1-4} , opcionalmente sustituidos con
uno o más átomos de halógeno;
35 y
 R_{23} y R_{24} , considerados juntos, forman opcionalmente un anillo

600'
589

de imidazolilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo o piridinilo.

Todavía en otra realización de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula (I) según se describen
5 inmediatamente antes, y en donde:

G es fenilo, piridinilo, piridonilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazinilo, benzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indanilo, indolilo, indolil-
10 nilo, indolonilo o indolinonilo, en donde G está sustituido con uno o más de R_1 , R_2 o R_3 ;

Ar es naftilo;

15 X es:

fenilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a
20 tres alquilos C_{1-4} , alcoxis C_{1-4} , hidroxis, cianos, aminos, mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino-carbonilos, $NH_2C(O)$, alquil $C_{1-6}-S(O)_m$ o halógenos;

Y es:

25

un enlace o

una cadena de carbonos C_{1-4} saturada, en donde uno de los átomos de carbono está opcionalmente reemplazado por O, N o S, y en donde Y está opcionalmente sustituido, de manera
30 independiente, con un grupo oxo;

Z es:

fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo,
35 imidazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotiazolil-sulfóxido, piranilo o pirrolidinilo, que están opcionalmente sustituidos

601
590

- 26 -

con uno a dos alquilo $C_{1,2}$ o alcoxi $C_{1,2}$;
tetrahidropiraniilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfoli-
no-sulfoxidilo, piperidinilo, piperidinonilo, piperazinilo o
tetrahidropirimidonilo, que están opcionalmente sustituidos
5 con uno a dos alquilo $C_{1,2}$ o alcoxi $C_{1,2}$; o
alcoxi $C_{1,3}$;

cada R_1 es, independientemente:

- 10 alquilo $C_{3,5}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y
opcionalmente sustituido con fenilo, sustituido con cero a
tres halógenos, alquilo $C_{1,3}$, que está opcionalmente parcial o
totalmente halogenado, hidroxilo, ciano o alcoxi $C_{1,3}$, que está
opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
15 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentaniilo, ciclohexaniilo,
biciclopentaniilo o biciclohexaniilo, estando cada uno opcio-
nalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente
sustituido con uno a tres grupos alquilo $C_{1,3}$, opcionalmente
parcial o totalmente halogenados, CN, hidroxilo-alquilo $C_{1,3}$ o
20 fenilo; y un análogo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopent-
taniilo, ciclohexaniilo, biciclopentaniilo o biciclohexaniilo, en
donde un grupo metileno del anillo está reemplazado por O; y
sililo que contiene tres grupos alquilo $C_{1,2}$, opcionalmente
parcial o totalmente halogenados de manera independiente;

25

cada R_2 es, independientemente:

bromo, cloro, flúor, metoxi, metilsulfonilo o ciano;

30

cada R_3 es, independientemente:

- fenilo, morfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo,
2,5-pirrolidin-dionilo, imidazolilo, pirazolilo, cada uno de
los anteriores está opcionalmente sustituido con uno a tres
35 alquilo $C_{1,3}$, que está opcionalmente parcial o totalmente
halogenado, halógeno, oxo, hidroxilo, ciano y alquilo $C_{1,3}$,

- opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} , estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado u opcionalmente sustituido con R_{17} ;
- 5 OR_{18} o alquilo C_{1-3} , opcionalmente sustituido con OR_{18} ;
amino o mono- o di-(alquil C_{1-3}) amino, opcionalmente sustituido con R_{19} ;
 $R_{20}C(O)N(R_{21})-$, $R_{22}O-$; $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$ o
 $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})-$;
- 10 alquenoilo C_{2-4} sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)-$; o
alquinoilo C_{2-4} , sustituido con pirrolidinilo o pirrolilo;
y
 R_{23} y R_{24} , considerados juntos, forman opcionalmente morfolino.
- 15 Todavía en otra realización de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula (I) según se describen inmediatamente antes, y en donde
- G es fenilo, piridinilo, piridonilo, naftilo, quinolinilo,
20 isoquinolinilo, dihidrobenzofuranilo, indanilo, indolinilo, indolonilo o indolinonilo, en donde G está sustituido con uno o más de R_1 , R_2 o R_3 ;
- Ar es 1-naftilo;
- 25 X es:
- fenilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo;
- 30 Y es:
- un enlace o
-CH₂-, -CH₂CH₂-, -C(O)-, -O-, -S-, -NH-CH₂CH₂CH₂-, -N(CH₃)- o
35 -NH-;

cada R_1 es, independientemente:

- alquilo C_{1-5} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado y
opcionalmente sustituido con fenilo;
5 ciclopropilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo y biciclopentani-
lo, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos metilo,
opcionalmente parcial o totalmente halogenados, CN, hidroximetilo, o fenilo; ó 2-tetrahidrofuranilo sustituido con
metilo; o
10 trimetilsililo;

cada R_2 es, independientemente:

- fenilo, morfolinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo,
15 2,5-pirrolidin-dionilo, imidazolilo o pirazolilo, en donde
cualquiera de los antes mencionados está opcionalmente susti-
tuido con alquilo C_{1-2} , que está opcionalmente parcial o
totalmente halogenado;
alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} , estando cada uno opcionalmente
20 parcial o totalmente halogenado u opcionalmente sustituido
con dietilamino;
 OR_{18} o alquilo C_{1-3} , opcionalmente sustituido con OR_{18} ;
amino o mono- o di-(alquil C_{1-3}) amino, opcionalmente sustitui-
do con R_{19} ;
25 $CH_3C(O)NH-$, $R_{22}O-$; $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{25}CH_2C(O)N(R_{21})-$ o
 $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})-$;
alquenilo C_{2-4} sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)-$; o
alquinilo C_{2-4} , sustituido con pirrolidinilo o pirrolilo;
 R_{23} y R_{24} son H o R_{23} y R_{24} , considerados juntos, forman opcio-
30 nalmente morfolino; y
 R_{25} es morfolino.

En otra realización de la invención se proporcionan
compuestos de la fórmula (I) según se describen inmediata-
mente antes, y en donde

35

G es

fenilo, piridinilo o naftilo, en donde G está sustituido con uno o más de R_1 , R_2 o R_3 ;

X es:

5

imidazolilo o piridinilo;

Y es:

10 $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{NH}-$;

Z es morfolino;

cada R_1 es, independientemente:

15

terc-butilo, sec-butilo, terc-amilo o fenilo;

R_2 es cloro;

20

R_3 es, independientemente:

metilo, metoxi, metoximetilo, hidroxipropilo, acetamida, morfolino o morfolinocarbonilo.

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

1-(3-ciano-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea

30 1-(3-fluro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea

1-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

1-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

35 1-(3,4-dimetil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

- 1- (3-yodo-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il]urea
- 1- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] -3-m-tolil-urea
- 5 1- (4-metilsulfanil-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il]urea
- 1- (3-cloro-4-metil-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il]urea
- 1- (4-cloro-3-nitro-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il]urea
- 10 1- (2,5-dicloro-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il]urea
- 1- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) -naftalen-1-il] -3-naftalen-2-il-urea
- 15 1- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) -naftalen-1-il] -3-fenil-urea
- 1- (3-cloro-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) -naftalen-1-il]urea
- 1- (4-cloro-3-trifluorometil-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il]urea
- 20 1- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) -naftalen-1-il] -3-(2,4,6-tricloro-fenil)urea
- 1- (2-metil-3-nitro-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il]urea
- 25 1- (4-metil-2-nitro-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il]urea
- 1- (2,3-dicloro-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il]urea
- 1- (2-metoxi-5-metil-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il]urea
- 30 1- (2-cloro-6-metil-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il]urea
- 1- (2,4-dicloro-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il]urea
- 35 1- (4-metil-3-nitro-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il]urea

~~608~~
595

- 1-(2,4-dimetil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(2,3-dimetil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
5 1-(4-ciano-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)urea
1-bifenil-4-il-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
10 1-(2,5-difluoro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(3-cloro-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
15 1-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(4-benciloxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(2-metilsulfanil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
20 1-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
25 1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(2,4,5-trimetil-fenil)urea
1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)urea
1-(3-metilsulfanil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
30 1-(2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
35 1-(4-metoxi-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

607
596

- 1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 1-(4-etoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
- 5 1-(2,5-dimetoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 1-(4,5-dimetil-2-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 1-(5-cloro-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 10 1-(2-isopropil-6-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 1-(2-difluorometoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 15 1-(4-isopropil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 1-(4-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
- 1-(3-etil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 20 1-(2-etoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
- 1-(4-butoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
- 25 éster etílico de ácido 4-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-benzoico
- 1-(4-butil-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 1-(2,6-dibromo-4-isopropil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 30 1-(3-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
- 1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)urea
- 35 éster dimetílico de ácido 5-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-isoftálico

600
597

- 1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
éster etílico de ácido 3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-benzoico
- 5 1-(5-terc-butil-2-hidroxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(2-hidroximetil-4-fenil-ciclohexil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(2-metilsulfanil-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 10 1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-(4-pentiloxi-bifenil-3-il)urea
éster metílico de ácido 4-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-benzoico
- 15 1-(2,5-dietoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-benzotiazol-6-il-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
N-(2,5-dietoxi-4-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-benzamida
- 20 1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-(3-fenoxi-fenil)urea
1-(5-etanosulfonil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 25 4-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-N-fenil-benzamida
1-(2-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(2,3-dimetil-1H-indol-5-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 30 N-butil-4-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-bencenosulfonamida
1-[3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 35 1-(3-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

- 1-(2,4-dimetoksi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(2-metil-4-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
5 1-(2-metoksi-4-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(4-kloro-2-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(5-kloro-2-metoksi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
10 1-(3,5-dimetoksi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-(4-trifluorometoksi-fenil)urea
15 1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-(3-trifluorometilsulfanil-fenil)urea
1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-(2-fenoksi-fenil)urea
1-(2-metoksi-5-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
20 1-(5-kloro-2,4-dimetoksi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
25 1-(2-terc-butil-5-metil-piridin-4-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(3-metil-naftalen-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(3-terc-butil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
30 1-(4-metil-bifenil-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(4-terc-butil-bifenil-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
35 1-(5-kloro-2,4-dimetoksi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

- 1-(5-isopropil-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-pi-
ridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 1-(5-sec-butil-2-metoksi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-pi-
ridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 5 1-(5-terc-butil-2-metoksi-3-propil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-
-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 1-(5-terc-butil-2-metoximetil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilme-
til-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 1-(5-terc-butil-2-metoksi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-
10 -piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-(4-{6-{(3-metoksi-propil)-
-metil-amino}piridin-3-il}naftalen-1-il)urea
- 1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-
-imidazol-1-il)naftalen-1-il]urea
- 15 1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-
-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-{4-[6-(3-metoksi-propilami-
no)piridin-3-il]naftalen-1-il}urea
- 1-(5-terc-butil-2-metil-piridin-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-
20 metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 1-(5-terc-butil-2-morfolin-4-il-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-
metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 1-(6-terc-butil-2-cloro-3-metil-piridin-4-il)-3-[4-(6-morfo-
lin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 25 1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-(3-
-trifluorometil-fenil)urea
- 1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-(4-
-trifluorometoksi-fenil)urea
- 1-[5-(1,1-dimetil-propil)-2-metoksi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-
30 -ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 1-[5-terc-butil-2-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-
-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 1-[5-terc-butil-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-fenil]-3-[4-(6-
-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 35 1-[5-terc-butil-2-(3-hidroxi-propil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-
-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

611
600

- 1-[5-terc-butil-2-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-[5-terc-butil-2-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
5 N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-acetamida
y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Además de los compuestos representativos antes mencionados, los siguientes compuestos proféticos de la fórmula (I)
10 se pueden preparar por los métodos generales descritos aquí más abajo:

- 1-[4-(6-{[bis-(2-ciano-etil)-amino]-metil}-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)urea
15 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[4-(2-metil-3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-naftalen-1-il}urea
1-[4-(6-{[bis-(2-metoxi-etil)-amino]-metil}-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2-metil-3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea
20 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(1-oxo-114-tiomorfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-tiomorfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
25 1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-{4-[6-(1-oxo-114-tiomorfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea
1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-{4-[6-(2-metil-3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[4-(1-oxo-11-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenil]-naftalen-1-il}urea
30 1-[4-(4-{[bis-(2-ciano-etil)-amino]-metil}-fenil)-naftalen-1-il]-3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)urea
1-(2-metoxi-5-pentafluoroetil-fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-piperidin-1-il)-naftalen-1-il]urea
35 1-(2-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-3-{4-[2-(4-oxo-piperidin-1-ilmetil)pirimidin-5-il]-naftalen-1-il}urea

612
601

- 1-(2-metoksi-5-trimetilsilanil-fenil)-3-{4-[4-(tetrahidro-pi-
ran-4-ilamino)-fenil]-naftalen-1-il}urea
- 1-(3-metoksi-naftalen-2-il)-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-pipe-
ridin-1-il)-naftalen-1-il]urea
- 5 1-(3-metil-naftalen-2-il)-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-
-naftalen-1-il]urea
- 1-(3-terc-butil-2-metanosulfinil-fenil)-3-{4-[6-(1-metil-pi-
peridin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea
- 1-(3-terc-butil-fenil)-3-[4-(3-piridin-3-il-propoksi)naftalen-
10 -1-il]urea
- 1-(3-terc-butil-fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)naf-
talen-1-il]urea
- 1-(4-metoksi-bifenil-3-il)-3-{4-[4-(tetrahidro-piran-4-ilme-
til)-imidazol-1-il]naftalen-1-il}urea
- 15 1-(4-metil-bifenil-3-il)-3-{4-[4-(2-piridin-4-il-etil)-pipe-
razin-1-il]naftalen-1-il}urea
- 1-(4-terc-butil-bifenil-2-il)-3-[4-(piridin-4-ilmetoksi)nafta-
len-1-il]urea
- 1-(4-terc-butil-bifenil-2-il)-3-{4-[2-(1-oxo-114-tiomorfolin-
20 -4-ilmetil)-3H-imidazol-4-il]-naftalen-1-il}urea
- 1-(5-terc-butil-2-hidroxi-fenil)-3-[4-(5-morfolin-4-ilmetil-
-pirazin-2-il)naftalen-1-il]urea
- 1-(5-terc-butil-2-metoksi-3-propil-fenil)-3-{4-[4-(pirrolidi-
na-1-carbonil)-fenil]naftalen-1-il}urea
- 25 1-(5-terc-butil-2-metoksi-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-ilmetil-
-pirimidin-5-il)naftalen-1-il]urea
- 1-(5-terc-butil-2-metoksi-fenil)-3-[4-(4-tiomorfolin-4-ilme-
til-fenil)naftalen-1-il]urea
- 1-(5-terc-butil-2-metoksi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-
30 -fenil)naftalen-1-il]urea
- 1-(5-terc-butil-2-metoksi-fenil)-3-{4-[4-(tetrahidro-piran-4-
-ilamino)-fenil]naftalen-1-il}urea
- 1-(5-terc-butil-2-metoksi-fenil)-3-{4-[6-(4-metil-piperazin-1-
-ilmetil)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea
- 35 1-(5-terc-butil-2-metoksi-piridin-3-il)-3-{4-[6-(4-oxo-piperi-
din-1-ilmetil)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea

- 1- (5-terc-butil-2-metoxi-benzooxazol-7-il) -3- [4- (6-piridin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea
- 1- (5-terc-butil-2-metil-fenil) -3- [4- (4-morfolin-4-ilmetil-fenil) naftalen-1-il] urea
- 5 1- (5-terc-butil-2-fenoksi-fenil) -3- {4- [6- (tetrahidro-piran-4-iloxi) -piridin-3-il] naftalen-1-il} urea
- 1- (5-terc-butil-2-pirrolidin-1-il-fenil) -3- [4- (4-metoxi-6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea
- 1- (5-terc-butil-2-pirrolidin-1-il-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea
- 10 1- (5-terc-butil-3-ciano-2-metoxi-fenil) -3- {4- [2- (2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil) -pirimidin-5-il] naftalen-1-il} urea
- 1- (5-terc-butil-4'-dimetilamino-bifenil-3-il) -3- [4- (2-morfolin-4-ilmetil-pirimidin-5-il) naftalen-1-il] urea
- 15 1- (6-metoxi-3,3-dimetil-indan-5-il) -3- {4- [4- (morfolina-4-carbonil) -fenil] naftalen-1-il} urea
- 1- (6-terc-butil-2-cloro-3-metil-piridin-4-il) -3- [4- (6-tiomorfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea
- 1- (6-terc-butil-benzo[1,3]dioxol-4-il) -3- {4- [6- (morfolin-4-ilamino) -piridin-3-il] naftalen-1-il} urea
- 20 1- (7-metoxi-1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il) -3- {4- [6- (tetrahidropiran-4-iloxi) -piridin-3-il] naftalen-1-il} urea
- 1- (7-terc-butil-2,4-dimetil-benzooxazol-5-il) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea
- 25 1- [2-metoxi-5- (1-metil-1-fenil-etil) -fenil] -3- {4- [6- (2-piridin-4-il-etil) -piridazin-3-il] naftalen-1-il} urea
- 1- [2-metoxi-5- (1-metil-ciclohexil) -fenil] -3- {4- [4- (1-metil-piperidin-4-il-sulfanil) -fenil] naftalen-1-il} urea
- 30 1- [2-metoxi-5- (1-metil-ciclopropil) -fenil] -3- [4- (2-morfolin-4-ilmetil-pirimidin-5-il) naftalen-1-il] urea
- 1- [2-metoxi-5- (2-metil-tetrahidro-furan-2-il) -fenil] -3- [4- (5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il) naftalen-1-il] urea
- 1- [2-metoxi-5- (3-trifluorometil-biciclo[1.1.1]pent-1-il) -fenil] -3- [4- (4-morfolin-4-ilmetil-fenil) naftalen-1-il] urea
- 35 1- [3-terc-butil-5- (1-metil-1H-imidazol-4-il) -fenil] -3- [4- (5-

814
603

- morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)naftalen-1-il]urea
- 1-[3-terc-butil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenil]-3-{4-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea
- 1-[3-terc-butil-5-(3-pirrolidin-1-il-prop-1-inil)-fenil]-3-
- 5 -[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 1-[4-(6-imidazol-1-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-[2-metoxi-5-(1-fenilciclopropil)-fenil]urea
- 1-[5-(1,1-dimetil-propil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(4-tiomorfolin-4-ilmetil-fenil)naftalen-1-il]urea
- 10 1-[5-(1-ciano-ciclopropil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(2-morfolin-4-ilmetil-pirimidin-5-il)naftalen-1-il]urea
- 1-[5-(1-hidroximetil-ciclopropil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)naftalen-1-il]urea
- 1-[5-terc-butil-1-(2-dietilamino-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il]-3-{4-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea
- 15 1-[5-terc-butil-2-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]urea
- 1-[5-terc-butil-2-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-{4-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]naftalen-1-il}urea
- 20 1-[5-terc-butil-2-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-3-{4-[6-(1H-imidazol-2-ilmetil)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea
- 1-[5-terc-butil-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-fenil]-3-[4-(5-piridin-4-ilmetil-piridin-2-il)naftalen-1-il]urea
- 25 1-[5-terc-butil-2-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-fenil]-3-{4-[6-(2-piridin-4-il-etil)-piridazin-3-il]naftalen-1-il}urea
- 1-[5-terc-butil-2-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etilamino)-fenil]-3-{4-[4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-piperidin-1-il]naftalen-1-il}urea
- 30 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-{4-[5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piridin-2-il]naftalen-1-il}urea
- 1-[5-terc-butil-2-metoxi-3-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-fenil]-3-[4-(6-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 35 1-[5-terc-butil-3-(2-dietilamino-etoxi)-2-metoxi-fenil]-3-{4-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]naftalen-1-il}urea

615
604

1-[5-terc-butil-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzofuran-7-il]-
-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)naftalen-1-il]urea
1-[6-terc-butil-4-(2-dimetilamino-etil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-
benzo[1,4]oxazin-8-il]-3-{4-[6-(tio-morfolin-4-ilamino)-piri-
5 din-3-il]naftalen-1-il}urea
1-{5-terc-butil-2-metoxi-3-[2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-
-etil]-fenil}-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)naftalen-1-
-il]urea
2-(4-terc-butil-2-{3-[4-(5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-
10 -il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenoxi)-N-metil-acetamida
2-[4-terc-butil-2-(3-{4-[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-
-piridin-3-il]naftalen-1-il}-ureido)-fenoxi]-acetamida
3-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-pirrolidin-1-ilmetil-pi-
ridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-acrilamida
15 3-{3-terc-butil-5-[3-(4-{4-[2-(1-oxo-1,4-tiazolidin-3-il)-
-etil]-fenil}naftalen-1-il)-ureido]-fenil}-N,N-dimetil-pro-
pionamida
3-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureido]-naftalen-1-
-il}-benzamida
20 4-terc-butil-2-{3-[4-(2-cloro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-
naftalen-1-il]-ureido}-benzamida
N-(4-terc-butil-2-{3-[4-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)naf-
talen-1-il]-ureido}-fenil)-2-morfolin-4-il-acetamida
N-[3-terc-butil-5-(3-{4-[5-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-piri-
25 din-2-il]naftalen-1-il}-ureido)-fenil]-2-morfolin-4-il-ace-
tamida
N-[4-terc-butil-2-(3-{4-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fe-
nil]naftalen-1-il}-ureido)-fenil]-acetamida
y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

30 En otra realización de la invención se proporcionan los
siguientes compuestos de la fórmula (I):

1-(2-terc-butil-5-metil-piridin-4-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-
metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
35 1-(3-metil-naftalen-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-
-3-il)naftalen-1-il]urea;

616
605

- 41 -

- 1- (3-terc-butil-fenil) -3- [4- (4-morfolin-4-il-metil-fenil) naftalen-1-il] urea;
- 1- (3-terc-butil-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
- 5 1- (4-metil-bifenil-3-il) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
- 1- (4-terc-butil-bifenil-2-il) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
- 1- (5-cloro-2,4-dimetoxi-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
- 10 1- (5-isopropil-2-metil-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
- 1- (5-sec-butil-2-metoxi-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
- 15 1- (5-terc-butil-2-metoxi-3-propil-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
- 1- (5-terc-butil-2-metoximetil-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
- 1- (5-terc-butil-2-metoxi-fenil) -3- [4- (2-morfolin-4-ilmetil-pirimidin-5-il) naftalen-1-il] urea;
- 20 1- (5-terc-butil-2-metoxi-fenil) -3- [4- (4-tiomorfolin-4-ilmetil-fenil) naftalen-1-il] urea;
- 1- (5-terc-butil-2-metoxi-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
- 25 1- (5-terc-butil-2-metoxi-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-fenil) naftalen-1-il] urea;
- 1- (5-terc-butil-2-metoxi-fenil) -3- {4- [4- (tetrahidro-piran-4-ilamino) -fenil] naftalen-1-il} urea;
- 1- (5-terc-butil-2-metoxi-fenil) -3- {4- [6- (4-metil-piperazin-1-ilmetil) -piridin-3-il] naftalen-1-il} urea;
- 30 1- (5-terc-butil-2-metil-fenil) -3- (4- {6- [(3-metoxi-propil) -metil-amino] -piridin-3-il} naftalen-1-il) urea;
- 1- (5-terc-butil-2-metil-fenil) -3- [4- (4-morfolin-4-ilmetil-imidazol-1-il) naftalen-1-il] urea;
- 35 1- (5-terc-butil-2-metil-fenil) -3- [4- (4-morfolin-4-ilmetil-fenil) naftalen-1-il] urea;

824
606

- 1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-
-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-{4-[6-(3-metoksi-propilami-
no)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea;
5 1-(5-terc-butil-2-metil-piridin-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-
metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-morfolin-4-il-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-
metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(6-terc-butil-2-cloro-3-metil-piridin-4-il)-3-[4-(6-morfo-
10 lin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(6-terc-butil-2-cloro-3-metil-piridin-4-il)-3-[4-(6-tiomor-
folin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[2-metoksi-5-(1-metil-ciclopropil)-fenil]-3-[4-(2-morfolin-
-4-ilmetil-pirimidin-5-il)naftalen-1-il]urea;
15 1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-(3-
-trifluorometil-fenil)urea;
1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-(4-
-trifluorometoksi-fenil)urea;
1-[5-(1,1-dimetil-propil)-2-metoksi-fenil]-3-[4-(4-tiomorfo-
20 lin-4-ilmetil-fenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-(1,1-dimetil-propil)-2-metoksi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-
-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-(1-ciano-ciclopropil)-2-metoksi-fenil]-3-[4-(2-morfolin-
-4-ilmetil-pirimidin-5-il)naftalen-1-il]urea;
25 1-[5-terc-butil-2-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-
-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-fenil]-3-[4-(5-pi-
ridin-4-ilmetil-piridin-2-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-fenil]-3-[4-(6-
30 -morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(3-hidroxi-propil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-
-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-fenil]-3-[4-
-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
35 1-[5-terc-butil-2-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-3-[4-(6-mor-
folin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

618
607

2-[4-terc-butil-2-(3-{4-[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-
-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-ureido)-fenoxi]-acetamida;
3-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureido]-naftalen-1-il}-
-benzamida;

5 4-terc-butil-2-{3-[4-(2-cloro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-
-naftalen-1-il]-ureido}-benzamida;

y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Todavía en otra realización adicional de la invención se
proporcionan los siguientes compuestos de la fórmula (I):

10

1-(2-terc-butil-5-metil-piridin-4-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-
metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-(3-terc-butil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-
-il)naftalen-1-il]urea;

15 1-(4-metil-bifenil-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-
-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-(4-terc-butil-bifenil-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-pi-
ridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

20 1-(5-isopropil-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-pi-
ridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-(5-sec-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-pi-
ridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-(5-terc-butil-2-metoximetil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-
metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

25 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-
-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-{6-[(3-metoxi-propil)-me-
til-amino]-piridin-3-il}naftalen-1-il]urea;

30 1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-
-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-(5-terc-butil-2-metil-piridin-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-
metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-[5-(1,1-dimetil-propil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-
-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

35 1-[5-terc-butil-2-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-
-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-[5-terc-butil-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(3-hidroxi-propil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
5 1-[5-terc-butil-2-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-acetamida
y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

10 Cualesquiera compuestos de esta invención que contengan uno o más átomos de carbono asimétricos se pueden producir en forma de racematos y mezclas racémicas, enantiómeros sencillos, mezclas diastereoisómeras y diastereoisómeros individuales. Todas las formas isómeras de este tipo de estos
15 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 tautómera. La invención incluye
20 la totalidad de tales tautómeros.

Todos los términos tal como se utilizan en esta memoria descriptiva, a menos que se establezca de otro modo, deben entenderse en su significado ordinario tal como se conoce en la técnica. Por ejemplo, "alcoxi C₁₋₄" es un alquilo C₁₋₄ con
25 un oxígeno terminal tal como metoxi, etoxi, propoxi, pentoxi y hexoxi. Todos los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo han de entenderse como ramificados o no ramificados en los casos en los que sea estructuralmente posible y a menos que se especifique de otro modo. Otras definiciones más específicas
30 son las siguientes:

El término "aroílo", tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, ha de entenderse que significa "benzoílo" o "naftoílo".

El término "carbociclo" ha de entenderse que significa
35 un radical hidrocarbonado alifático que contiene de tres a doce átomos de carbono. Carbociclos incluyen anillos de

hidrocarburos que contienen de tres a diez átomos de carbono. Estos carbociclos pueden ser sistemas de anillos aromáticos y no aromáticos. Los sistemas de anillo no aromático pueden ser mono- o poli-insaturados. Carbociclos preferidos incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-
5 pentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptanilo, cicloheptenilo, fenilo, indanilo, indenilo, benzociclobutanilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, naftilo, decahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzoci-
10 cloheptenilo.

El término "heterociclo" se refiere a un radical heterociclo de 4-8 miembros (pero preferiblemente 5 ó 6 miembros) monocíclico no aromático o de 8-11 miembros bicíclico no aromático, estable, que puede estar saturado o
15 insaturado. Cada heterociclo consiste en átomos de carbono y uno o más, preferiblemente de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterociclo puede estar fijado por cualquier átomo del ciclo, lo que resulta en la creación de una estructura estable. Heterociclos preferi-
20 dos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, tetrametileno-sulfonilo, tetrametileno-sulfoxidilo, oxazolinilo, tiazolinilo, imidazolinilo, tetrahidropiri-
25 dinilo, homopiperidinilo, pirrolinilo, tetrahidropirimidinilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, dihidrooxazinilo, dihidropiranilo, oxocanilo, heptacanilo, tioxanilo, ditianilo.

El término "heteroarilo" ha de entenderse que significa
30 un anillo monocíclico de 5-8 miembros o bicíclico de 8-11 miembros, aromático, que contiene 1-4 heteroátomos tales como N, O y S. Heteroarilos de este tipo incluyen: piridinilo, piridonilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroqui-
noílo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinoílo, piridazinilo,
35 pirimidinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzopirazoli-

lo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, benzooxazonilo, benzo[1,4]oxazin-3-onilo, benzodioxolilo, benzo[1,3]dioxol-2-onilo, tetrahidrobenzopiraniilo, indolilo, indolinilo, indolonilo, indolinonilo, ftalimidilo.

5 El término "heteroátomo", tal como se utiliza en esta memoria, ha de entenderse que significa átomos distintos de carbono tales como O, N, S y P.

El término "arilo", tal como se utiliza en esta memoria, ha de entenderse que significa carbociclo aromático o hetero-
10 arilo según se define en esta memoria.

Términos que son análogos de los restos cíclicos anteriores tales como ariloxi o heteroarilamina han de entenderse que significan un arilo, heteroarilo, heterociclo según se define anteriormente, fijado a su grupo respectivo.

15 Tal como se utiliza en esta memoria, "nitrógeno" y "azufre" incluyen cualquier forma oxidada de nitrógeno y azufre y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico.

El término "halógeno", tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, ha de entenderse que significa bromo,
20 cloro, flúor o yodo.

Los compuestos de la invención son sólo aquellos que se contemplan como "químicamente estables", tal como se apreciará por los expertos en la técnica. Por ejemplo, un compuesto que tenga una "valencia libre" o un "carbanión" no son
25 compuestos contemplados por la invención.

La invención incluye derivados farmacéuticamente aceptables de 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 cualquier compuesto que, tras la administración a un
30 paciente, sea capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de esta invención, un metabolito farmacológicamente activo o un residuo farmacológicamente activo del mismo. Un metabolito farmacológicamente activo ha de entenderse que significa cualquier compuesto de la fórmula (I)
35 capaz de ser metabolizado enzimática o químicamente. Esto

incluye, por ejemplo, compuestos derivados hidroxilados u oxidados de la fórmula (I).

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

Además, los compuestos de esta invención incluyen profármacos y compuestos de la fórmula (I). Profármacos incluyen los compuestos que, tras una simple transformación química, se modifican para producir compuestos de la invención. Transformaciones químicas simples incluyen hidrólisis, oxidación y reducción. Específicamente, cuando un profármaco de esta invención se administra a un paciente, el profármaco se puede transformar en un compuesto de la fórmula (I), impartiendo con ello el efecto farmacológico deseado.

MÉTODOS DE USO

30

De acuerdo con la invención se proporcionan métodos para utilizar los compuestos de la fórmula (I). Los compuestos de la invención bloquean de manera eficaz la producción de citoquinas inflamatorias a partir de células. La inhibición de la producción de citoquinas es un medio atractivo para prevenir y tratar una diversidad de trastornos asociados con

una producción en exceso de citoquinas, por ejemplo enfermedades y estados patológicos que implican una inflamación. Así, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de estados de este tipo. Estos abarcan enfermedades inflamatorias crónicas incluidas, pero no limitadas a osteoartritis, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, enfermedad de injerto frente a hospedante, lupus eritematoso sistémico y diabetes mellitus dependiente de insulina. Los compuestos de la invención también se pueden utilizar para tratar otros trastornos asociados con la actividad de niveles elevados de citoquinas proinflamatorias tales como respuestas a diversos agentes infecciosos y un cierto número de enfermedades de autoinmunidad tales como artritis reumatoide, síndrome del choque tóxico, diabetes y enfermedades inflamatorias del intestino no relacionadas con las anteriormente enumeradas se comentan en los Antecedentes de la invención.

Además, se espera que los compuestos de la invención, al ser inhibidores de la producción de citoquinas, bloqueen la expresión inducible de ciclooxigenasa (COX-2). La expresión de COX-2 ha demostrado ser incrementada por citoquinas, y se piensa que es la isoforma de la ciclooxigenasa responsable de la inflamación (M.K. O'Banion et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1992, 89, 4888). Por consiguiente, sería de esperar que los presentes nuevos compuestos exhibieran una eficacia contra los trastornos actualmente tratados con inhibidores de COX tales como las NSAIDs familiares. Estos trastornos incluyen el dolor agudo y crónico, así como síntomas de inflamación y enfermedad cardiovascular.

Tal como se comenta en los Antecedentes de la invención, IL-8 juega un papel en la afluencia de neutrófilos a sitios de inflamación o lesión. Por lo tanto, todavía en un aspecto adicional de la invención, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas predominantemente por neutrófilos tales como apoplejía e infarto de miocardio, solos o después de una terapia trombo-

lítica, lesión térmica, síndrome del dolor respiratorio en adultos (ARDS), lesión múltiple de órganos secundaria al trauma, glomerulonefritis aguda, dermatosis con componentes inflamatorios agudos, meningitis purulenta aguda u otros trastornos del sistema nervioso central, hemodiálisis, leucoferisis, síndromes asociados con la transfusión de granulocitos y enterocolitis necrotizante.

Para el uso terapéutico, los compuestos de la invención se pueden administrar en cualquier forma de dosificación convencional de cualquier manera convencional. Vías de administración incluyen, pero no se limitan a intravenosa, intramuscular, subcutánea, intrasínovial, por infusión, sublingual, transdermal, oral, tópica o por inhalación. Los modos de administración preferidos son oral e intravenoso.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar solos o en combinación con coadyuvantes que refuerzan la estabilidad de los inhibidores, facilitan la administración de composiciones farmacéuticas que los contienen en determinadas realizaciones, proporcionan una disolución o dispersión incrementada, aumentan la actividad inhibidora, proporcionan una terapia adyuvante, y similares, incluidos otros ingredientes activos. Ventajosamente, terapias de combinación de este tipo utilizan dosificaciones menores de los productos terapéuticos convencionales, evitando así una posible toxicidad y efectos secundarios adversos que se producen cuando esos agentes se utilizan como monoterapias. Los compuestos de la invención se pueden combinar físicamente con los productos terapéuticos convencionales u otros adyuvantes en una sola composición farmacéutica. Ventajosamente, los compuestos se pueden administrar entonces juntos en una sola forma de dosificación. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden combinaciones de compuestos de este tipo contienen al menos aproximadamente 5%, pero más preferiblemente al menos aproximadamente 20% de un compuesto de la fórmula (I) (p/p), o una combinación de los mismos. El porcentaje (p/p) óptimo de un compuesto de la

fórmula (I) puede variar y está dentro de la previsión de los expertos en la técnica. Alternativamente, los compuestos se pueden administrar por separado (ya sea en serie o en paralelo). La dosificación separada permite una mayor flexibilidad en el regimen de dosificación.

Tal como se ha mencionado antes, formas de dosificación de los compuestos de esta invención incluyen vehículos y coadyuvantes farmacéuticamente aceptables conocidos por los expertos ordinarios en la técnica. Estos vehículos y coadyuvantes incluyen, por ejemplo, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, sustancias tampón, agua, sales o electrólitos o sustancias basadas en celulosa. Formas de dosificación preferidas incluyen comprimido, cápsula, caplet, líquido, solución, suspensión, emulsión, pastillas, jarabe, polvo reconstituible, gránulo, supositorio y parche transdermal. Métodos para preparar formas de dosificación de este tipo son conocidos (véase, por ejemplo, H.C. Ansel y N.G. Popovich, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 5^o ed., Lea y Febiger (1990)). Los niveles y requisitos de dosificación son bien reconocidos en la técnica y se pueden seleccionar por los expertos ordinarios en la técnica a partir de métodos y técnicas disponibles, adecuados para un paciente particular. En algunas realizaciones, los niveles de dosificación oscilan de aproximadamente 1-1000 mg/dosis para un paciente de 70 kg. A pesar de que puede ser suficiente una dosis por día, se pueden administrar hasta 5 dosis por día. Para dosis orales, se pueden requerir hasta 2000 mg/día. Como apreciará el experto en la técnica, se pueden requerir dosis inferiores o superiores dependiendo de factores particulares. Por ejemplo, los regímenes de dosificación y tratamiento específicos dependerán de factores tales como el perfil de salud general del paciente, la gravedad y el curso del trastorno o disposición del paciente a los mismos y el juicio del médico que los esté tratando.

Con el fin de comprender más completamente esta inven-

628
615

ción, se recogen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son con el fin de ilustrar realizaciones preferidas de esta invención y no han de considerarse limitantes de modo alguno del alcance de la invención.

5 Los ejemplos que siguen son ilustrativos y, tal como se reconoce por un experto en la técnica, reactivos o condiciones particulares podrían modificarse según fuera necesario para compuestos individuales. Los materiales de partida
10 utilizados en el esquema que figura a continuación están comercialmente disponibles o se preparan fácilmente a partir de materiales comercialmente disponibles por los expertos en la técnica.

METODOS DE SINTESIS GENERALES

15

La invención proporciona adicionalmente métodos para preparar los compuestos de la fórmula (I). En todos los esquemas, "G" en las fórmulas mostradas más abajo deberá tener el significado de "G" en la fórmula (I) de la invención
20 descrita descrita aquí anteriormente.

Los compuestos de la invención se pueden preparar por el método A, B, C o D, según se ilustra en el Esquema I, preferiblemente por el método C.

25

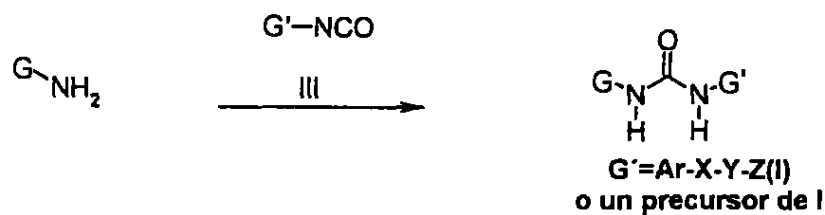
30

35

Esquema I

Método A

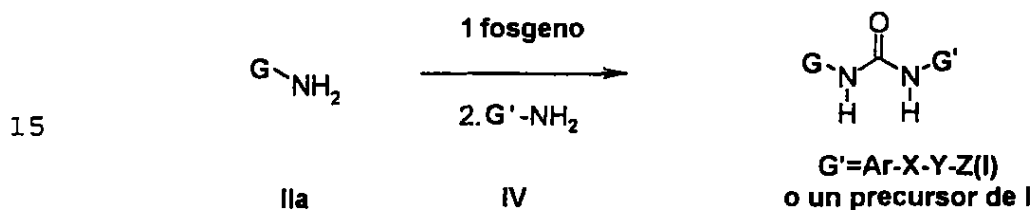
5



10

IIa

Método B

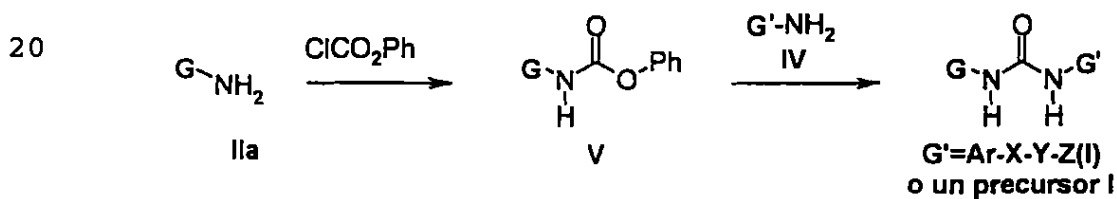


15

IIa

IV

Método C



20

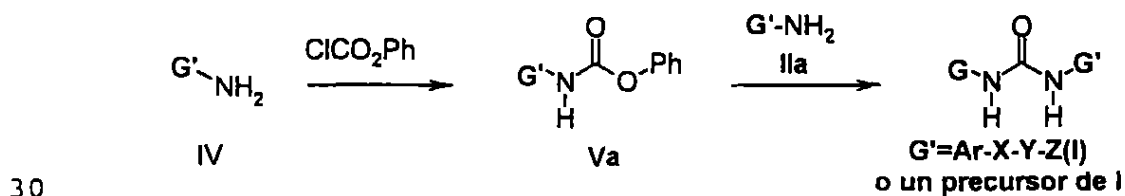
IIa

V

G'=Ar-X-Y-Z(I)
o un precursor de I

25

Método D



30

IV

Va

G'=Ar-X-Y-Z(I)
o un precursor de I

En el Método A, una mezcla de una arilamina de la fórmula IIa y un arilisocianato de la fórmula III se disuelve en un disolvente anhidro no prótico tal como THF, éter, tolueno, dioxano o acetato de etilo. El disolvente preferido.

35

628
617

es THF. La mezcla se agita entre 0-45°C, preferiblemente a 25°C, durante 2-24 h, y se separan los componentes volátiles. La purificación del residuo por recristalización en un disolvente apropiado tal como acetato de etilo/hexanos, acetato de etilo/metanol, THF/éter de petróleo, etanol/agua o por cromatografía en gel de sílice utilizando, por ejemplo, hexanos y acetato de etilo como eluyentes, proporciona el producto de la fórmula I o sus precursores.

En el Método B, una arilamina de la fórmula IIa se disuelve en un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o dicloroetano. El disolvente preferido es cloruro de metileno. La mezcla se diluye con un álcali acuoso tal como bicarbonato de sodio o carbonato de potasio, se enfría en un baño de hielo y se añade fosgeno. La mezcla se agita vigorosamente durante 5-30 min, siendo preferibles 10 min. La capa orgánica se seca con agentes tales como $MgSO_4$ o Na_2SO_4 y los componentes volátiles se separan para proporcionar el correspondiente isocianato. El isocianato y la arilamina IV se mezclan en un disolvente anhidro no prótico tal como THF, éter, tolueno, dioxano, cloruro de metileno o acetato de etilo. El disolvente preferido es THF. La mezcla se agita entre 0-45°C, preferiblemente a 25°C, durante 2-24 h, y se separan los componentes volátiles. La purificación del residuo por recristalización o por cromatografía en gel de sílice, tal como antes, proporciona el producto de la fórmula I o sus precursores.

El isocianato requerido también se puede preparar a partir del ácido carboxílico $G-CO_2H$ por reacción con un cloroformiato tal como cloroformiato de etilo, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como THF, a aproximadamente 0°C. El anhídrido mixto resultante se trata con una solución acuosa de azida de sodio. El calentamiento de una solución de la azida de acilo resultante en un disolvente adecuado tal como tolueno, aproximadamente a reflujo, da como resultado una reacción de transposición de Curtius, proporcionando el isocianato

629
618

G-N=C=O in situ.

En el Método C, una arilamina de la fórmula IIa se disuelve en un disolvente adecuado tal como un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o
5 dicloroetano. El disolvente preferido es cloruro de metileno. Se puede añadir una base adecuada tal como trietilamina, seguido de un cloroformiato de alquilo o arilo, tal como cloroformiato de t-butilo o cloroformiato de fenilo (mostrado). La mezcla se agita entre 0-85°C, preferiblemente a la
10 temperatura de reflujo, durante 2-24 h, y los componentes volátiles se separan proporcionando el carbamato V. El carbamato y la arilamina IV se mezclan en un disolvente anhidro no prótico tal como THF, éter, tolueno, dioxano, cloruro de metileno o acetato de etilo. El disolvente
15 preferido es THF. La mezcla se agita entre 0-110°C, preferiblemente a la temperatura de reflujo, durante 2-24 h y se separan los componentes volátiles. La purificación del residuo como antes proporciona el producto de la fórmula I o sus precursores.

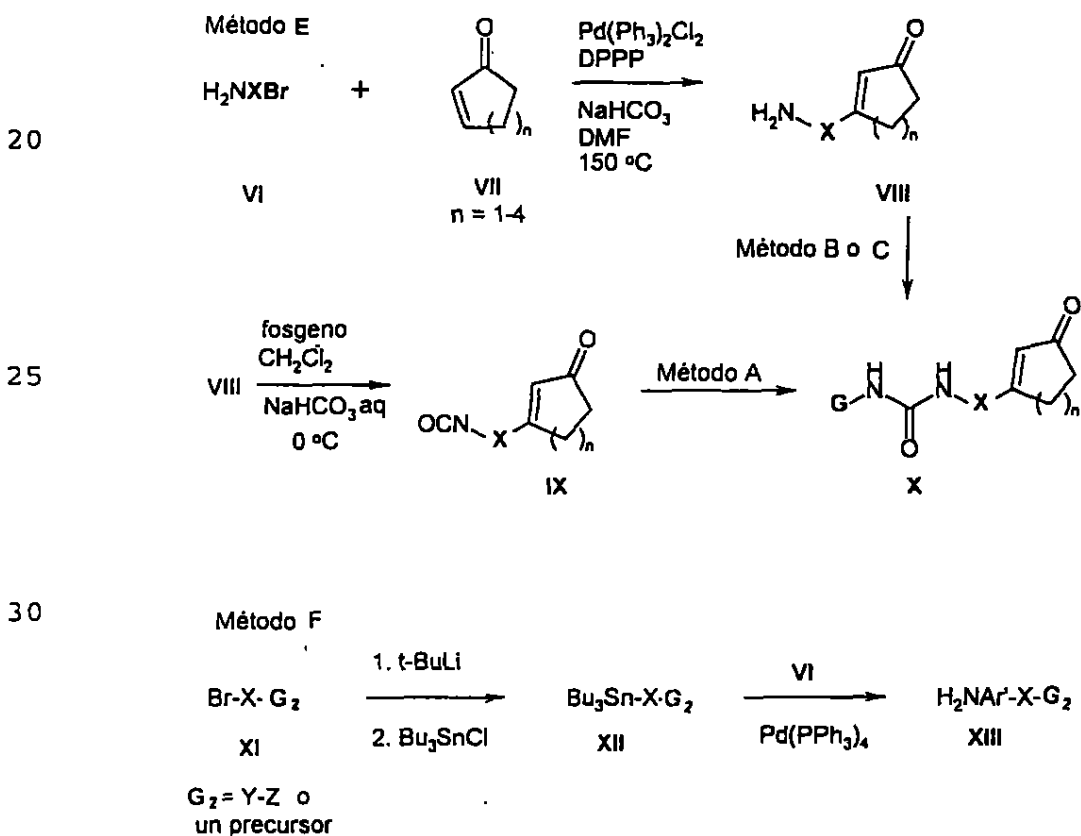
20 En el Método D, una arilamina de la fórmula IV se disuelve en un disolvente adecuado tal como THF. Se añade un cloroformiato de alquilo o arilo, tal como cloroformiato de t-butilo o cloroformiato de fenilo (mostrado). La mezcla se agita entre 0-85°C, preferiblemente a 0°C durante 2-24 h,
25 momento en que la reacción se enfría bruscamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las extracciones con un disolvente adecuado tal como acetato de etilo, proporcionan el carbamato Va tras la concentración. El carbamato y la arilamina IIa se mezclan en un disolvente anhidro y no
30 prótico 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 0°C, durante 2-48 h en un tubo cerrado herméticamente. Se añaden resinas de PS-trisamina y PS-isocianato, y la mezcla de
35 reacción se sacude durante 3 días. La filtración y la concentración proporcionan el producto de la fórmula I o sus

precursores.

Productos intermedios de arilamina de la fórmula IIa están comercialmente disponibles o se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

5 Seguidamente se describen métodos mediante los cuales se pueden preparar algunos productos intermedios III y IV, $G' = \text{Ar-X-Y-Z}$ (Esquema I). En el Método E (Esquema II) una bromoarilamina VI, que puede estar comercialmente disponible o se puede preparar fácilmente por un experto en la técnica,
10 se hace reaccionar con una cicloalquenona VII en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo un catalizador de paladio(II) tal como cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) en presencia de

Esquema II



631.
620

un quelante de bis(trifenilfosfina), tal como 1,2-bis(difenilfosfino)etano (DPPE), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (DPPF) y 2,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPP), preferiblemente DPPP, y una base, preferiblemente bicarbonato de sodio, en un disolvente adecuado, preferiblemente DMF, a una temperatura de aproximadamente 150°C para proporcionar VIII. A continuación, VIII se puede utilizar (como IV) en el Método B (Esquema I), o convertir en isocianato IX por reacción con fosgeno o un equivalente de fosgeno en presencia de una base tal como bicarbonato de sodio, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, a una temperatura de aproximadamente 0°C, y se utiliza (como III) en el Método A. El producto X resultante se puede modificar adicionalmente por métodos conocidos por un experto en la técnica para obtener el compuesto deseado de la fórmula I.

En el Método F, el bromuro XI se hace reaccionar con una base fuerte tal como t-butil-litio, en un disolvente adecuado tal como THF, con cloruro de tributilestaño a una temperatura de aproximadamente -50°C a -100°C, de preferencia aproximadamente -78°C, para dar XII. A continuación, XII se hace reaccionar con VI en un disolvente adecuado tal como THF ó 1,4-dioxano, en presencia de un catalizador de metal de transición, preferiblemente tretrakis(trifenilfosfina)paladio(0), a una temperatura de aproximadamente 50°C a 150°C, de preferencia aproximadamente 100°C y en un tubo cerrado herméticamente, proporcionando XIII. A continuación, XIII se puede utilizar (como IV) en el Método B o C (Esquema I) o convertir en el correspondiente isocianato según se describe en el Método E, y se utiliza (como III) en el Método A.

Métodos mediante los cuales Y y Z se pueden unir a X se ilustran en el Esquema III. Tal como se ilustra por el Método G, si se desea un producto en el que Y incluya un nitrógeno de amino unido a X, un X que contiene una cetona se puede hacer reaccionar con un Y-Z que contiene una amina primaria o secundaria terminal en condiciones de aminación reductoras. Por ejemplo, la cetona X se combina con una amina primaria o

5

10

15

Método G



Método H



35

~~683~~
622

similares a los descritos en la bibliografía o conocidos por los expertos en la técnica. En los Ejemplos de síntesis que figura a continuación se proporcionan algunos de estos métodos.

5

EJEMPLOS DE SÍNTESIS

EJEMPLO 1

1-[4-(6-{[bis-(2-ciano-etil)amino]-metil}-piridin-3-il)-naf-
10 talen-1-il]-3-(5-terc-butil-2-metil-fenil)urea

15

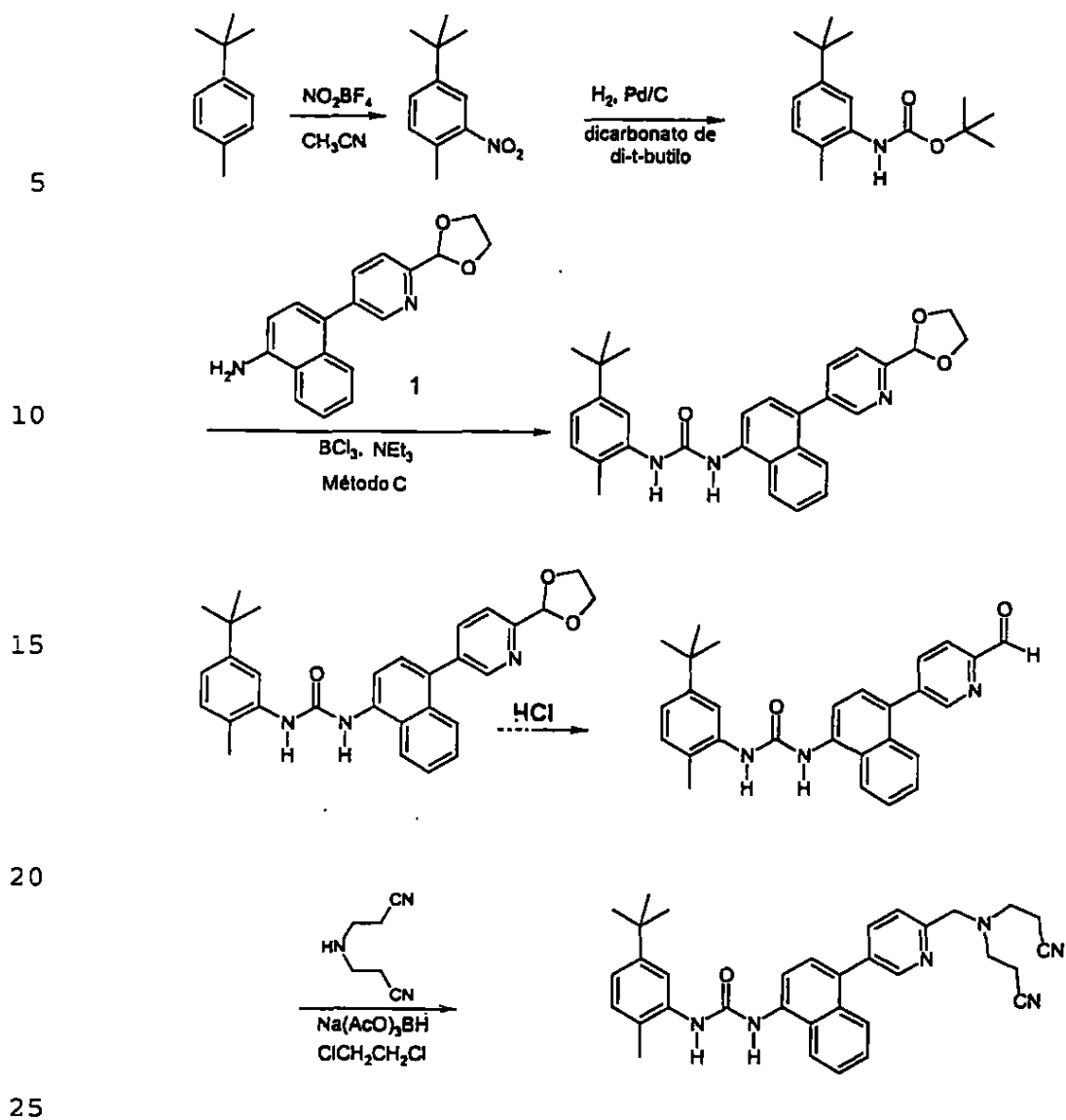
20

25

30

35

62



A una solución de 4-terc-butil-tolueno (33,7 mmol) en acetonitrilo (150 ml) a 0°C se añadió tetrafluoroborato de nitronio (40,5 mmol). Después de 30 min a la temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). La separación de los componentes volátiles en vacío dejó en un residuo; la cromatografía de resolución rápida utilizando 10% de cloruro de metileno/éter de petróleo como eluyente propor-

cionó 4-terc-butil-2-nitrotolueno.

4-terc-butil-2-nitrotolueno (1,1 mmol) se disolvió en DMF (10 ml). Se añadió el catalizador (Pd al 10%/C, 5 mg) seguido de la adición de dicarbonato de di-terc-butilo (1,4 mmol). El sistema se purgó con argón y luego se expuso a H₂ (1 atm) durante 12 h. La mezcla se filtró sobre una almohadilla de tierra de diatomeas; el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). Se obtuvo N-Boc-5-terc-butil-2-metilanilina en forma de un sólido cristalino, 265 mg, después de la evaporación de los componentes volátiles.

A una mezcla de N-Boc-5-terc-butil-2-metilanilina (0,8 mmol) y trietilamina (0,22 mol) en benceno (10 ml) a temperatura ambiente se añadió, a través de una jeringa, tricloruro de boro (0,4 mmol). La mezcla heterogénea resultante se agitó a 80°C durante 30 min. Se retiró la fuente de calor y se añadió aminonaftaleno 1 (0,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). La separación de los componentes volátiles en vacío dejó un residuo; la cromatografía de resolución rápida utilizando 10% de MeOH/EtOAc como eluyente proporcionó 300 mg de la urea deseada.

Esta urea se sometió a condiciones ácidas para separar el acetal que expuso la funcionalidad aldehído. En 1,2-dicloroetano se añadieron a este aldehído 1,25 equivalentes de bis(2-cianoetil)amina, seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (1,5 equivalentes). Después de la cromatografía en columna (5% de metanol/acetato de etilo), se obtuvo el compuesto del título.

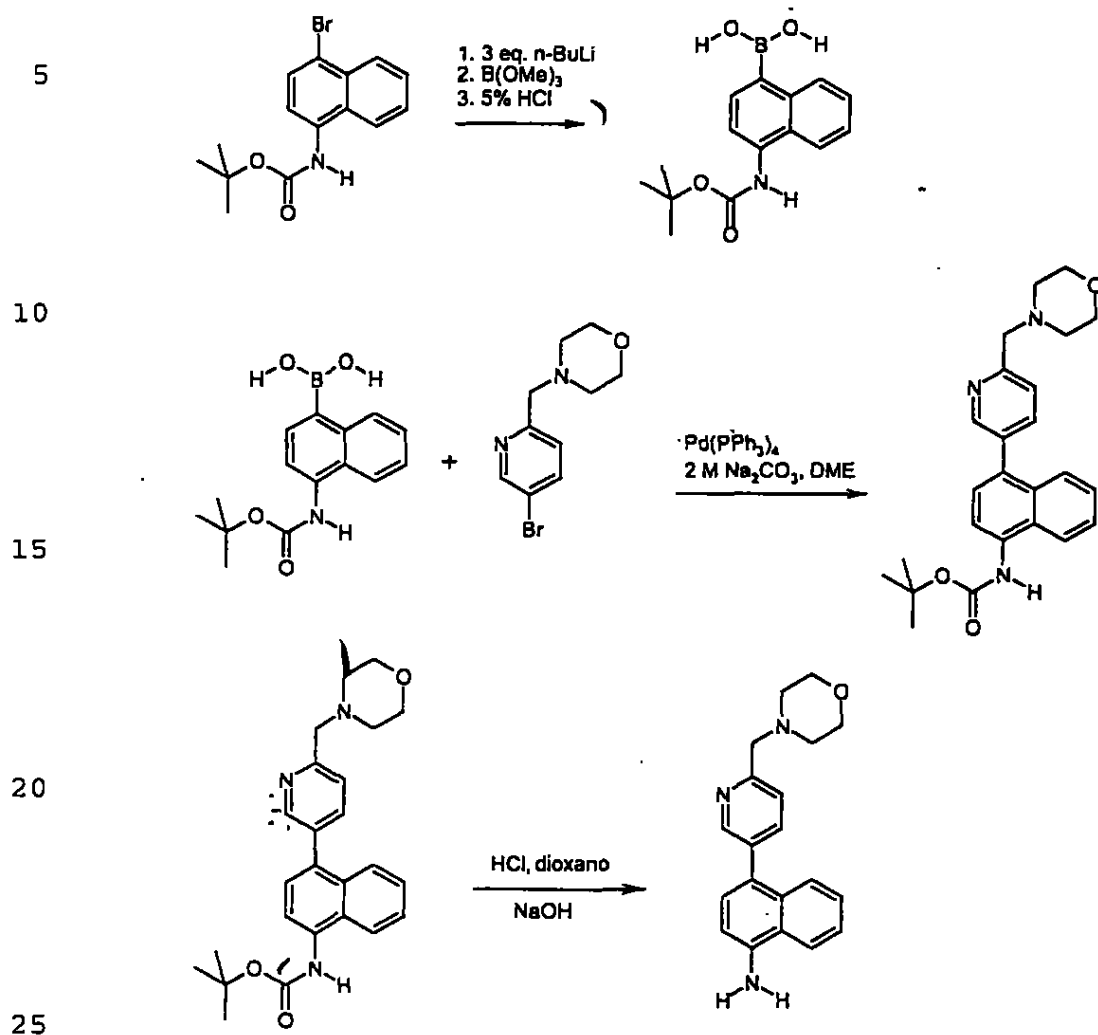
EJEMPLO 2

35

1-(6-terc-butil-2-cloro-3-metil-piridin-4-il)-3-[4-(6-morfo-

636
625

lin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea:



A una solución agitada de N-Boc-1-amino-4-bromo-nafta-
leno (15,5 mmol) en THF anhidro (40 ml) a -78°C se añadió n-
30 -BuLi (47 mmol). La solución amarillo-verdosa resultante se
agitó a -78°C durante dos h y luego se transfirió a una
solución de borato de trimetilo (5,64 gramos, 54,2 mmol) en
THF anhidro (25 ml) a -42°C. La reacción se dejó calentar
hasta la temperatura ambiente durante una noche a medida que
35 se calentaba el baño. Después de agitar durante 16 h, se
añadió HCl acuoso al 5% (25 ml), y la mezcla se agitó durante

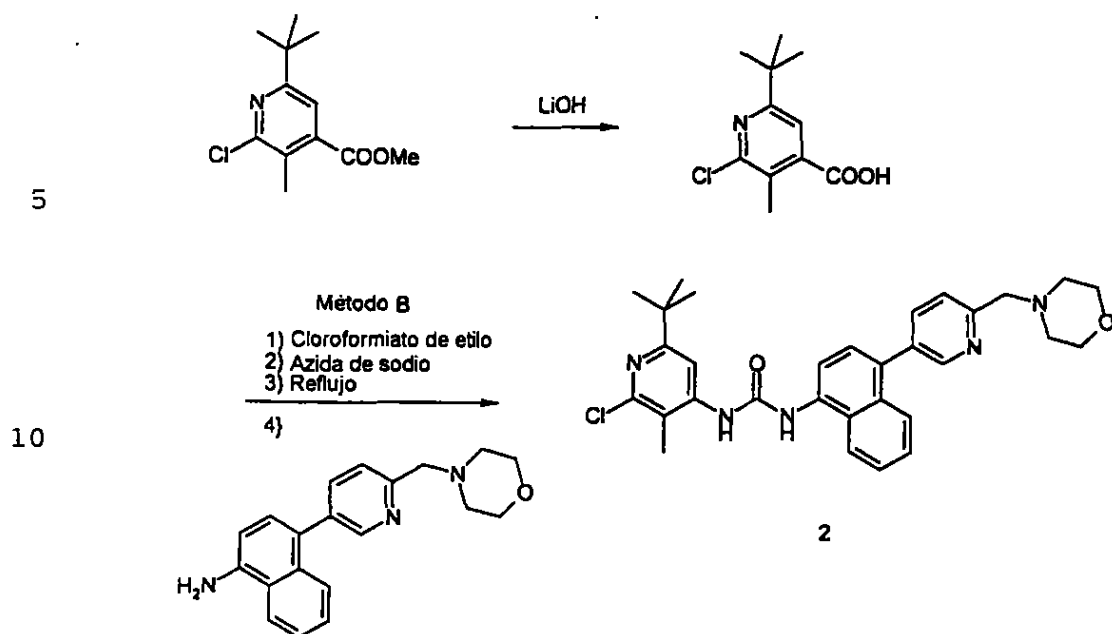
626

15 min. La capa acuosa se saturó con NaCl y las capas se separaron. La porción acuosa se extrajo con dietiléter (3 x 60 ml) y los componentes orgánicos reunidos se extrajeron con NaOH 0,5 M (6 x 30 ml). Los extractos de carácter básico
5 reunidos se acidificaron hasta ~ pH 2 con HCl 3 M (~ 30 ml), y la suspensión se extrajo con dietiléter (3 x 100 ml). Los extractos etéreos reunidos se secaron (MgSO₄), filtraron y el disolvente se separó para proporcionar el ácido borónico en forma de un sólido beige (2,3 g) que se utilizó sin purifica-
10 ción adicional.

El ácido borónico (0,70 mmol) y 5-bromo-2-(morfolin-4-ilmetil)piridina (0,70 mmol) se disolvieron en una mezcla bifásica de dimetoxietano (2 ml) y Na₂CO₃ 2 M acuoso (1 ml). La reacción se purgó con una corriente de N₂ durante 15 min,
15 se añadió el catalizador de Pd y la mezcla se calentó a 85°C durante 16 h. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se repartió entre agua (10 ml) y acetato de etilo (75 ml). Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄), filtró y el disolvente
20 se separó para proporcionar un sólido pardo. La cromatografía en columna proporcionó el producto en forma de un sólido beige.

Este material (0,50 mmol) se disolvió en 2 ml de dioxano anhidro y se añadió HCl (2,5 mmol). La solución se agitó a la
25 temperatura ambiente durante 16 horas. A la suspensión resultante se añadió dietiléter (5 ml) y la mezcla se enfrió rápidamente hasta 0°C. La neutralización con NaOH acuoso y la filtración proporcionaron 4-[6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-3-il]-1-aminonaftaleno en forma de un sólido pardo claro (100
30 mg).

628
629



Una mezcla de éster metílico de ácido 2-t-butil-6-cloro-5-metilpiridina-4-carboxílico (2,27 g, 9,39 mmol) y LiOH monohidrato (2,36 g, 56,3 mmol) en metanol (30 ml) y agua (10 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 24 h. A continuación, la reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: TFA al 5% en diclorometano) para dar el correspondiente ácido carboxílico (1,41 g, 66,3%).

A una solución agitada del ácido carboxílico anterior (0,54 g, 2,36 mmol) y trietilamina (0,66 ml, 4,75 mmol) en THF (6 ml) a -10°C, se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (0,34 ml, 3,51 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h. Se añadió una solución de azida de sodio (0,40 g, 6,0 mmol) en agua (2 ml) y la agitación se continuó durante 1 h. La mezcla se extrajo con tolueno. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio y se concentró hasta 15 ml. A continuación, se calentó a reflujo durante 2 h formando el isocianato in situ antes de añadir una solución de 4-[6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-3-il]-1-aminonaftaleno (0,39 g, 1,23 mmol) en diclorometano (5 ml). La reacción se

639
628

agitó a temperatura ambiente durante una noche. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) proporcionaron el compuesto del título (0,60 g, 89,9%).

5

EJEMPLO 3

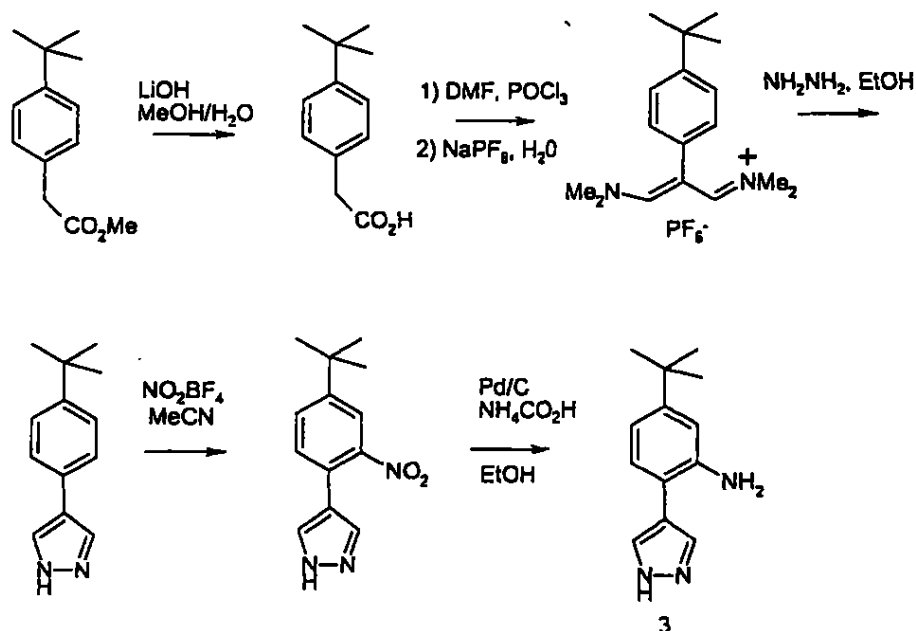
1-[5-terc-butil-2-(1H-pirazol-4-il)-fenil] amina

10

15

20

25



4-t-butilfenilacetato de metilo (20 mmol) se disolvió en MeOH (160 ml) y se trató con agua (40 ml) y LiOH monohidrato (30 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. Los componentes volátiles se separaron a presión reducida; el residuo remanente se diluyó con agua y se neutralizó hasta pH 4 con ácido sulfúrico 1 N. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con agua y se secaron para dejar ácido 4-t-butilfenilacético en forma de un sólido blancuzco (3,8 g, 99%).

DMF anhidra (139 mmol) se enfrió hasta 0°C y se trató

640
629

con POCl_3 (79,6 mmol). Después de 5 min, se añadió ácido 4-t-butilfenilacético (19,9 mmol), y el recipiente de reacción se transfirió a un baño de aceite a 110°C . La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, durante las cuales se disolvieron todos los sólidos. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en una solución agitada de NaPF_6 (19,8 mmol) en agua (200 ml). Cuando se completó la precipitación de sólidos, éstos se filtraron, se lavaron con agua y secaron (7,8 g, 97%).

10 La sal anterior (5 mmol) se recogió en EtOH (50 ml), y la suspensión resultante se trató con hidrato de hidrazina (5 mmol). El recipiente de reacción se transfirió a un baño de aceite a 90°C , y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 h. Los componentes volátiles se separaron a presión reducida después de dejar que la mezcla de reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente. El residuo se recogió en hielo/agua, los sólidos se filtraron, lavaron con agua y secaron, dando 4-(4-t-butilfenil)pirazol (973 mg, 97%).

4-(4-t-butilfenil)pirazol (0,5 mmol) se suspendió en 20 MeCN (2 ml), se enfrió hasta 0°C y se trató con NO_2BF_4 (0,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó a TA durante 2 h. Los componentes volátiles se separaron a presión reducida después de haber enfriado bruscamente la reacción con NaHCO_3 acuoso. El residuo se recogió en agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los componentes orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron para dejar un aceite amarillo que se cromatografió sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 6:4) para dar 4-(4-t-butil-2-nitrofenil)pirazol en forma de 25 un sólido cristalino amarillo (71 mg, 58%).

4-(4-t-butil-2-nitrofenil)pirazol (0,27 mmol) se disolvieron en EtOH (3 ml) y se trataron con Pd al 10%/C (0,2 eq en peso de compuesto nitro), seguido de $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{H}$ (2,7 mmol). Después de 30 min, el catalizador se filtró a través de un 35 lecho de tierra de diatomeas, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en agua, los sólidos

641
630

- 66 -

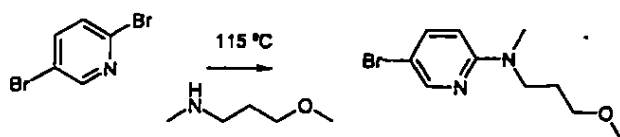
resultantes se filtraron, lavaron con agua y secaron (54 mg, 93%), dando el compuesto del título.

5

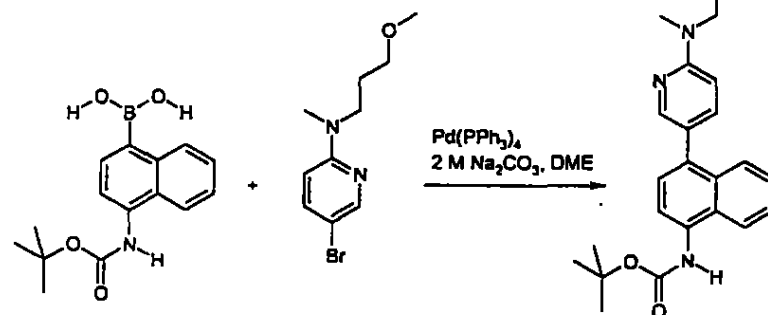
EJEMPLO 4

1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-(4-{6-[(3-metoxi-propil)-metil-amino]-piridin-3-il}-naftalen-1-il)-urea

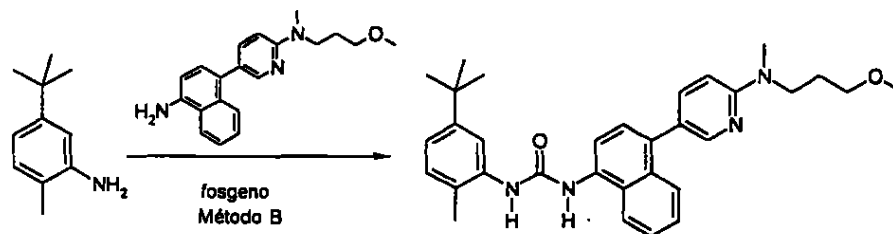
10



15



20



25

4

30 2,5-dibromopiridina (100 mg) se calentó hasta 115°C en un tubo cerrado herméticamente en presencia de 3-metoxi-propil-1-metilamina (2 ml) durante 48 h. Un acoplamiento Suzuki y la separación del carbamato de terc-butilo (análogo a los procesos en el Ejemplo 2) proporcionaron la naftilamina

35 deseada.

5-terc-butil-2-metilanilina (0,56 mmol) se disolvió en

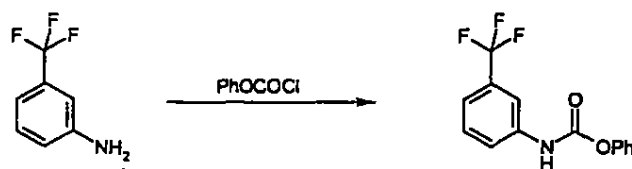
diclorometano (20 ml). Se añadió un volumen igual de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la solución bifásica se enfrió hasta 0°C. Durante la adición de fosgeno (1,93 M en tolueno, 0,80 ml) se detuvo la agitación. Inmediatamente después, se reanudó la agitación durante 15 min con la mezcla de reacción a 0°C. Las capas se separaron, los componentes orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio sólido y se concentraron hasta aproximadamente 5 ml de solución. Se añadió la naftilamina deseada (0,47 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h. La cromatografía de resolución rápida utilizando 7% de MeOH/EtOAc como eluyente, seguida de la trituración con éter, proporcionó el compuesto del título.

15

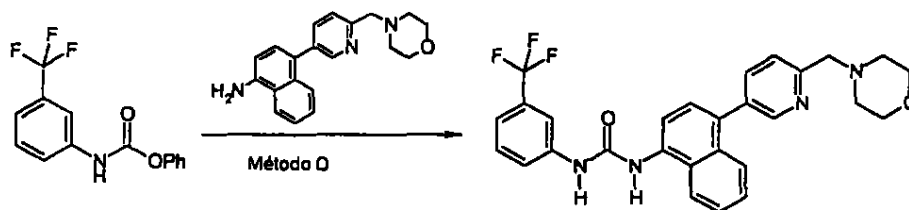
EJEMPLO 5

1- [4- (6-morfolin-4-ilmetilpiridin-3-il) naftalen-1-il] -3- (3-trifluorometilfenil) urea:

20



25



30

Una solución agitada de 3-trifluorometil-anilina (4,7 mmol) en THF seco (30 ml) a 0°C se trató con cloroformiato de fenilo (4,8 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió bruscamente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera y se secaron sobre MgSO₄ sólido. La con-

35

632

centración proporcionó el carbamato (97%). Una mezcla de 3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]amina (0,06 mmol) y el carbamato antes mencionado (0,05 mmol) se calentó en un tubo cerrado herméticamente durante 2 días. La
5 mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadieron resinas de PS-trisamina (100 mg, Argonaut) y PS-isocianato (150 mg, Argonaut) y la mezcla de reacción se sacudió durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

10 Los siguientes ejemplos adicionales se prepararon por métodos análogos a los descritos anteriormente:

- 1-(2-terc-butil-5-metil-piridin-4-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
- 15 1-(5-terc-butil-2-metilfenil)-3-[4-[6-morfolin-4-ilmetil]-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea
- 1-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
- 1-(3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
- 20 1-(3-terc-butil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
- 1-(4-metil-bifenil-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
- 25 1-(4-terc-butil-bifenil-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
- Amida de ácido 1-(5-[4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureido]-naftalen-1-il]-piridin-2-ilmetil)-piperidina-3-carboxílico
- 30 1-(5-isopropil-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
- 1-(5-sec-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
- 1-(5-terc-butil-2-metoximetil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
- 35 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-[6-[(tetrahidro-furan-3-

644
633

- ilamino)-metil]-piridin-3-il}-naftalen-1-il)urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-{6-[4-(3-metoxi-fenil)-
-piperazin-1-ilmetil]-piridin-3-il}-naftalen-1-il)urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(5-morfolin-4-ilmetil-
5 til-pirazin-2-il)-naftalen-1-il]urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-{[(2-ciano-etil)-
-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-metil}-piridin-3-il)-
-naftalen-1-il]urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-{[(2-ciano-etil)-
10 -piridin-3-ilmetil-amino]-metil}-piridin-3-il)-naftalen-1-
-il]urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-
-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-tiomorfolin-4-
15 -ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(1-oxo-1λ4-tiomorfo-
lin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(1-oxo-tetrahidro-
-tiopiran-4-ilamino)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea
20 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2,6-dimetil-morfo-
lin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2,6-dimetil-piperi-
din-1-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2-metoximetil-
25 -morfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2-metil-3-oxo-
-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2-oxa-5-aza-bici-
clo[2.2.1]hept-5-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea
30 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2-tia-5-aza-bici-
clo[2.2.1]hept-5-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(3-oxo-piperazin-1-
-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(4-metil-piperazin-1-
35 -ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(4-piridin-2-il-

645
634

- piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(morfolina-4-carbo-
nil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(piridin-3-iloxi)-
5 -piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(tetrahidro-piran-4-
-ilamino)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea
1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-{6-[(3-metoxi-propil)-me-
til-amino]-piridin-3-il}-naftalen-1-il)urea
10 1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-pi-
ridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
1-(5-terc-butil-2-metil-piridin-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-
-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
1-(6-terc-butil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-
15 -3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
1-[4-(6-{[bis-(2-ciano-etil)-amino]-metil}-piridin-3-il)-
-naftalen-1-il]-3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)urea
1-[5-(1,1-dimetil-propil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-
-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
20 1-[5-terc-butil-2-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-
-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
1-[5-terc-butil-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-fenil]-3-[4-(6-
-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
1-[5-terc-butil-2-(3-hidroxi-propil)-fenil]-3-[4-(6-morfo-
25 lin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
1-[5-terc-butil-2-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-3-[4-(6-mor-
folin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
N-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureido]-naftalen-1-
-il}-piridin-2-il)-acetamida
30 N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-
-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-acetamida
N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-
-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-N-metil-acetami-
da
35 N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-
-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-2,2,2-trifluoro-

646
635

-acetamida

N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-
-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-metanosulfonami-
da.

5

EVALUACIÓN DE PROPIEDADES BIOLÓGICAS

Inhibición de la producción de TNF en células THP

10 La inhibición de la producción de citoquinas se puede
observar midiendo la inhibición de TNF α en células THP
estimuladas con lipopolisacáridos (por ejemplo, véase W.
Prichett et al., 1995, J. Inflammation, 45, 97). Todas las
células y los reactivos se diluyeron en RPMI 1640 con rojo de
15 fenol y L-glutamina, suplementado con L-glutamina adicional
(total: 4 mM), penicilina y estreptomina (50 unidades/ml en
cada caso) y suero de bovino fetal (SBF, 3%) (GIBCO, todas
concentraciones finales). El ensayo se efectuó en condiciones
estériles; sólo la preparación del compuesto de ensayo era no
20 estéril. Se prepararon soluciones originales iniciales en
DMSO seguido de dilución en RPMI 1640 2 veces mayor que la
concentración de ensayo final deseada. Células THP.1 con-
fluentes (2×10^6 células/ml, concentración final; American
Type Culture Company, Rockville, MD) se añadieron a placas de
25 cultivo de fondo redondo de polipropileno de 96 pocillos
(Costar 3790; estériles) que contenían 125 μ l de compuesto de
ensayo (2 veces concentrado) o vehículo DMSO (testigos, ensa-
yos en blanco). La concentración de DMSO no excedía del 0,2%
final. La mezcla de células se dejó incubar durante 30 min,
30 37°C, 5% de CO₂, antes de la estimulación con lipopolisacárido
(LPS; 1 μ g/ml final; Siga L-2630 del serotipo 0111.B4 de E.
coli; almacenada como 1 mg/ml de material en H₂O destilada y
rastreada en cuanto a endotoxina a -80°C). Las células en
blanco (no estimuladas) recibieron vehículo H₂O; el volumen
35 de incubación final era 250 μ l. La incubación durante una
noche (18-24 h) prosiguió tal como se describe antes. El

647
636

- 72 -

ensayo se terminó centrifugando las placas durante 5 min a la temperatura ambiente, a 1600 rpm (400 x g); los materiales sobrenadantes se transfirieron a placas de 96 pocillos limpias y se almacenaron a -80°C hasta que se analizaron en cuanto a TNF α humano mediante un estuche de ensayo ELISA comercialmente disponible (Biosource #KHC3015, Camarillo, CA). Los datos se analizaron mediante regresión no lineal (ecuación de Hill) para generar una curva de dosis-respuesta utilizando el sistema de programa SAS (SAS Institute, Inc., Cary, NC). El valor CI₅₀ calculado es la concentración del compuesto de ensayo que provocó una disminución del 50% en la producción máxima de TNF α .

Se evaluaron compuestos preferidos incluidos los de los Ejemplos de síntesis anteriores, y en este ensayo tenían una CI₅₀ > 10 μ M.

Inhibición de otras citoquinas

Por métodos similares utilizando células monocíticas de la sangre periférica, estímulos apropiados y estuches de ensayo ELISA comercialmente disponibles (u otro método de detección tal como radioinmunoensayo), para una citoquina particular, se puede demostrar la inhibición de IL-1 β , GM-CSF, IL-6 e IL-8 (por ejemplo, véase J.C. Lee et al., 1988, Int. J. Immunopharmacol., 10, 835).

30

35

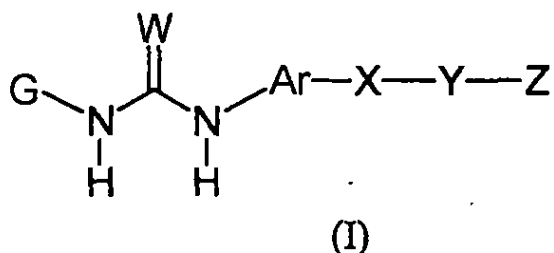
648
637

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula (I):

5

10



15

en donde:

G es:

20 un carbociclo C_{6-10} aromático o un carbociclo C_{3-10} no aromático, saturado o insaturado;

un heteroarilo de 6-10 miembros que contiene 1 o más heteroátomos elegidos de O, N y S;

un heterociclo monocíclico de 5-8 miembros que contiene uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S;

25 o

un heterociclo bicíclico de 8-11 miembros que contiene uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S;

en donde G está sustituido con uno o más de R_1 , R_2 o R_3 ;

30

Ar es:

fenilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidronaftilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, benzotienilo, dihidrobenzotienilo, indanilo, indenilo o
35 indolilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno

649
638

o más de R_4 o R_5 ;

X es:

- 5 un cicloalquilo o cicloalquenilo C_{3-9} , opcionalmente sustituido con uno a dos grupos oxo o una a tres cadenas de alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o alquil C_{1-4} -amino; fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, dihidropiridinonilo, maleimidilo, dihidromaleimidilo, piperidinilo, bencimidazol, 3H-imidazo[4,5-b]piridina, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo;
- 10

Y es:

- 15 un enlace o una cadena de carbonos C_{1-4} , saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, opcionalmente halogenada parcial o totalmente, en donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por O, N o $S(O)_m$, y en donde Y está
- 20 opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, fenilo o uno o más alquilos C_{1-4} sustituidos opcionalmente con uno o más átomos de halógeno;

Z es:

- 25 fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo, piranilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos, alquilos C_{1-6} , alcoxis C_{1-6} , hidroxis, aminos, mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, alquil C_{1-6} - $S(O)_m$, CN, $CONH_2$, $COOH$ o fenilaminos, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alquilos C_{1-6} o alcoxis C_{1-6} ;
- 30 tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanonilo, 1,3-dioxanonilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo,
- 35 tiomorfolino-sulfoxidilo, tiomorfolino-sulfonilo, piperidi-

- nilo, piperidinonilo, piperazinilo, tetrahidropirimidonilo, ciclohexanonilo, ciclohexanolilo, pentametileno-sulfidilo, pentametileno-sulfoxidilo, pentametileno-sulfonilo, sulfuro de tetrametileno, tetrametileno-sulfoxidilo o tetrametileno-
- 5 -sulfonilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres cianos, alquilos C_{1-6} , alcoxis C_{1-6} , hidroxis, aminos, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino-alquilos C_{1-3} , $CONH_2$, fenilamino-alquilos C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} -alquilos C_{1-3} ; halógeno, alquilo C_{1-4} , ciano, amino, hidroxil, alcoxi C_{1-6} ,
- 10 $NH_2C(O)$, mono- o di-(alquil C_{1-3})aminocarbonilo, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, amina secundaria o terciaria, en donde el nitrógeno del amino está unido covalentemente a alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-5} -alquilo, piridinil-alquilo C_{1-3} , imidazolil-alquilo C_{1-3} , tetrahidrofuranil-alquilo C_{1-3} , nitrilo-alquilo
- 15 C_{1-3} , carboxamido-alquilo C_{1-3} , fenilo, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, alquil $C_{1-6}-S(O)_m$ o fenil- $S(O)_m$, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxi C_{1-6} ,
- 20 hidroxil, halógeno o mono- o di-(alquil C_{1-3})amino; alquil $C_{1-6}-S(O)_m$ y fenil- $S(O)_m$, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos;
- 25 cada R_1 es, independientemente:

- alquilo C_{1-10} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres cicloalcanilos C_{3-10} , hidroxis, fenilos, naftilos, piridinilos, pirimidinilos,
- 30 pirazinilos, piridazinilos, pirrolilos, imidazolilos, pirazolilos, tienilos, furilos, isoxazolilos o isotiazolilos; estando cada uno de los antes mencionados opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , que está opcionalmente parcial o totalmente
- 35 halogenado, cicloalcanilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{5-8} , hidroxil, ciano, alcoxi C_{1-3} , que está opcionalmente parcial o totalmente

651
640

halogenado, o $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})$, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino y mono-
o di-(alquil C_{1-3})aminocarbonilo;
ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi
o cicloheptiloxi, estando cada uno opcionalmente parcial o
5 totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a
tres grupos alquilo C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente
halogenados, CN, hidroxialquilo C_{1-3} , o arilo; o un análogo de
un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres gru-
pos metileno del anillo están reemplazados, independientemente
10 te, por O, $\text{S}(\text{O})_m$, CHOH , $>\text{C}=\text{O}$, $>\text{C}=\text{S}$ o NH ;
feniloxi o benciloxi, cada uno opcionalmente parcial o total-
mente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres
grupos alquilo C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente
halogenado, CN, hidroxialquilo C_{1-3} , o arilo; o un análogo de
15 un grupo cicloarilo de este tipo, en donde uno a dos grupos
metino del anillo están independientemente reemplazados por
N;
ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo,
cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo o biciclo-
20 heptanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmen-
te halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres
alquilos C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado,
CN, hidroxialquilos C_{1-3} , o arilos; o un análogo de un grupo
cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos meti-
25 leno del anillo están reemplazados, independientemente, por
O, $\text{S}(\text{O})_m$, CHOH , $>\text{C}=\text{O}$, $>\text{C}=\text{S}$ o NH ;
alqueno C_{3-10} , ramificado o no ramificado, estando cada uno
opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente
sustituido con uno a tres alquilos C_{1-3} , ramificados o no
30 ramificados, fenilos, naftilos, piridinilos, pirimidinilos,
pirazinilos, piridazinilos, pirrolilos, imidazolilos, pirazo-
lilos, tienilos, furilos, isoxazolilos o isotiazolilos, es-
tando cada uno de los antes mencionados sustituido con uno a
cinco halógenos, alquilo C_{1-6} , que está opcionalmente parcial
35 o totalmente halogenado, ciclopropanilo, ciclobutanilo, ci-
clopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentani-

852
641

- lo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-3} , que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$, mono- o di-(alquil C_{1-3})aminocarbonilo; estando el alqueno C_{1-3} , ramificado o no ramificado, opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos elegidos de O, N y $S(O)_m$;
- ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo o bicicloheptenilo, en donde un grupo cicloalqueno de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ; ciano, halógeno;
- metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y propoxicarbonilo; sililo que contiene tres grupos alquilo C_{1-4} , opcionalmente parcial o totalmente halogenados;
- cadena de carbonos de alquino C_{3-6} , ramificada o no ramificada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por O, NH o $S(O)_m$ y en donde dicho grupo alquino está opcionalmente sustituido, de forma independiente, con uno a dos grupos oxo, pirrolidinilo, pirrolilo, uno o más alquilos C_{1-4} , opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, nitrilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo o mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;
- cada uno de R_2 , R_4 y R_5 es un alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, acetilo, aroílo, alcoxi C_{1-4} ramificado o no ramificado, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, metoxicarbonilo, alquil $C_{1-3}-S(O)_m$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, o fenilsulfonilo;
- alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, amino o mono- o di-(alquil C_{1-4})amino, ciano, halógeno;
- OR_6 ;
- nitro; o

653
642

mono- o di-(alquil C_{1-4})amino- $S(O)_2$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, o H_2NSO_2 ;

cada uno de R_i es, independientemente:

- 5 fenilo, naftilo, morfolinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, furilo, tetrahidrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzpirazolilo, benzotiofuranilo, cinolinilo, pteridinilo, ftalazinilo, naftipiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, purinilo o indazolilo, cada uno de los antes mencionados está opcionalmente sustituido con uno a tres fenilos, naftilos, heterociclos o heteroarilos tal como se han descrito aquí antes en este párrafo, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, fenil-alquilo C_{1-5} , naftil-alquilo C_{1-5} , halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, alquilo C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo, naftilo, heteroarilo o heterociclico, en donde el resto heterocíclico o heteroarilo es como se ha descrito aquí antes en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heteroarilo o amino heterocíclico, en donde el resto heteroarilo o heterocíclico es como se ha descrito aquí antes en este párrafo, $NH_2C(O)$, un mono- o di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, alquil $C_{1-5}-C(O)$ -alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-5} , mono- o di-(alquil C_{1-3})amino-alquilo C_{1-5} , amino- $S(O)_2$, di-(alquil C_{1-3})amino- $S(O)_2$, R_7 -alquilo C_{1-5} , R_8 -alcoxi C_{1-5} , $R_9-C(O)$ -alquilo C_{1-5} , R_{10} -alquil $C_{1-5}(R_{11})N$, carboxi-mono- o di-(alquil C_{1-5})amino;
- 35 un arilo condensado seleccionado de benzociclobutanilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzoci-

cloheptanilo y benzocicloheptenilo o un heteroarilo condensado seleccionado de ciclopentenopiridinilo, ciclohexanopiridinilo, ciclopentanopirimidinilo, ciclohexanopirimidinilo, ciclopentanopirazinilo, ciclohexanopirazinilo, ciclopentano-
5 piridazinilo, ciclohexanopiridazinilo, ciclopentanoquinolinilo, ciclohexanoquinolinilo, ciclopentanoisoquinolinilo, ciclohexanoisoquinolinilo, ciclopentanoindolilo, ciclohexanoindolilo, ciclopentanobencimidazolilo, ciclohexanobencimidazolilo, ciclopentanobenzoxazolilo, ciclohexanobenzoxazolilo,
10 lo, ciclopentanoimidazolilo, ciclohexanoimidazolilo, ciclopentanotienilo y ciclohexanotienilo; en donde el anillo de arilo condensado o el anillo de heteroarilo condensado está sustituido, independientemente, con cero a tres fenilos, naftilos, piridinilos, pirimidinilos, pirazinilos, piridazi-
15 nilos, pirrolilos, imidazolilos, pirazolilos, tienilos, furilos, isoxazolilos, isotiazolilos, alquilo C_{1-6} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halo, ciano, alquiloxi C_{1-3} , que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi o heterocicli-
20 coxi, en donde el resto heteroarilo o heterocíclico es como se ha descrito antes aquí en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heteroarilo o amino heterocíclico, en donde el resto heteroarilo o heterocíclico es como se ha descrito aquí anteriormen-
25 te en este párrafo, $NH_2C(O)$, mono- o di-(alquil C_{1-3})aminocarbonilo, alquil $C_{1-4}-OC(O)$, alquil $C_{1-5}-C(O)$ -alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-5} , mono- o di-alquil(C_{1-3})amino-alquilo C_{1-5} , R_{12} -alquilo C_{1-5} , R_{13} -alcoxi C_{1-5} , $R_{14}-C(O)$ -alquilo C_{1-5} o R_{15} -alquil $C_{1-3}(R_{16})N$;
30 ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo o bicicloheptanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} , o un análogo de un grupo cicloalquilo de
35 este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados, independientemente, por O, S, CHOH, $>C=O$,

855:
644

>C=S o NH;
ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo o bicicloheptenilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres grupos
5 alquilo C₁₋₃;
alquil C₁₋₄-fenil-C(O)-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O)-alquilo C₁₋₄ o alquil C₁₋₄-fenil-S(O)_m-alquilo C₁₋₄;
alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ ramificado o no ramificado, cada uno de los cuales está opcionalmente parcial o totalmente haloge-
10 nado u opcionalmente sustituido con R₁₇;
OR₁₈ o alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con OR₁₈;
amino o mono- o di-(alquil C₁₋₅)amino, opcionalmente sustituido con R₁₉;
R₂₀C(O)N(R₂₁)-, R₂₂O- o R₂₃R₂₄NC(O)-; R₂₅(CH₂)_mC(O)N(R₂₁)- o
15 R₂₆C(O)(CH₂)_mN(R₂₁)-;
alqueno C₂₋₆ sustituido con R₂₃R₂₄NC(O)-;
cadena de carbonos de alquino C₂₋₆, ramificada o no ramificada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados
20 por O, NH, S(O)_m, y en donde dicho grupo alquino está opcionalmente sustituido, de forma independiente, con uno a dos grupos oxo, pirrolidinilo, pirrolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo o uno o más alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustitui-
25 dos con uno o más átomos de halógeno, nitrilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo o mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; o
aroílo;

30

R₅ es un:

alquilo C₁₋₄, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y
opcionalmente sustituido con R₂₆;
35 cada uno de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₇, R₁₉, R₂₅
y R₂₆ es independientemente:

656
645

nitrilo, fenilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, piridinilo, tetrazolilo, amino o mono- o di-(alquil C_{1-4})amino, opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

cada uno de R_{11} y R_{16} es, independientemente:

- 5 hidrógeno o alquilo C_{1-4} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

R_{18} es, independientemente:

hidrógeno o un alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido, de forma independiente, con oxo o R_{25} ;

- 10 R_{20} es, independientemente:

alquilo C_{1-10} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo o piridinilo;

R_{21} es, independientemente:

- 15 hidrógeno o alquilo C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

cada uno de R_{22} , R_{23} y R_{24} es, independientemente:

hidrógeno, alquilo C_{1-6} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado, dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente interrumpido por uno o más de O, N o S, estando también dicho alquilo C_{1-6}

- 20 opcionalmente sustituido, de forma independiente, con mono- o di-(alquil C_{1-3})aminocarbonilo, fenilo, piridinilo, amino o mono- o di-(alquil C_{1-4})amino, cada uno de los cuales está opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con mono- o di-(alquil C_{1-3})amino;

- 25 o R_{23} y R_{24} , considerados juntos, forman opcionalmente un anillo heterocíclico o de heteroarilo;

m es 0, 1 ó 2;

W es O o S y

sus derivados farmacéuticamente aceptables.

- 30 2.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

G es:

fenilo, naftilo, benzociclobutanilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo, benzocicloheptenilo, indani-

- 35 lo, indenilo;

piridinilo, piridonilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo,

657
646

tetrahydroquinoílo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinoílo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benztiazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzpirazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, 5 benzooxazonilo, benzo[1,4]oxazin-3-onilo, benzodioxolilo, benzo[1,3]dioxol-2-onilo, benzofuran-3-onilo, tetrahydrobenzopiranilo, indolilo, indolinilo, indolonilo, indolinonilo, ftalimidilo; oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotio- 10 fenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahydropiranilo, dioxanilo, tetrametileno-sulfonilo, tetrametileno-sulfoxidilo, oxazolinilo, tiazolinilo, imidazolinilo, tetrahidropiridinilo, homopiperidinilo, pirrolinilo, tetrahidropirimidinilo, decahydroquinolinilo, decahydroisoquinolini- 15 lo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, dihidrooxazinilo, dihidropiranilo, oxocanilo, heptacanilo, tioxanilo o ditianilo; en donde G está sustituido con uno o más de R_1 , R_2 o R_3 .

3.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

20

G es fenilo, piridinilo, piridonilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzpirazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indanilo, indenilo, indoli- 25 lo, indolinilo, indolonilo o indolinonilo, en donde G está sustituido con uno o más de R_1 , R_2 o R_3 ;

Ar es:

30 naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidronaftilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, indanilo, indenilo o indolilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos R_4 o R_5 ;

35

X es:

638
647

fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, dihidropiridinonilo, maleimidilo, dihidromaleimidilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo;

5

Y es:

un enlace o

una cadena de carbonos C_{1-4} , saturada o insaturada, en donde
10 uno de los átomos de carbono está opcionalmente reemplazado por O, N o $S(O)_m$, y en donde Y está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, fenilo o uno o más alquilos C_{1-4} , opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

15

Z es:

fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, dihidrotiazolilo, dihidrotiazolilo-sulfoxidilo, piranilo, pirrolidinilo, que están opcionalmente sustituidos con uno a tres cianos, alquilos C_{1-3} ,
20 alcoxis C_{1-3} , aminos, mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, $CONH_2$ u OH;

tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanonilo, 1,3-dioxanonilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolino-sulfoxidilo, piperidinilo, piperidinonilo, piperazinilo, tetrahidropirimidonilo, pentametileno-sulfidilo, pentametileno-sulfoxidilo, pentametileno-sulfonilo, tetrametileno-sulfidilo, tetrametileno-sulfoxidilo o tetrametileno-sulfonilo, que están opcionalmente sustituidos con uno
30 a tres cianos, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , amino, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, $CONH_2$ u OH;

ciano, alquil $C_{1-6}-S(O)_m$, halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , amino, mono- o di-(alquil C_{1-6})amino, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino-carbonilo o $NH_2C(O)$;

35

659
648

cada R_1 es, independientemente:

- alquilo C_{3-6} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado y
opcionalmente sustituido con uno a tres cicloalquilos C_{3-6} ,
5 fenilos, tienilos, furilos, isoxazolilos o isotiazolilos;
estando cada uno de los antes mencionados opcionalmente
sustituido con uno a tres grupos seleccionados de halógeno,
alquilo C_{1-3} , que está opcionalmente parcial o totalmente
halogenado, hidroxilo, ciano o alcoxi C_{1-3} , que está opcional-
10 mente parcial o totalmente halogenado;
ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo,
biciclopentanilo o biciclohexanilo, estando cada uno opcio-
nalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente
sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} , opcionalmente
15 parcial o totalmente halogenados, CN, hidroxilo-alquilo C_{1-3} o
fenilo; o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo,
en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reempla-
zados, independientemente, por O, S, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ o NH;
o
20 sililo que contiene tres grupos alquilo C_{1-4} , opcionalmente
parcial o totalmente halogenados;

R_2 es, independientemente:

- 25 halógeno, alcoxi C_{1-3} , alquil C_{1-2} sulfonilo o ciano;

R_3 es, independientemente:

- fenilo, morfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo,
30 pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, estando
cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres fenilos,
naftilos, heterociclos o heteroarilos tal como se han
descrito aquí antes en este párrafo, alquilo C_{1-6} , que está
opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropani-
35 lo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, ciclohepta-
nilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo,

- fenil-alquilo C_{1-3} , naftil-alquilo C_{1-5} , halógeno, oxo, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-3} , que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo, naftilo, heteroarilo o heterocíclico, en donde el resto heteroarilo o heterocíclico es como se ha descrito aquí antes en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heteroarilo o amino heterocíclico, en donde el resto heteroarilo o heterocíclico es como se ha descrito aquí antes en este párrafo, $NH_2C(O)$, un mono- o di-(alquil C_{1-3})aminocarbonilo, alquil $C_{1-5}-C(O)$ -alquilo C_{1-4} , mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino-alquilo C_{1-5} , mono- o di-(alquil C_{1-3})amino- $S(O)_2$, R_7 -alquilo C_{1-5} , R_9 -alcoxi C_{1-5} , $R_9-C(O)$ -alquilo C_{1-5} , R_{10} -alquil $C_{1-5}(R_{11})N$, carboxi-mono- o di-alquil (C_{1-5}) -amino;
- 15 alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} , estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado u opcionalmente sustituido con R_{17} ;
- OR_{18} o alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con OR_{18} ; amino o mono- o di-(alquil C_{1-5})amino, opcionalmente sustituido con R_{19} ;
- 20 $R_{23}C(O)N(R_{21})-$, $R_{22}O-$; $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$ o $R_{25}C(O)CH_2N(R_{21})-$;
- alqueno C_{2-4} sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)-$; o cadena de carbonos de alqueno C_{2-4} , ramificada o no ramificada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, y opcionalmente sustituida, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, pirrolidinilo, pirrolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo o uno o más alquilos C_{1-4} , opcionalmente sustituidos con
- 30 uno o más átomos de halógeno;
- y
- R_{23} y R_{24} , considerados juntos, forman opcionalmente un anillo de imidazolilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo o piridinilo.
- 35 4.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde:

G es fenilo, piridinilo, piridonilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazinilo, benzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indanilo, indolilo, indolinilo, indolonilo o indolinonilo, en donde G está sustituido
5 con uno o más de R_1 , R_2 o R_3 ;

Ar es naftilo;

X es:

10

fenilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a tres alquilos C_{1-4} , alcoxis C_{1-4} , hidroxis, cianos, aminos,
15 mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino-carbonilos, $NH_2C(O)$, alquil $C_{1-6}-S(O)_m$ o halógenos;

Y es:

20 un enlace o

una cadena de carbonos C_{1-4} saturada, en donde uno de los átomos de carbono está opcionalmente reemplazado por O, N o S, y en donde Y está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con un grupo oxo;

25

Z es:

fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotiazolil-sulfóxido,
30 piranilo o pirrolidinilo, que están opcionalmente sustituidos con uno a dos alquilo C_{1-2} o alcoxi C_{1-2} ; tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolino-sulfoxidilo, piperidinilo, piperidinonilo, piperazinilo o tetrahidropirimidonilo, que están opcionalmente sustituidos
35 con uno a dos alquilo C_{1-2} o alcoxi C_{1-2} ; o alcoxi C_{1-3} ;

cada R_1 es, independientemente:

alquilo C_{1-5} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado y
 opcionalmente sustituido con fenilo, sustituido con cero a
 5 tres halógenos, alquilo C_{1-3} , que está opcionalmente parcial o
 totalmente halogenado, hidroxilo, ciano o alcoxi C_{1-3} , que está
 opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo,
 biciclopentanilo o biciclohexanilo, estando cada uno opcio-
 10 nalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente
 sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} , opcionalmente
 parcial o totalmente halogenados, CN, hidroxilo-alquilo C_{1-3} , o
 fenilo; y un análogo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopent-
 15 danilo, ciclohexanilo, biciclopentanilo o biciclohexanilo, en
 donde un grupo metileno del anillo está reemplazado por O; y
 sililo que contiene tres grupos alquilo C_{1-3} , opcionalmente
 parcial o totalmente halogenados de manera independiente;

cada R_2 es, independientemente:

20

bromo, cloro, flúor, metoxi, metilsulfonilo o ciano;

cada R_3 es, independientemente:

25 fenilo, morfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo,
 2,5-pirrolidin-dionilo, imidazolilo, pirazolilo, cada uno de
 los anteriores está opcionalmente sustituido con uno a tres
 alquilo C_{1-3} , que está opcionalmente parcial o totalmente
 halogenado, halógeno, oxo, hidroxilo, ciano y alquilo C_{1-3} ,
 30 opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
 alquilo C_{1-3} , o alcoxi C_{1-3} , estando cada uno opcionalmente
 parcial o totalmente halogenado u opcionalmente sustituido
 con R_{17} ;
 OR_{18} o alquilo C_{1-3} , opcionalmente sustituido con OR_{18} ;
 35 amino o mono- o di-(alquil C_{1-3}) amino, opcionalmente sustitui-
 do con R_{19} ;

663
652

- 88 -

$R_{20}C(O)N(R_{21})-$, $R_{22}O-$; $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$ o

$R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})-$;

alquenilo C_{2-4} , sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)-$; o

alquinilo C_{2-4} , sustituido con pirrolidinilo o pirrolilo;

5 y

R_{23} y R_{24} , considerados juntos, forman opcionalmente morfolino.

5.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde:

10

G es fenilo, piridinilo, piridonilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, dihidrobenzofuranilo, indanilo, indolinilo, indolonilo o indolinonilo, en donde G está sustituido con uno o más de R_1 , R_2 o R_3 ;

15

Ar es 1-naftilo;

X es:

20

fenilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo;

Y es:

25

un enlace o

$-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-NH-CH_2CH_2CH_2-$, $-N(CH_3)-$ o $-NH-$;

cada R_i es, independientemente:

30

alquilo C_{1-5} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con fenilo;

ciclopropilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo y biciclopentanilo, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos metilo,

35

opcionalmente parcial o totalmente halogenados, CN, hidroximetilo o fenilo; ó 2-tetrahidrofuranilo sustituido con

664
653

metilo; o
trimetilsililo;

cada R_i es, independientemente:

5

fenilo, morfolinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo,
2,5-pirrolidin-dionilo, imidazolilo o pirazolilo, en donde
cualquiera de los antes mencionados está opcionalmente susti-

10 totalmente halogenado;

alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} , estando cada uno opcionalmente
parcial o totalmente halogenado u opcionalmente sustituido
con dietilamino;

OR_{19} o alquilo C_{1-3} , opcionalmente sustituido con OR_{18} ;

15 amino o mono- o di-(alquil C_{1-3}) amino, opcionalmente sustitui-
do con R_{19} ;

$CH_3C(O)NH-$, $R_{22}O-$; $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$ o

$R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})-$;

alquenilo C_{2-4} sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)-$; o

20 alquinilo C_{2-4} , sustituido con pirrolidinilo o pirrolilo;

R_{23} y R_{24} son H o R_{23} y R_{24} , considerados juntos, forman opcio-
nalmente morfolino; y

R_{26} es morfolino.

25 6.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en
donde:

G es

fenilo, piridinilo o naftilo, en donde G está sustituido con
uno o más de R_1 , R_2 o R_3 ;

30

X es:

imidazolilo o piridinilo;

35

Y es:

665
654

-CH₂-, -NH-CH₂CH₂CH₂- o -NH-;

Z es morfolino;

5 cada R₁ es, independientemente:

terc-butilo, sec-butilo, terc-amilo o fenilo;

R₂ es cloro;

10

R₃ es, independientemente:

metilo, metoxi, metoximetilo, hidroxipropilo, acetamida, morfolino o morfolinocarbonilo.

15 7.- Un compuesto seleccionado de:

1-(2-terc-butil-5-metil-piridin-4-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-(3-metil-naftalen-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

20 1-(3-terc-butil-fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)naftalen-1-il]urea;

1-(3-terc-butil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

25 1-(4-metil-bifenil-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-(4-terc-butil-bifenil-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-(5-cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

30 1-(5-isopropil-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-(5-sec-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

35 1-(5-terc-butil-2-metoxi-3-propil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-(5-terc-butil-2-metoximetil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-

666
655

- metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-ilmetil-
-pirimidin-5-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(4-tiomorfolin-4-il-
5 metil-fenil)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-
-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-
-fenil)naftalen-1-il]urea;
10 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-[4-(tetrahidro-piran-4-
-ilamino)-fenil]naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-[6-(4-metil-piperazin-1-
-ilmetil)-piridin-3-il]naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-[6-[(3-metoxi-propil)-me-
15 til-amino]-piridin-3-il]naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-
-imidazol-1-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-
-fenil)naftalen-1-il]urea;
20 1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-
-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-[6-(3-metoxi-propilami-
no)-piridin-3-il]naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metil-piridin-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-
25 metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-morfolin-4-il)-3-[4-(2-morfolin-4-il-eto-
xi)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-morfolin-4-il-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-
metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
30 1-(6-terc-butil-2-cloro-3-metil-piridin-4-il)-3-[4-(6-morfo-
lin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(6-terc-butil-2-cloro-3-metil-piridin-4-il)-3-[4-(6-tiomor-
folin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[2-metoxi-5-(1-metil-ciclopropil)-fenil]-3-[4-(2-morfolin-
35 -4-ilmetil-pirimidin-5-il)naftalen-1-il]urea;
1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-(3-

667
656

- trifluorometil-fenil)urea;
1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-(4-
-trifluorometoxi-fenil)urea;
1-[5-(1,1-dimetil-propil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(4-tiomorfo-
5 lin-4-ilmetil-fenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-(1,1-dimetil-propil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-
-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-(1-ciano-ciclopropil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(2-morfolin-
-4-ilmetil-pirimidin-5-il)naftalen-1-il]urea;
10 1-[5-terc-butil-2-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-
-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-fenil]-3-[4-(5-pi-
ridin-4-ilmetil-piridin-2-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-fenil]-3-[4-(6-
15 -morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(3-hidroxi-propil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-
-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-fenil]-3-[4-
-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
20 1-[5-terc-butil-2-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-3-[4-(6-mor-
folin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
2-[4-terc-butil-2-(3-{4-[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-
-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-ureido)-fenoxi]-acetamida;
3-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureido]-naftalen-1-il}-
25 -benzamida;
4-terc-butil-2-{3-[4-(2-cloro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-
-naftalen-1-il]-ureido}-benzamida;
y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

8.- Un compuesto seleccionado de:

- 30 1-(2-terc-butil-5-metil-piridin-4-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-
metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(3-terc-butil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-
-il)naftalen-1-il]urea;
1-(4-metil-bifenil-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-
35 -3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(4-terc-butil-bifenil-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-pi-

668
659

ridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-isopropil-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-pi-
ridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-sec-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-pi-
5 ridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoximetil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-
metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-
-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
10 1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-(4-{6-[(3-metoxi-propil)-me-
til-amino]-piridin-3-il})naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-
-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metil-piridin-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-
15 metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-(1,1-dimetil-propil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-
-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-
-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
20 1-[5-terc-butil-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-fenil]-3-[4-(6-
-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(3-hidroxi-propil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-
-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-3-[4-(6-mor-
25 folin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piri-
din-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-acetamida
y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

9.- Una composición farmacéutica que comprende una
30 cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo
con las reivindicaciones 1 ó 7.

10.- Un método para tratar una enfermedad mediada por
citoquinas, que comprende administrar a un paciente que
necesita un tratamiento de este tipo una cantidad terapéuti-
35 camente eficaz de un compuesto de acuerdo con las reivindica-
ciones 1 ó 7.

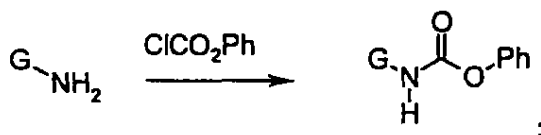
669
658

11.- El método de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la enfermedad mediada por citoquinas se selecciona de artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, psoriasis, enfermedad de injerto frente a hospedante, lupus eritematoso sistémico, diabetes, síndrome del choque tóxico, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, dolor agudo y crónico, dermatitis por contacto y aterosclerosis.

12.- Un método para tratar una enfermedad mediada por neutrófilos, seleccionada de apoplejía, infarto de miocardio, lesión térmica, síndrome del dolor respiratorio en adultos (ARDS), lesión múltiple de órganos secundaria al trauma, glomerulonefritis aguda, dermatosis con componentes inflamatorios agudos, meningitis purulenta aguda, hemodiálisis, leucoferisis, síndromes asociados con la transfusión de granulocitos y enterocolitis necrotizante, que comprende administrar a un paciente que necesita un tratamiento de este tipo una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 7.

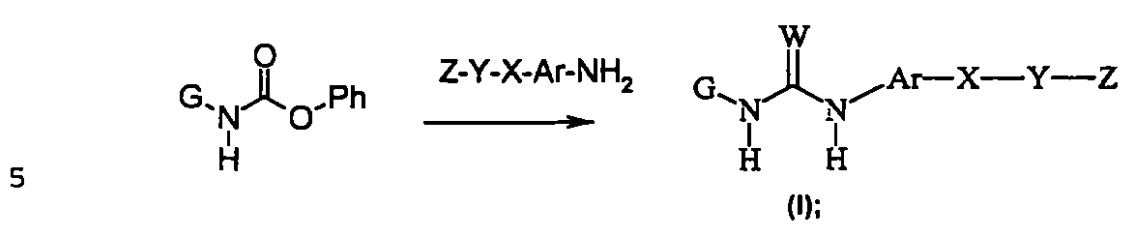
13.- Un método de preparar un compuesto de la fórmula (I), que comprende:

- a) hacer reaccionar una arilamina con cloroformiato de fenilo en un disolvente adecuado con una base adecuada a 0-85°C durante aproximadamente 2 - 24 horas:



- b) hacer reaccionar el producto de la etapa a) con una arilamina mostrada más abajo en un disolvente anhidro, no prótico, a 0-110°C durante aproximadamente 2 - 24 horas, para producir un compuesto de la fórmula (I):

68
~~640~~
659



10 en donde W es O, y G, Ar, X, Y y Z son como se definen en la reivindicación 1.

15

20

25

30

35

RESUMEN

Se describen nuevos compuestos aromáticos de la fórmula
 5 (I), en donde G, W, Ar, X, Y y Z son como se definen en esta
 memoria. Los compuestos son útiles en composiciones farmacéu-
 ticas para tratar enfermedades o estados patológicos que
 implican inflamación tales como enfermedades inflamatorias
 crónicas. También se describen procedimientos para preparar
 10 tales compuestos.

15

