CAVELIER
ABOGADOS

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

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

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00016936 Folios: 699
Fecha (AMD): 2000-09-08 18:12:17
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/, 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

**TRAMITE :002 - EVENTO:001 - ACTUACION :444**

Referencia : Expediente No. 00.016.936

Solicitante : **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.**

Asunto : Solicitud de patente para: **DERIVADOS ARILO, HETEROARILO Y HETEROCICLICOS DE UREA COMO AGENTES ANTIINFLAMATORIOS**

Fecha de la solicitud : 8 de marzo de 2000

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, atentamente me refiero al auto número 0664, notificado por estado del 27 de julio de 2000.

2. Mediante el auto número 0664 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por ese Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1. **Titulo del invento.** Para atender a la observación hecha por su Despacho en relación con el título, presento aquí nuevo título como sigue:

**DERIVADOS ARILO, HETEROARILO Y HETEROCICLICOS DE UREA COMO AGENTES ANTIINFLAMATORIOS**

Adicionalmente presento nuevo formato de solicitud en donde aparece el título que ahora presento.

decidido presentar una solicitud divisional para los compuestos de la fórmula III (reivindicación original 25) suprimiendo la fórmula II, y ha dejado en la presente solicitud los compuestos de fórmula Ia, suprimiendo la fórmula I. Lo anterior por considerar que los compuestos de una y otra fórmula quedan más adecuadamente protegidos mediante las dos solicitudes. Además, de esta manera se disminuye, ostensiblemente, el número de compuestos reivindicados que es la objeción planteada por su despacho.

Se dice, además, por parte de su Despacho, que debe definirse por lo menos la estructura química del núcleo que es nuevo, y no mediante esquemas, sino mediante el nombre químico concreto de los compuestos tal como aparece, por ejemplo, en las páginas 274 a 283 (reivindicación 33 original). A este respecto el solicitante desea manifestar que tanto la descripción como las reivindicaciones definen de manera muy clara los compuestos reivindicados mediante su estructura química. Para el experto las estructuras químicas resultan mucho más claras de lo que pudiera ser una lista interminable de los nombres químicos de estos compuestos. Razón de ser, por demás, de dichas fórmulas. Pero, adicionalmente, la que se llama por parte de su Despacho como la estructura química del núcleo está claramente definida en la fórmula presentada dado que resulta muy clara la estructura de la urea, eventualmente sustituida, que se distingue en dicha estructura. Por lo tanto tampoco sería del caso hacer dicha aclaración dado que lo que se solicita ya está, claramente, plasmado en la fórmula.

Adicionalmente, las reivindicaciones y la descripción proporcionan compuestos representativos de las fórmulas (I), (Ia), (II) y (III) en las páginas 21 a 25, 44 a 55, 73 a 88 y 109 a 123, respectivamente. Por lo tanto no se justifica reemplazar las fórmulas estructurales por los nombres químicos de todos estos compuestos.

Como complemento a lo anterior el solicitante ha decidido adicionar a la reivindicación 33, originalmente

reivindicada, que hace parte de la nueva solicitud divisional, nuevas cláusulas donde se reivindican todos los compuestos que aparecen en las páginas anteriormente mencionadas, atendiendo de esta manera la solicitud de su Despacho de tener en cuenta los compuestos concretos que se han estudiado y que se conocen que son activos como antiinflamatorios.

Al haber eliminado la fórmula I se atiende la objeción planteada por su Despacho en cuanto tiene que ver con la eventual redundancia con la fórmula Ia.

Al presentar la solicitud divisional para los compuestos de fórmula III y eliminar la fórmula II, se atiende el requerimiento planteado a las reivindicaciones 9, 17 y 25. Finalmente presento nuevo capítulo reivindicatorio en sustitución del originalmente presentado.

Si por cualquier circunstancia su Despacho no se encuentra de acuerdo con alguno de los planteamientos plasmados en la presente respuesta, se solicita, muy comedidamente, que se siga con el trámite de la solicitud, planteando posteriormente las inquietudes o desacuerdos surgidos como resultado de la presente respuesta, pero de ninguna manera se afecte el trámite regular de la presente solicitud.

2.4. **Extracto.** Adjunto a este memorial presento nuevo extracto, nueva tarjeta temática y nueva tarjeta de archivo de propietarios (Formas P-103, P-104 y P-105), los cuales están en conformidad con las modificaciones hechas al pliego reivindicatorio y al título de la invención.

2.5. **Arte Final.** Adjunto a este memorial presento los artes finales de acuerdo con lo requerido.

2.6. **Copias Certificadas.** Las copias certificadas 60/124.148 y 60/165.867 que se reivindican como prioridad en la presente solicitud se presentaron junto con el memorial 00016936 00000001 del 24 de mayo de 2000.

CAVELIER
ABOGADOS

2.8. Recibos. Presento con este escrito el recibo de pago por valor de $ 850.000.00 por concepto de los derechos de publicación por palabra adicional. para el 001 6936

3. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por ese Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

Bogotá,
Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO 07612-801-015-4
RCB-143

72
7

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

# SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 00016935 00000002 Folios: 699
Fecha (AMD): 2000-09-08 18:12:17
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**TRAMITE: 02 EVENTO: 01 ACTUACION: 411**

## DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.**

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio: Estados Unidos de América

Departamento o Estado: Connecticut 06877

Dirección: 900 Ridgebury Road,

Ciudad: Ridgefield.

## (74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO

Dirección y Domicilio: Carrera 4 No. 72-35 Piso 4o.

Ciudad: Bogotà, Colombia

## DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

1- Rajashekhar BETAGERI,
2- Steffen BREITTFELDER
3- Pier Francesco CIRILLO
4- Thomas GILMORE
5- Eugene Richard HICKEY
6- Thomas Jr. KIRRANE
7- Monica Helen MORIAK
8- Neil MOSS
9- Usha PATEL
10- John Robert PROUDFOOT
11- John Robinson REGAN
12- Rajiv SHARMA
13- Sanxing SUN
14- Alan David SWINAMER
15- Hidenori TAKAHASHI

Identificación

Dirección

1- 62 Redwood Drive , Bethel, Connecticut 06801, Estados Unidos
2- 93 Park Avenue # 1305, Danbury, CT. 06810, Estados Unidos
3- 180 Washington Road, Woodbury, CT. 06798, Estados Unidos
4- 160 Christian Road, Middlebury, CT. 06762, Estados Unidos
5- 5 Woodbury Drive, Danbury CT. 06811, Estados Unidos
6- 61 Davis St., Danbury, CT. 06810, Estados Unidos

Ciudad

7- 20 Boulevard Drive, Danbury, CT. 06810, Estados Unidos
8- 199 Barlow Mountain Road, Ridgefield, CT 06877, Estados Unidos

(Continuación Hoja Anexa)...I

## DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

**DERIVADOS ARILO, HETEROARILO Y HETEROCICLICOS DE UREA COMO AGENTES ANTIINFLAMATORIOS**

PRIORIDAD REIVINDICADA SI [X] NO [ ] TIPO DE PRIORIDAD ANDINA [ ] UNIONISTA [X]

| (33) País | Fecha | No. Solicitud |
|---|---|---|
| US. | 12 de Marzo de 1999 | 60/124.148 |
| US. | 16 de Noviembre de 1999 | 60/165.867 |

Convención de París

Para Publicar a los [ ] 6 meses [ ] 12 meses [X] 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

Colo. 7612-801-018-8
RCB.mm-ld-145

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL : C07D 259/000 -8 SET. 2000

72

## RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Esta presente invención describe nuevos compuestos aromáticos que son útiles en composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades o estados patológicos que implican inflamación tales como enfermedades inflamatorias crónicas. También se describen procedimientos para preparar tales compuestos.

## ANEXOS DE LA SOLICITUD

| | |
|---|---|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | [X] |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC | [X] |
| Recibo de la tasa respectiva por u/r de $608.000.= | [X] |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | [ ] |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia de la primera solicitud | [ ] |
| Traducción oficial | [ ] |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | |
| Copia certificada de la primera solicitudes Norteamericanas (FOTOCOPIAS) Nos. 60/124.148 - 60/165.867 | [X] |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción simples (2) FOTOCOPIAS | [X] |
| Capítulo descriptivo | [X] |
| Dibujos, planos necesarios | [ ] |
| Capítulo reivindicatorio | [X] |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | [X] |
| Tarjeta archivo temático según formato | [X] |
| Extracto para publicación según formato | [X] |
| Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms | [X] |
| Otros Documentos | [ ] |

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

FIRMA

NOMBRE EMILIO FERRERO CC. 438.019 de Usaquén T.P.No. 31.929

Continuación Inventores:

9- 20 Dairy Farm Drive, Brookfield, Connecticut 06804, Estados Unidos
10- 40 Currituck Road, Newtown, Connecticut 06470, Estados Unidos
11- 287 Rockingstone Avenue, Larchmont NY. 10538, Estados Unidos.
12- 37 Midrocks Road, Ridgefield, Connecticut 06877, Estados Unidos
13- 38-21 Padanaram Avenue, Danbury, Connecticut 06811, Estados Unidos
14- 190 Lakeview Crescent, Windsor, Nova Scotia BON 2TO, Canadá
15- 68 Ehmer Drive, LaGrangeville, NY 12540, Estados Unidos

Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de Patente No. 00.016.936. La solicitud de división de materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por el examinador y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del auto No. 0664 notificado por estado del 27 de Julio de 2000. Por lo tanto, pido que ésta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de las fecha del 08 de Marzo de 2000 que es la fecha de presentación de la solicitud original No. 00.016.936.

**Nota: Las copias Básicas originales con sus respectivas traducciones se encuentran en el expediente 00.016.936.**

# DERIVADOS ARILO, HETEROARILO Y HETEROCICLICOS DE UREA COMO AGENTES ANTIINFLAMATORIOS

## CAMPO TECNICO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a nuevos compuestos que 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. Esta invención se refiere también a procedimientos para preparar estos compuestos y a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El factor de la necrosis 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 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 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 TNFα) 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 TNFα en un cierto número de enfermedades autoinmunes (Heath, P., "CDP571: An Engineered Human IgG4 Anti-TNFα 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 TNFα soluble como a TNF unido a la membrana.

Se ha tratado por ingeniería un receptor de TNFα soluble que interactúa con TNFα. El método es similar al descrito anteriormente para los anticuerpos monoclonales dirigidos contra TNFα; ambos agentes se unen a TNFα 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 TNFα, 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., 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, Nutrution 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 osteoartríticas. 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 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 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 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 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 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 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 TNF (Howells, 1995, Oral Dis. 1, 266).

Citoquinas proinflamatorias tales como TNF$\alpha$ e IL-1$\beta$ 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$\alpha$ 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 obesidad está asociada con una incidencia incrementada de la infección, diabetes y enfermedad cardiovascular. Se han señalado anormalidades en la expresión de TNF$\alpha$ para cada uno de los estados anteriores (Loffreda, et al., 1998, FASEB J.

12, 57). Se ha propuesto que niveles elevados de TNFα 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 TNFα, 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 TNFα 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 alergeno (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 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:

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 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 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, 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 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 implicada 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). IFNγ 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, osteo-

lisis 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. El documento WO 99/23091 describe otra clase de compuestos de urea que son útiles como agentes antiinflamatorios.

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 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 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.

## BREVE SUMARIO DE LA INVENCIÓN

A la vista del trabajo antes citado, existe una clara necesidad de compuestos que inhiban la producción de citoquinas con el fin de tratar diversos estados patológicos.

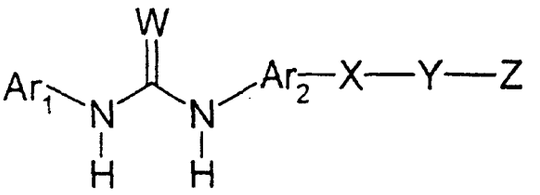
Por lo tanto, es un objeto de la invención proporcionar nuevos compuestos que inhiban la liberación de citoquinas inflamatorias tales como interleuquina-1 y factor de la necrosis de tumores.

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 procedimientos para la preparación de los nuevos compuestos antes mencionados.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En un aspecto genérico de la invención, se proporcionan compuestos de la fórmula (I):



(I)

en donde:

$Ar_1$ se selecciona del grupo que consiste en:

pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, furano y tiofeno;
en donde $Ar_1$ puede estar sustituido con uno o más de $R_1$, $R_2$ o $R_3$;

$Ar_2$ es:

fenilo, naftilo, quinolina, isoquinolina, tetrahidronaftilo, tetrahidroquinolina, tetrahidroisoquinolina, bencimidazol, benzofurano, indanilo, indenilo o indol, estando cada uno opcionalmente sustituido con cero a tres grupos $R_2$;

X es:

a) un cicloalquilo o cicloalquenilo $C_{5-8}$ opcionalmente sustituido con 0-2 grupos oxo ó 0-3 cadenas de alquilo $C_{1-4}$ ramificado o no ramificado, alcoxi $C_{1-4}$ o alquil $C_{1-4}$--amino;

b) fenilo, furano, tiofeno, pirrol, imidazolilo, piridina, pirimidina, piridinona, dihidropiridinona, maleimida, dihidromaleimida, piperidina, piperazina o pirazina, estando cada uno opcionalmente sustituido, independien-

temente, con 0-3 alquilos $C_{1-4}$ ramificados o no ramificados, alcoxis $C_{1-4}$, hidroxis, nitrilos, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminos, alquil $C_{1-6}$-$S(O)_m$ o halógenos;

Y es:

un enlace o una cadena de carbonos 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;

Z es:

a) fenilo, piridina, pirimidina, piridazina, imidazol, furano, tiofeno, pirano, que están opcionalmente sustituidos con 1-3 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 $C_{1-6}$;

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, tetrametileno-sulfona, que están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos que consisten en nitrilo, alquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxi, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)amino-alquilo $C_{1-3}$, fenilamino-alquilo $C_{1-3}$ y alcoxi $C_{1-3}$-alquilo $C_{1-3}$;

c) alcoxi $C_{1-6}$, amina secundaria o terciaria, en 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--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 $C_{1-6}$, hidroxis o mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminos, 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;

$R_1$ es:

(a) alquilo $C_{3-10}$ ramificado o no ramificado, opcionalmente 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 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 halógeno, alquilo $C_{1-6}$ ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, cicloalquilo $C_{3-8}$, cicloalquenilo $C_{5-8}$, hidroxi, nitrilo, alquiloxi $C_{1-3}$ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$ y dialquil($C_{1-3}$)aminocarbonilo;

(b) cicloalquilo $C_{3-}$ seleccionado del grupo que consiste en 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;

(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, hidroxi, nitrilo, alcoxi $C_{1-3}$ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$ y mono- o di-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 $C_{1-3}$;

(e) nitrilo; 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;

$R_2$ 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, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, metoxicarbonilo o fenilsulfonilo;

$R_3$ es:

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 en este párrafo, alquilo $C_{1-6}$ ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclopentilo, biciclohexilo, bicicloheptilo, fenil-alquilo $C_{1-5}$, naftil-alquilo $C_{1-5}$, halógeno, hidroxi, nitrilo, alquiloxi $C_{1-3}$ que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heterariloxi, en donde el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-alquil $(C_{1-3})$amino, fenilamino, naftilamino, heterociclilamino, en donde el resto hetericiclilo se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente 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-$S(O)_2$, $R_4$-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 ($C_{1-3}$)amino;

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, ciclopentanotiofeno y ciclohexanotiofeno; en donde el anillo de 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, halógeno, nitrilo, alcoxi $C_{1-3}$ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heterocicliloxi, en donde el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito antes aquí en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-alquil ($C_{1-3}$) amino, fenilamino, naftilamino, heterociclilamino, en donde el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, $NH_2C(O)$, 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 $C_{1-5}$, $R_9$-alquilo $C_{1-5}$, $R_{10}$-alcoxi $C_{1-5}$, $R_{11}$-C(O)-alquilo

$C_{1-5}$ y $R_{12}$-alquil $C_{1-5}(R_{13})N$;

c) cicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclopentilo, biciclohexilo y bicicloheptilo, en donde el cicloalquilo está opcionalmente parcial o totalmente halogenado y está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo $C_{1-3}$;

d) 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 $C_{1-3}$;

e) acetilo, aroílo, alcoxicarbonilalquilo o fenilsulfonilo; o

f) alquilo $C_{1-6}$ ramificado o no ramificado, 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 $R_3$ y $R_{13}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

hidrógeno y alquilo $C_{1-4}$ ramificado o no ramificado, 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 seleccionan independientemente del grupo que consiste en morfolina, piperidina, piperazina, imidazol y tetrazol;

m es 0, 1 ó 2;

W es O o S y

sus derivados farmacéuticamente aceptables.

En una realización de la invención, existen compuestos de la fórmula (I) según se proporcionan anteriormente, y en donde:

$Ar_2$ es naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo o indenilo y

W es O.

En otra realización de la invención, están los compues-

tos de la fórmula (I) tal como se proporcionan inmediatamente antes, y en donde:

$Ar_1$ se selecciona de tiofeno y pirazol;

X es cicloalquilo $C_{5-7}$ o cicloalquenilo $C_{5-7}$ opcionalmente sustituido con 0-2 grupos oxo ó 0-3 alquilos $C_{1-4}$ ramificados o no ramificados, alcoxis $C_{1-4}$ o alquil $C_{1-4}$-aminos; o X es fenilo, piridina, tetrahidropiridina, pirimidina, furano o tiofeno, estando cada uno opcionalmente sustituido de forma independiente con 0-3 alquilos $C_{1-4}$ ramificados o no ramificados, alcoxis $C_{1-4}$, hidroxis, nitrilos, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminos, alquil $C_{1-6}$-$S(O)_m$ o halógenos;

$R_1$ es alquilo $C_{1-4}$ ramificado o no ramificado, ciclopropilo o ciclohexilo opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo $C_{1-3}$;

$R_3$ es alquilo $C_{1-4}$ ramificado o no ramificado, fenilo, pirimidinilo, pirazolilo o piridinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido como se ha descrito aquí anteriormente en el aspecto genérico más amplio, alcoxicarbonilalquilo o ciclopropilo o ciclopentilo opcionalmente sustituido tal como se describe aquí anteriormente en el aspecto genérico más amplio.

Todavía en otra realización de la invención, están los compuestos de la fórmula (I) tal como se proporcionan inmediatamente antes, y en donde:

$Ar_1$ es pirazol;

X es ciclopentenilo, ciclohexenilo, o cicloheptenilo opcionalmente sustituido con un grupo oxo ó 0-3 alquilos $C_{1-4}$ ramificados o no ramificados, alcoxis $C_{1-4}$ o alquil $C_{1-4}$-aminos; o X es fenilo, piridina, furano o tiofeno, estando cada uno opcionalmente sustituido de forma independiente con 0-3 alquilos $C_{1-4}$ ramificados o no ramificados, alcoxis $C_{1-4}$, hidroxis, nitrilos, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminos, alquil $C_{1-6}$-$S(O)_m$ o halógenos.

Todavía en otra realización de la invención, están los compuestos de la fórmula (I) tal como se proporcionan

inmediatamente antes, en donde:

Y es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2CH_2NH-$ o un enlace; y

Z es

fenilo, imidazol, furano, piperazina, tetrahidropirano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-sulfóxido, piperidina, 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 mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminos, 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.

Todavía en una realización adicional de la invención están los compuestos de la fórmula (I) tal como se proporcionan inmediatamente antes, y 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, pirimidinilo, pirazolilo o piridinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido como se ha descrito aquí anteriormente en el aspecto genérico más amplio, alcoxicarbonilalquilo o ciclopropilo o ciclopentilo opcionalmente sustituido tal como se describe aquí anteriormente en el aspecto genérico más amplio.

Todavía en una realización adicional de la invención están los compuestos de la fórmula (I) tal como se proporcionan inmediatamente antes y en donde X es piridinilo.

Todavía en otra realización adicional de la invención están los compuestos de la fórmula (I) tal como se proporcionan inmediatamente antes y en donde el piridinilo está fijado a $Ar_1$ a través de la posición 3-piridinilo.

Los siguientes son compuestos representativos de la

fórmula (I) de la invención:

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;

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-dimetilaminofenil)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;

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-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;

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-metilpiperazin-1-il)metilfenil)naftalen-1-il]urea;

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

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

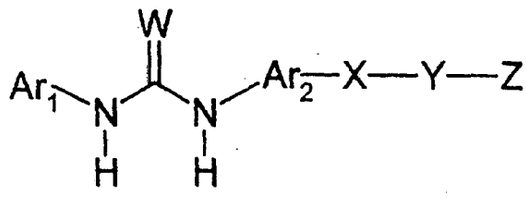
-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(piridin-2-ilmetilamino)ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(2-(4-metoxifenil)etilamino)ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-3-oxo-ciclohex-1-enil)naftalen-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;
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-metilpiperazin-1-ilmetil-3-oxo-ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
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]-urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-oxo-1-piridin-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)-naftalen-1-il]urea;
éster metílico de ácido 5-terc-butil-3-{3-[4-(6-oxo-1-piridin-4-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)naftalen-1-il]ureido}tiofeno-2-carboxílico;
éster metílico de ácido 5-terc-butil-1-metil-3-{3-[4-(6-oxo-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-piridin-4-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)naftalen-1-il]-

-ureido}pirrol-2-carboxílico;
éster metílico de ácido 5-terc-butil-3-{3-[4-(3-morfolin-4-il-ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]ureido}tiofeno-2-carboxílico;
éster metílico de ácido 5-terc-butil-1-metil-3-{3-[4-(3-morfolin-4-il-ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]ureido}pirrol-2-carboxílico; y
metilamida de ácido 5-terc-butil-1-metil-3-{3-[4-(3-morfolin-4-il-ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]ureido}pirrol-2-carboxílico y
sus derivados farmacéuticamente aceptables.

En otra realización de la invención se proporcionan los siguientes compuestos de la fórmula (I):

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

En otro aspecto genérico de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula (Ia):



(Ia)

en donde:

$Ar_1$ es:

pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, furano y tiofeno;
en donde $Ar_1$ está opcionalmente sustituido con uno o más de $R_1$, $R_2$ o $R_3$;

$Ar_2$ es:

fenilo, naftilo, quinolina, isoquinolina, tetrahidronaftilo, tetrahidroquinolina, tetrahidroisoquinolina, bencimidazol, benzofurano, indanilo, indenilo o indol, estando cada uno opcionalmente sustituido con cero a tres grupos $R_2$;

X es:

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, estando cada una ramificada o no ramificada;
fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, tetrahidropiridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, dihidropiridinonilo, maleimidilo, dihidromaleimidilo,

piperidinilo, bencimidazol, 3H-imido[4,5-b]piridina, piperazinilo o pirazinilo; estando cada uno opcionalmente sustituido, independientemente, con uno a tres alquilos $C_{1-4}$, alcoxis $C_{1-4}$, hidroxis, nitrilos, 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:

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 átomos de C 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, nitrilo, fenilo, hidroxi o uno o más alquilos $C_{1-4}$, opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

Z es:

arilo, indanilo, heteroarilo seleccionado de bencimidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo y piranilo, heterociclo seleccionado de piperazinilo, tetrahidropirimidonilo, ciclohexanonilo, ciclohexanolilo, 2-oxa- ó 2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo, pentametileno-sulfidilo, pentametileno-sulfoxidilo, pentametileno-sulfonilo, tetrametileno-sulfidilo, tetrametileno-sulfoxidilo o tetrametileno-sulfonilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanonilo, 1,3-dioxanonilo, 1,4-dioxanilo, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-sulfoxidilo, tiomorfolino-sulfonilo, piperidinilo, piperidinonilo, pirrolidinilo y dioxolanilo,

cada uno de los Z antes mencionados está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos, alquilos $C_{1-6}$, alcoxis $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-3}$-alquilos $C_{1-3}$, alcoxi $C_{1-6}$-carbonilos, aroílos,

heteroaroílos, heterociclo-acilos $C_{1-3}$, en donde el heteroarilo y el heterociclo son como se han definido aquí anteriormente en este párrafo, acilos $C_{1-3}$, oxos, hidroxis, piridinil-alquilos $C_{1-3}$, imidazolil-alquilos $C_{1-3}$, tetrahidrofuranil-alquilos $C_{1-3}$, nitrilo-alquilos $C_{1-3}$, carboxis, fenilos, 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, amino-$S(O)_m$, 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, alcoxis $C_{1-6}$, hidroxis, halógenos o mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminos;

o Z está opcionalmente sustituido con uno a tres aminos, aminocarbonilos o amino-alquilos $C_{1-3}$, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con amino-alquilo $C_{1-6}$, alquilo $C_{1-3}$, aril-alquilo $C_{0-3}$, alcoxi $C_{1-5}$-alquilo $C_{1-3}$, alcoxi $C_{1-5}$, aroílo, acilo $C_{1-3}$, alquil $C_{1-3}$-$S(O)_m$ o aril-alquil $C_{0-3}$-$S(O)_m$-, cada uno del alquilo y arilo antes mencionado, fijado al grupo amino, está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alquilos $C_{1-6}$, alcoxis $C_{1-6}$, hidroxis o mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminos;

o Z está opcionalmente sustituido con uno a tres arilos, heterociclos o heteroarilos como se han definido aquí anteriormente en este párrafo, cada uno, a su vez, está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo $C_{1-6}$ o alcoxi $C_{1-6}$;

o Z es hidroxi, hidroxi-alquilo $C_{1-3}$, halógeno, nitrilo, amino, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con alquilo $C_{1-6}$, amino-alquilo $C_{1-6}$, aril-alquilo $C_{0-3}$, alcoxi $C_{1-5}$-alquilo $C_{1-3}$, alcoxi $C_{1-5}$, aroílo, acilo $C_{1-3}$, alquil $C_{1-3}$-$S(O)_m$-, aril-alquil $C_{0-3}$-$S(O)_m$-, nitrilo-alquilo $C_{1-4}$ o alcoxi $C_{1-3}$-alquilo $C_{1-3}$, cada uno del alquilo y arilo antes mencionado, fijado al grupo amino, está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alquilos $C_{1-6}$, alcoxis $C_{1-6}$, hidroxis o mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminos, alcoxi $C_{1-6}$-heteroaril-alquilos $C_{0-3}$, heteroaril-alquilos $C_{0-3}$ o heterociclo-alquilos $C_{0-3}$, en donde el heteroa-

rilo y heterociclo son como se han definido aquí anteriormente en este párrafo,

o Z es alquilo $C_{1-6}$ ramificado o no ramificado, alcoxi $C_{1-6}$, acil $C_{1-3}$-amino, nitrilo-alquilo $C_{1-4}$, 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, halógenos o mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminos;

$R_1$ es:

a) alquilo $C_{1-10}$ ramificado o no ramificado, opcionalmente 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 isotiazolilo; estando cada uno de tales fenilo, naftilo o heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente, y estando sustituido 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, cicloalquilo $C_{3-8}$, cicloalquenilo $C_{5-8}$, hidroxi, nitrilo, 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 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclopentilo, biciclohexilo y bicicloheptilo, 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;

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 heterocíclico 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, hidroxi, nitrilo, alcoxi $C_{1-3}$ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$ y mono- o di-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 $C_{1-3}$;

e) nitrilo; 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;

$R_2$ es:

un alquilo $C_{1-6}$ ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, y opcionalmente sustituido con nitrilo,

o $R_2$ es acetilo, aroílo, alcoxi $C_{1-4}$ ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, metoxicarbonilo o fenilsulfonilo;

$R_3$ es:

a) un grupo fenilo, naftilo o heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazini-

lo, 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 un fenilo, naftilo, heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, alquilo $C_{1-6}$ ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclopentilo, biciclohexilo, bicicloheptilo, fenil-alquilo $C_{1-5}$, naftil-alquilo $C_{1-5}$, halógeno, hidroxi, oxo, nitrilo, alcoxi $C_{1-3}$ que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, alcoxi $C_{1-3}$-alquilo $C_{1-5}$, tioalquilo $C_{1-3}$, tioalquil $C_{1-3}$-alquilo $C_{1-5}$, feniloxi, naftiloxi, heterariloxi, en donde el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-alquil $(C_{1-3})$amino, fenilamino, naftilamino, heterociclilamino, en donde el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente 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-$S(O)_2$, $R_4$-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;

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, ciclopentanotiofeno y ciclohexanotiofeno; en donde el anillo de 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 parcial o totalmente halogenado, halógeno, nitrilo, alcoxi $C_{1-3}$ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heterocicliloxi, en donde el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito antes aquí, nitro, amino, mono- o di-alquil$(C_{1-3})$amino, fenilamino, naftilamino, heterociclilamino, en donde el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente, $NH_2C(O)$, un mono- o di-alquil $(C_{1-3})$aminocarbonilo, alquil $C_{1-4}$-$OC(O)$, alquil $C_{1-5}$-$C(O)$-alquilo $C_{1-4}$ ramificado o no ramificado, un amino-alquilo $C_{1-5}$, mono- o di-alquil $(C_{1-3})$amino-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 $C_{1-5}(R_{13})N$;

c) cicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclopentilo, biciclohexilo y bicicloheptilo, en donde el cicloalquilo está opcionalmente parcial o totalmente halogenado y está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo $C_{1-3}$;

d) 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 $C_{1-3}$;

e) acetilo, aroílo, alcoxi $C_{1-6}$-carbonil-alquilo $C_{1-6}$ o fenilsulfonilo; o

f) alquilo $C_{1-6}$ ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

o $R_1$ y $R_2$, considerados juntos, forman opcionalmente un anillo de fenilo o piridinilo condensado;

cada uno de $R_8$ y $R_{13}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

hidrógeno y alquilo $C_{1-4}$ ramificado o no ramificado, 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 seleccionan independientemente del grupo que consiste en morfolina, piperidina, piperazina, imidazol y tetrazol;

m es 0, 1 ó 2;

W es O o S;

en donde X está fijado directamente a uno o dos -Y-Z, y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

En una realización de la invención existen compuestos de la fórmula (Ia) según se proporcionan anteriormente, y en donde:

$Ar_2$ es naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo o indenilo y

W es O.

En otra realización de la invención existen compuestos de la fórmula (Ia) según se proporcionan inmediatamente antes, y en donde:

$Ar_1$ es tiofeno o pirazol, cada uno sustituido independientemente con uno a tres $R_1$, $R_2$ o $R_3$;

X es:

un cicloalquilo o cicloalquenilo $C_{5-7}$ 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, estando cada una ramificada o no ramificada;

fenilo, indanilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, piridinilo,

pirazinilo, tetrahidropiridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, piperidinilo, bencimidazol o piperazinilo; estando cada uno opcionalmente sustituido, independientemente, con uno a tres alquilos $C_{1-4}$, alcoxi $C_{1-4}$, hidroxi, nitrilo, amino, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)amino, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$amino)carbonilo, $NH_2C(O)$, alquil $C_{1-6}$-$S(O)_m$ o halógeno;

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 átomos de C están opcionalmente reemplazados por O o N, y en donde Y está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, nitrilo, fenilo, hidroxi o uno o más alquilos $C_{1-4}$, opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

Z es:

fenilo, heteroarilo seleccionado de piridinilo, imidazolilo, furanilo y tienilo, heterociclo seleccionado de piperazinilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo, pentametileno-sulfidilo, pentametileno-sulfoxidilo, pentametileno-sulfonilo, tetrahidrofuranilo, morfolino, tiomorfolino y piperidinilo,
cada uno de los Z antes mencionados está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos, alquilos $C_{1-6}$, alcoxis $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-3}$-alquilos $C_{1-3}$, alcoxi $C_{1-6}$-carbonilos, aroílos, morfolinocarbonilos, acilos $C_{1-3}$, oxos, hidroxis, piridinil--alquilos $C_{1-3}$, imidazolil-alquilos $C_{1-3}$, tetrahidrofuranil--alquilos $C_{1-3}$, nitrilo-alquilos $C_{1-3}$, carboxis, fenilos, 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, amino-$S(O)_m$, 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, alcoxis $C_{1-6}$, hidroxis, halógenos o mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminos;

o Z está opcionalmente sustituido con uno a tres aminos, aminocarbonilos o amino-alquilos $C_{1-3}$, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con amino-alquilo $C_{1-6}$, alquilo $C_{1-3}$, aril-alquilo $C_{0-3}$, alcoxi $C_{1-5}$-alquilo $C_{1-3}$, alcoxi $C_{1-5}$, aroílo, acilo $C_{1-3}$, alquil $C_{1-3}$-$S(O)_m$- o aril-alquil $C_{0-3}$-$S(O)_m$-, cada uno del alquilo y arilo antes mencionado, fijado al grupo amino, está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alquilos $C_{1-6}$ o alcoxis $C_{1-6}$;

o Z está opcionalmente sustituido con uno a tres arilos, heterociclos o heteroarilos como se han definido aquí anteriormente en este párrafo, cada uno, a su vez, está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo $C_{1-6}$ o alcoxi $C_{1-6}$;

o Z es hidroxi, hidroxi-alquilo $C_{1-3}$, halógeno, nitrilo, amino, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con aroílo, acilo $C_{1-3}$, alquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-5}$-alquilo $C_{1-3}$, piridinil-alquilo $C_{1-3}$, tetrahidrofuranil-alquilo $C_{1-3}$, nitrilo-alquilo $C_{1-4}$ o 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,

o Z es alquilo $C_{1-6}$ ramificado o no ramificado, alcoxi $C_{1-6}$ o nitrilo-alquilo $C_{1-4}$;

$R_1$ es:

alquilo $C_{1-4}$ ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, 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 y NH;

alquenilo $C_{3-10}$ ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres alquilos $C_{1-5}$ ramificados o no ramificados;
ciclopentenilo y ciclohexenilo, opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos alquilo $C_{1-3}$;

$R_2$ es:

un alquilo $C_{1-6}$ ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, y opcionalmente sustituido con nitrilo;

$R_3$ es:

un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirazolilo, en donde el grupo fenilo o heterocíclico de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados del grupo que consiste en un fenilo, heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, alquilo $C_{1-6}$ ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclopentilo, biciclohexilo, bicicloheptilo, fenil-alquilo $C_{1-5}$, naftil-alquilo $C_{1-5}$, halógeno, hidroxi, oxo, nitrilo, alcoxi $C_{1-3}$ que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, alcoxi $C_{1-3}$-alquilo $C_{1-5}$, tioalquilo $C_{1-3}$, tioalquil $C_{1-3}$-alquilo $C_{1-5}$, feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi, en donde el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-alquil $(C_{1-3})$amino, fenilamino, naftilamino, heterociclilamino, en donde el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente 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-$S(O)_2$, $R_4$-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;

un arilo condensado, seleccionado del grupo que consiste en benzociclobutanilo, indanilo, indenilo; en donde el arilo 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 parcial o totalmente halogenado, halógeno, nitrilo, alcoxi $C_{1-3}$ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heterocicliloxi, en donde el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito antes aquí en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-alquil $(C_{1-3})$amino, fenilamino, naftilamino, heterociclilamino, en donde el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, $NH_2C(O)$, un mono- o di-alquil $(C_{1-3})$aminocarbonilo, alquil $C_{1-4}$-OC(O), alquil $C_{1-5}$--C(O)-alquilo $C_{1-4}$ ramificado o no ramificado, un amino-alquilo $C_{1-5}$, mono- o di-alquil $(C_{1-3})$amino-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 $C_{1-5}(R_{13})N$;

cicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, en donde el cicloalquilo está opcionalmente parcial o totalmente halogenado y está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo $C_{1-3}$;

alcoxi $C_{1-6}$-carbonil-alquilo $C_{1-6}$;

o $R_1$ y $R_2$, considerados juntos, forman opcionalmente un anillo de fenilo o piridinilo condensado;

cada uno de $R_8$ y $R_{13}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

hidrógeno y alquilo $C_{1-4}$ ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

y

cada uno de $R_4$, $R_5$, $R_6$, $R_7$, $R_9$, $R_{10}$, $R_{11}$ y $R_{12}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en morfolina, piperidina, piperazina, imidazol y tetrazol;

en donde X está fijado directamente a un -Y-Z.

Todavía en otra realización de la invención existen compuestos de la fórmula (Ia) según se proporcionan inmediatamente antes, y en donde:

$Ar_1$ es pirazol;

X es:

ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, opcionalmente sustituido con un grupo oxo o una a tres cadenas de alquilo $C_{1-4}$, alcoxi $C_{1-4}$ o alquil $C_{1-4}$-amino, estando cada una ramificada o no ramificada;
fenilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirazinilo, piperidinilo o pirimidinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido, independientemente, con uno a tres alquilos $C_{1-2}$, alcoxis $C_{1-2}$, hidroxis o halógenos;

Z es:

fenilo, heteroarilo seleccionado de piridinilo, imidazolilo y furanilo, heterociclo seleccionado de 2-oxa-5-aza-biciclo-[2.2.1]heptanilo, pentametileno-sulfidilo, pentametileno-sulfoxidilo, pentametileno-sulfonilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-sulfóxido y piperidinilo,
cada uno de los Z antes mencionados está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos, alquilos $C_{1-6}$, alcoxis $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-3}$-alquilos $C_{1-3}$, alcoxi $C_{1-6}$-carbonilos, aroílos, morfolinocarbonilos, acilos $C_{1-3}$, oxos, hidroxis, piridinil--alquilos $C_{1-3}$, imidazolil-alquilos $C_{1-3}$, tetrahidrofuranil--alquilos $C_{1-3}$, nitrilo-alquilos $C_{1-3}$, nitrilos, carboxis,

fenilos, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxi o mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)amino, amino-$S(O)_m$, 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, alcoxis $C_{1-6}$, hidroxis, halógenos o mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminos;

o Z está opcionalmente sustituido con uno a tres aminos, aminocarbonilos o amino-alquilos $C_{1-3}$, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con amino-alquilo $C_{1-6}$, alquilo $C_{1-3}$, aril-alquilo $C_{0-3}$, alcoxi $C_{1-5}$-alquilo $C_{1-3}$, alcoxi $C_{1-5}$, aroílo, acilo $C_{1-3}$, alquil $C_{1-3}$-$S(O)_m$-, piridinil-alquilo $C_{0-3}$, tetrahidrofuranil-alquilo $C_{0-3}$ o aril-alquil $C_{0-3}$-$S(O)_m$-, cada uno del alquilo y arilo antes mencionado, fijado al grupo amino, está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alquilos $C_{1-6}$ o alcoxis $C_{1-6}$;

o Z es hidroxi, hidroxi-alquilo $C_{1-3}$, halógeno, nitrilo, amino, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con alquilo $C_{1-6}$, piridinil-alquilo $C_{0-3}$, tetrahidrofuranil-alquilo $C_{0-3}$, alcoxi $C_{1-5}$-alquilo $C_{1-3}$, acilo $C_{1-3}$, nitrilo-alquilo $C_{1-4}$ o 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,

o Z es alquilo $C_{1-6}$ ramificado o no ramificado, alcoxi $C_{1-6}$ o nitrilo-alquilo $C_{1-4}$;

$R_1$ es:

alquilo $C_{1-4}$ ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo y cicloheptanilo, 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 y NH;
alquenilo $C_{3-10}$ ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres alquilos $C_{1-3}$ ramificados o no ramificados;
ciclopentenilo y ciclohexenilo, opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos alquilo $C_{1-3}$;

$R_2$ es:

un alquilo $C_{1-6}$ ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, y opcionalmente sustituido con nitrilo;

$R_3$ es:

un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazolilo, en donde el grupo fenilo o heterocíclico de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados del grupo que consiste en un fenilo, heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, alquilo $C_{1-6}$ ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenil-alquilo $C_{1-5}$, halógeno, hidroxi, oxo, nitrilo, alcoxi $C_{1-3}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, tioalquilo $C_{1-3}$, tioalquil $C_{1-3}$-alquilo $C_{1-5}$, amino, mono- o di-alquil ($C_{1-3}$)amino, $NH_2C(O)$ o un mono- o di-alquil ($C_{1-3}$)aminocarbonilo,
alcoxi $C_{1-6}$-carbonilalquilo $C_{1-6}$;
o $R_3$ es ciclopropilo o ciclopentilo, cada uno parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo $C_{1-3}$,
o $R_1$ y $R_2$, considerados juntos, forman opcionalmente un anillo de fenilo o piridinilo condensado.

Todavía en una realización adicional de la invención existen compuestos de la fórmula (Ia) según se proporcionan

inmediatamente antes, y en donde:

Y es $-CH_2-$, $-O-(CH_2)_{0-3}-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2CH_2-NH-$, $NH-CH_2CH_2-$, $-CH_2-NH-CH_2-$, $-NH-$, $-NH-C(O)-$, $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-CH_2(CH_2CH_3)-$ o un enlace;

X es:

ciclohexenilo, opcionalmente sustituido con un grupo oxo o una a tres cadenas de alquilo $C_{1-4}$, alcoxi $C_{1-4}$ o alquil $C_{1-4}$-amino, estando cada una ramificada o no ramificada;
fenilo, piridinilo, pirazinilo, piperidinilo o pirimidinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido, independientemente, con uno a tres alquilos $C_{1-2}$, alcoxis $C_{1-2}$, hidroxis o halógenos;

Z es:

fenilo, heteroarilo seleccionado de piridinilo, imidazolilo y furanilo, heterociclo seleccionado de 2-oxa-5-aza-biciclo-[2.2.1]heptanilo, pentametileno-sulfidilo, pentametileno-sulfoxidilo, pentametileno-sulfonilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-sulfóxido y piperidinilo,
cada uno de los Z antes mencionados está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos, alquilos $C_{1-6}$, alcoxis $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-3}$-alquilos $C_{1-3}$, alcoxi $C_{1-6}$-carbonilos, aroílos, morfolinocarbonilos, acilos $C_{1-3}$, oxos, hidroxis, piridinil-alquilos $C_{1-3}$, imidazolil-alquilos $C_{1-3}$, tetrahidrofuranil-alquilos $C_{1-3}$, nitrilo-alquilos $C_{1-3}$, nitrilos, carboxis, fenilos, 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, amino-$S(O)_m$, 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, alcoxis $C_{1-6}$, hidroxis, halógenos o mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminos;

o Z está opcionalmente sustituido con uno a tres aminos o aminocarbonilos, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con amino-alquilo $C_{1-6}$, alquilo $C_{1-3}$, aril-alquilo $C_{0-3}$, alcoxi $C_{1-5}$-alquilo $C_{1-3}$, alcoxi $C_{1-5}$, aroílo, acilo $C_{1-3}$, alquil $C_{1-3}$-$S(O)_m$- o aril-alquil $C_{0-3}$-$S(O)_m$-, cada uno del alquilo y arilo antes mencionado, fijado al grupo amino, está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alquilos $C_{1-6}$ o alcoxis $C_{1-6}$;
o Z es hidroxi, hidroxi-alquilo $C_{1-3}$, halógeno, nitrilo, amino, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con alquilo $C_{1-3}$, piridinil-alquilo $C_{1-2}$, tetrahidrofuranil-alquilo $C_{1-2}$, alcoxi $C_{1-3}$-alquilo $C_{1-3}$, acilo $C_{1-3}$, nitrilo-alquilo $C_{1-4}$, 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,
o Z es alquilo $C_{1-6}$ ramificado o no ramificado, alcoxi $C_{1-6}$ o nitrilo-alquilo $C_{1-4}$;

$R_1$ es:

alquilo $C_{1-4}$ ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

$R_2$ es:

un alquilo $C_{1-3}$ ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, y opcionalmente sustituido con nitrilo;

$R_3$ es:

un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo y pirazolilo, en donde el grupo fenilo o heterocíclico de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados del

grupo que consiste en alquilo $C_{1-3}$ ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, alcoxi $C_{1-3}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, tioalquilo $C_{1-3}$, tioalquil $C_{1-3}$-alquilo $C_{1-5}$, amino o $NH_2C(O)$; alcoxi $C_{1-3}$-carbonilo;
o $R_3$ es ciclopropilo o ciclopentilo, cada uno parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo $C_{1-3}$.

Todavía en una realización adicional de la invención existen compuestos de la fórmula (Ia) según se proporcionan inmediatamente antes, y en donde:

$Ar_1$ es 5-terc-butil-pirazol-3-ilo; en donde el anillo de pirazol está sustituido independientemente con uno a dos $R_2$ o $R_3$;

X es:

ciclohexenilo;
fenilo, piridinilo, pirazinilo, piperidinilo o pirimidinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido, independientemente, con alcoxi $C_{1-2}$ o hidroxi;

Z es:

fenilo, heteroarilo seleccionado de piridinilo y furanilo, heterociclo seleccionado de 2-oxa-5-aza-biciclo-[2.2.1]heptanilo, pentametileno-sulfidilo, pentametileno-sulfoxidilo, tetrahidrofuranilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino y piperidinilo,
cada uno de los Z antes mencionados está opcionalmente sustituido con uno a tres alquilos $C_{1-3}$, alcoxis $C_{1-3}$, oxos, hidroxis o $NH_2C(O)$-;
o Z es hidroxi-alquilo $C_{1-3}$, amino, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con piridinilmetilo, tetrahidrofuranilmetilo, alcoxi

$C_{1-3}$-alquilo $C_{1-3}$, acilo $C_{1-3}$ o nitrilo-alquilo $C_{1-4}$, o Z es nitrilo-alquilo $C_{1-4}$;

$R_3$ es:

un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo y pirazolilo, en donde el grupo fenilo o heterocíclico de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo $C_{1-2}$, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, alcoxi $C_{1-2}$ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, tioalquilo $C_{1-2}$, tioalquil $C_{1-2}$-alquilo $C_{1-3}$, amino o $NH_2C(O)$;
alcoxi $C_{1-3}$-carbonilo;
o $R_3$ es ciclopropilo o ciclopentilo, cada uno parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo $C_{1-3}$.

En incluso una realización adicional de la invención existen los compuestos de la fórmula (Ia) según se proporcionan inmediatamente antes, y en donde X es piridinilo.

En incluso todavía una realización adicional de la invención existen los compuestos de la fórmula (Ia) según se proporcionan inmediatamente antes, y en donde el piridinilo está fijado a $Ar_1$ a través de la posición 3-piridinilo.

Los siguientes son compuestos representativos de la fórmula (Ia) de la invención:

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

lin-4-il)etilfenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-dimetil-aminometilfenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(5-(morfolin-4-il-metil)piridin-2-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)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)etilamino)ciclohexenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3,4-(morfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il-metil)fenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piperidin-1-il-metil)fenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(2-(piridin-2-il)etilamino)ciclohexenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(2-(piridin-4-il)etilaminometil)fenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(piridin-3-il)metilaminometil)fenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(3,4-dimetoxifenilmetil)-3-hidroxifenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(morfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(morfolin-4-il-metil)imidazol-1-il)naftalen-1-il]urea;

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

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

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

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

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

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

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

1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(N-2-metoxietoxi-N-metilaminometil)fenil)naftalen-1-il]urea;

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

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

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

1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(N,N-di-(2-metoxietil)aminometil)fenil)naftalen-1-il]-urea;

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

1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-

-[4-(4-morfolin-4-il-metil-piperidinil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(N,N-di-(2-cianoetil)aminometil)fenil)naftalen-1-il]-urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(1-morfolin-4-il-indan-5-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(furan-2-il-metil)-3-hidroxifenil)naftalen-1-il]-urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(tiomorfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(3-carboxamidomorfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(2-metil-3-oxopiperazin-1-il-metil)fenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(4-hidroxibutiloxi)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-1'H-[1,4']bipirazol-5-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(furan-2-il-metil)-3-metoxifenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(5-(morfolin-4-carbonil)pirazin-2-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(tetrahidrotiopiran-4-il-amino)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-cianoetil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(2,6-dimetilmorfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-metoxipiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-

-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-aminopiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2H-pirazol-
-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-
-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-(morfolin-4-il-4-carbonil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-
urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]hept-5-il-metil)piridin-3-
-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(3-carba-
milfenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(4-(N-(2-cianoetil)-N-(piridin-3-il-metil)aminometil)fe-
nil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(4-(N-(2-cianoetil)-N-(piridin-2-il-metil)aminometil)fe-
nil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(4-(N-(2-cianoetil)-N-(tetrahidrofuran-2-il-metil)amino-
metil)fenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)-4-metoxipiridin-3-il)naftalen-1-
-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-(1-morfolin-4-il-propil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-
urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-(N-(3-metoxipropil)amino)piridin-3-il)naftalen-1-il]-
urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-(N-(3-metoxipropil)-N-metilamino)piridin-3-il)nafta-
len-1-il]urea;
1-[3-terc-butil-1'-metil-1'H-[1,4']bipirazol-5-il]-3-[4-(6-

-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-bencil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-
-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(4-(N,N-di-(2-cianoetil)aminometil)fenil)naftalen-1-il]-
urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(4-carba-
milfenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-(1-oxo-tetrahidrotiopiran-4-il-amino)piridin-3-il)naf-
talen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-(tetrahidropiran-4-il-amino)piridin-3-il)naftalen-1-
-il]urea;
1-[3-terc-butil-1'-(3-cianopropil)-1'H-[1,4']bipirazol-5-il]-
-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-
urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-metanosul-
finilfenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-metanosul-
fonilfenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-sulfonami-
dofenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfolin-
-4-il)carbonilfenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(5-(tetrahidrotiopiran-4-il-amino)pirazin-2-il)naftalen-
-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-(metilcarbonilamino)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-
-4-il-4-carbonil)fenil)naftalen-1-il]urea;
1-[3-terc-butil-1'-(3-metilsulfanilpropil)-1'H-[1,4']bipira-
zol-5-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-
-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(5-(morfolin-

-4-il-carbonil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(5-(morfolin-4-il-metil)pirazin-2-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-aminopiridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-(1-metilpiperidin-4-il-amino)piridin-3-il)naftalen-1-
-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-(2-metil-3-oxo-piperazin-1-il-metil)piridin-3-il)naf-
talen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-(morfolin-4-il-carbonil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-
urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-(N,N-di-(2-metoxietil)aminometil)piridin-3-il)nafta-
len-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-(1-oxo-tiomorfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-
-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-(tetrahidropiran-4-il-amino)piridin-3-il)naftalen-1-
-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(5-(morfolin-4-il-metil)pirazin-2-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-metiltiopirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-
-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-
-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(2-metil-
-3-oxo-piperazin-1-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(piridin-
-3-il-oxi)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(piridin-
-3-il-amino)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-metoxipirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-

urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(5-carbamil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-aminopirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]--3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]--3-[4-(4-(morfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]urea;
1-[3-terc-butil-1'-metil-1'H-[1,4']bipirazol-5-il]-3-[4-(6--(morfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3--il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1--il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(piridin--3-il-amino)pirimidin-5-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(1-oxo--tetrahidrotiopiran-4-il-amino)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(tiomorfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-bencil--3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]--3-[4-(6-(piridin-3-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin--4-il-carbonil)pirimidin-5-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin--4-il-metil)pirimidin-5-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-amino-4--carbamilfenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(1-oxo--tiomorfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(piridin--3-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(hidroxi-

-piridin-3-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(2-(morfolin-4-il-metil)pirimidin-5-il)naftalen-1-il]-
urea;
y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

En otra realización de la invención se proporcionan los siguientes compuestos de la fórmula (Ia):

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(5-(morfolin-
-4-il-metil)piridin-2-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-
-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(3-(2-(piridin-2-il)etilamino)ciclohexenil)naftalen-1-
-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(piridin-
-3-il-metilaminometil)fenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(4-(morfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(6-(4-hidroxibutilamino)piridin-3-il)naftalen-1-il]-
urea;
1-[5-terc-butil-2-(4-metil-3-carbamilfenil)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-
urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(4-(3-hidroxipiperidin-1-il-metil)fenil)naftalen-1-il]-
urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(4-(4-hidroximorfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]-
urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(3-(morfolin-4-il-metil)ciclohexenil)naftalen-1-il]-
urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(4-(tetrahidrofuran-3-il-metil)-3-hidroxifenil)nafta-

len-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(4-(N,N-di-(2-metoxietil)aminometil)fenil)naftalen-1-
-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(6-(3-cianopropoxi)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(4-morfolin-4-il-metil-piperidinil)naftalen-1-il]-
urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(4-(N,N-di-(2-cianoetil)aminometil)fenil)naftalen-1-
-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(4-(furan-2-il-metil)-3-hidroxifenil)naftalen-1-il]-
urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(4-(tiomorfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(4-(3-carboxamidopiperidin-1-il-metil)fenil)naftalen-1-
-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(4-(2-metil-3-oxo-1-piperazin-1-il-metil)fenil)nafta-
len-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-
urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(6-(4-hidroxibutiloxi)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[3-terc-butil-1'H-[1,4']bipirazol-5-il]-3-[4-(6-(morfolin-
-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(6-(tetrahidrotiopiran-4-il-amino)piridin-3-il)nafta-
len-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-cianoetil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-
-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-

-3-[4-(6-(2,6-dimetilmorfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

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

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

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

1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3--[4-(6-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]hept-5-il-metil)piridin-3--il)naftalen-1-il]urea;

1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3--[4-(4-(N-(2-cianoetil)-N-(piridin-3-il-metil)aminometil)fenil)naftalen-1-il]urea;

1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3--[4-(4-(N-(2-cianoetil)-N-(tetrahidrofuran-2-il-metil)aminometil)fenil)naftalen-1-il]urea;

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

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

1-[3-terc-butil-1'-metil-1'H-[1,4']bipirazol-5-il]-3-[4-(6--(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

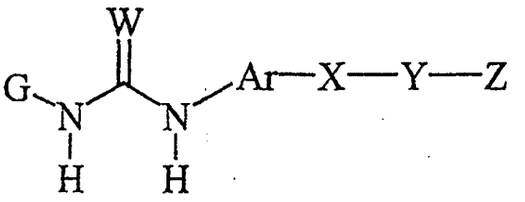
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3--[4-(6-(1-oxo-tetrahidrotiopiran-4-il-amino)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

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

1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3--[4-(5-(tetrahidrotiopiran-4-il-amino)pirazin-2-il)naftalen--1-il]urea;

1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(metilcarbonilamino)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[3-terc-butil-1'-(3-metilsulfanilpropil)-1'H-[1,4']bipirazol-5-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(1-oxo-tiomorfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(tetrahidropiran-4-il-amino)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-metiltiopirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-aminopirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[3-terc-butil-1'-metil-1'H-[1,4']bipirazol-5-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(1-oxo-tetrahidrotiopiran-4-il-amino)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(tiomorfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il-carbonil)pirimidin-5-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il-metil)pirimidin-5-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(1-oxo-tiomorfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il-metil)pirimidin-5-il)naftalen-1-il]-urea y
sus derivados farmacéuticamente aceptables.

En todavía otro aspecto genérico de la invención, se proporcionan compuestos de la fórmula (II):



(II)

en donde:

G es:

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;
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 $R_3$;

Ar es:

fenilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidronaftilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, benzotienilo, dihidrobenzotienilo, indanilo, indenilo o indolilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de $R_4$ o $R_5$;

X es:

un cicloalquilo o cicloalquenilo $C_{5-8}$ opcionalmente sustituido con uno o 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;

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 $C_{1-4}$ que pueden estar sustituidos opcionalmente, de forma independiente, con uno o más átomos de halógeno;

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 $C_{1-6}$;

tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanonilo, 1,3-dioxanonilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolino-sulfoxidilo, piperidinilo, piperidinonilo, piperazinilo, tetrahidropirimidonilo, ciclohexanonilo, ciclohexanolilo, pentametileno-sulfidilo, pentametileno-sulfoxidilo, pentametileno-sulfonilo, sulfuro de tetrametileno, tetrametileno-sulfoxidilo o tetrametileno-sulfonilo, estando

cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres nitrilos, 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 $C_{1-4}$, nitrilo, amino, hidroxi, alcoxi $C_{1-6}$, $NH_2C(O)$, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminocarbonilo, mono- o di-(alquil $C_{1-6}$)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 $C_{1-3}$, carboxamido-alquilo $C_{1-3}$, alquilo, 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 $C_{1-6}$, hidroxi, 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;

* 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, 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 halogenado, cicloalcanilo $C_{3-8}$, cicloalquenilo $C_{5-8}$, hidroxi, nitrilo, 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;

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, hidroxi-alquilo $C_{1-3}$ o arilo; o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados, independientemente, por O, $S(O)_m$, 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 halogenado, CN, hidroxi-alquilo $C_{1-3}$ 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, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo 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 halogenado, CN, hidroxi-alquilo $C_{1-3}$ o arilo; o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados, independientemente, por O, $S(O)_m$, 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 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 a cinco halógenos, alquilo $C_{1-6}$, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y biciclohexanilo, hidroxi, nitrilo, alquiloxi $C_{1-3}$, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$, mono- o di-alquil($C_{1-3}$)amino-

carbonilo; estando el alquenilo $C_{1-3}$, ramificado o no ramificado, interumpido 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 cicloalquenilo de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo $C_{1-3}$; nitrilo, halógeno;

metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y propoxicarbonilo;

sililo que contiene tres grupos alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenados;

cadena de carbonos de alquinilo $C_{3-6}$, 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 alquinilo 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 $R_2$, $R_3$ y $R_4$ 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 $C_{1-6}$, hidroxi, amino o mono- o di-alquil$(C_{1-3})$amino, nitrilo, halógeno;

$OR_6$;

nitro; o

mono- o di-alquil$(C_{1-3})$amino-$S(O)_2$, parcial o totalmente halogenado, o $H_2NSO_2$;

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, hidroxi, oxo, nitrilo, alquiloxi $C_{1-3}$ opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi o heterocicloxi, 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 hetericíclico 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;

un arilo condensado seleccionado de benzociclobutanilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo o un heteroarilo condensado seleccionado de ciclopentenopiridinilo, ciclohexanopiridinilo, ciclopentanopirimidinilo, ciclohexanopirimi-

dinilo, ciclopentanopirazinilo, ciclohexanopirazinilo, ciclopentanopiridazinilo, ciclohexanopiridazinilo, ciclopentanoquinolinilo, ciclohexanoquinolinilo, ciclopentanoisoquinolinilo, ciclohexanoisoquinolinilo, ciclopentanoindolilo, ciclohexanoindolilo, ciclopentanobencimidazolilo, ciclohexanobencimidazolilo, 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, naftilos, piridinilos, pirimidinilos, pirazinilos, piridazinilos, pirrolilos, imidazolilos, pirazolilos, tienilos, furilos, isoxazolilos, isotiazolilos, alquilo $C_{1-6}$ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, nitrilo, alquiloxi $C_{1-3}$, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi o heterociclicoxi, 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 anteriormente 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 $C_{1-5}$($R_{16}$)N;

ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo o biciclohexanilo, 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, independientemente, por O, S, CHOH, >C=O, >C=S o NH;

ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo o biciclohexenilo,

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 de los cuales está 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 $C_{1-3}$)amino, opcionalmente sustituido con $R_{19}$;

$R_{20}C(O)N(R_{21})$-, $R_{22}O$- o $R_{23}R_{24}NC(O)$-; $R_{26}(CH_2)_mC(O)N(R_{21})$- o $R_{26}C(O)(CH_2)_mN(R_{21})$-;

alquenilo $C_{2-6}$ sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)$-;

cadena de carbonos de alquinilo $C_{2-6}$, ramificada o no ramificada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por O, NH, $S(O)_m$, y en donde dicho grupo alquinilo 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 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 $C_{1-4}$)amino, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; o

aroílo;

$R_6$ es un:

alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con $R_{26}$;

cada uno de $R_7$, $R_8$, $R_9$, $R_{10}$, $R_{12}$, $R_{13}$, $R_{14}$, $R_{15}$, $R_{17}$, $R_{19}$, $R_{25}$ y $R_{26}$ es independientemente:

nitrilo, fenilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, piridinilo, tetrazolilo, amino o mono- o di-(alquil $C_{1-4}$)amino, opcionalmente parcial o totalmente halogena-

do;

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:
hidrógeno o un alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente sustituido, de forma independiente, con oxo o $R_{25}$;

$R_{20}$ es, independientemente:
alquilo $C_{1-10}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo o piridinilo;

$R_{21}$ es, independientemente:
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 $C_{1-4}$ está opcionalmente interrumpido por uno o más de O, N o S, estando también dicho alquilo $C_{1-4}$ 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;
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.

En otra realización de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula (II) según se describen inmediatamente antes, y en donde

G es:
fenilo, naftilo, benzociclobutanilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo, benzocicloheptenilo, indanilo, indenilo;
piridinilo, piridonilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo,

tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benztiazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzpirazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, benzooxazolonilo, benzo[1,4]oxazin-3-onilo, benzodioxolilo, benzo[1,3]dioxol-2-onilo, benzofuran-3-onilo, tetrahidrobenzopiranilo, indolilo, indolinilo, indolonilo, indolinonilo, ftalimidilo;

oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, tetrametileno-sulfonilo, tetrametileno-sulfoxidilo, oxazolinilo, tiazolinilo, imidazolinilo, tetrahidropiridinilo, homopiperidinilo, pirrolinilo, tetrahidropirimidinilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, dihidrooxazinilo, dihidropiranilo, oxocanilo, heptacanilo, tioxanilo o ditianilo;

en donde G está sustituido con uno o más de $R_1$, $R_2$ o $R_3$.

En otra realización de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula (II) según se describen inmediatamente antes, y en donde

G es fenilo, piridinilo, piridonilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzpirazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indanilo, indenilo, indolilo, indolinilo, indolonilo o indolinonilo, en donde G está sustituido con uno o más de $R_1$, $R_2$ o $R_3$;

Ar es:

naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidronaftilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indanilo, indenilo o indolilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos $R_4$ o $R_5$;

X es:

fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, dihidropiridinonilo, maleimidilo, dihidromaleimidilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo;

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;

Z es:

fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, dihidrotiazolilo, dihidrotiazolilo-sulfoxidilo, piranilo, pirrolidinilo, que están opcionalmente sustituidos con uno a tres nitrilos, 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 nitrilos, alquilo $C_{1-3}$, alcoxi $C_{1-3}$, amino, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)amino, $CONH_2$ u OH;
nitrilo, alquil $C_{1-6}$-$S(O)_m$, halógeno, hidroxi, alcoxi $C_{1-4}$, amino, mono- o di-(alquil $C_{1-6}$)amino, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminocarbonilo o $NH_2C(O)$;

cada $R_1$ es, independientemente:

alquilo $C_{3-6}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres cicloalquilos $C_{3-6}$, 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, hidroxi, nitrilo o alcoxi $C_{1-3}$ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
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, hidroxi-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 reemplazados, independientemente, por O, S, CHOH, >C=O, >C=S o NH; o
sililo que contiene tres grupos alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenados;

$R_2$ es, independientemente:

halógeno, alcoxi $C_{1-3}$, alquil $C_{1-2}$sulfonilo o nitrilo;

$R_3$ es, independientemente:

fenilo, morfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 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, ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo,

fenil-alquilo $C_{1-5}$, naftil-alquilo $C_{1-5}$, halógeno, oxo, hidroxi, nitrilo, alquiloxi $C_{1-3}$ que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi o heterociclicoxi, 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 hetericíclico 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 $C_{1-5}$, $R_8$-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 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 $R_{19}$;

$R_{20}C(O)N(R_{21})$-, $R_{22}O$-; $R_{23}R_{24}NC(O)$-; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})$- o $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})$-;

alquenilo $C_{2-4}$ sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)$-; o

cadena de carbonos de alquinilo $C_{2-4}$, 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 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.

Todavía en otra realización de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula (II) según se describen

inmediatamente antes, y en donde:

G es fenilo, piridinilo, piridonilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazinilo, benzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indanilo, indolilo, indolinilo, indolinilo o indolinonilo, en donde G está sustituido con uno o más de $R_1$, $R_2$ o $R_3$;

Ar es naftilo;

X es:

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, nitrilos, aminos, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminos, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminocarbonilos, $NH_2C(O)$, alquil $C_{1-6}$-$S(O)_m$ o halógenos;

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, y en donde Y está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con un grupo oxo;

Z es:

fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotiazolil-sulfóxido, 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

con uno a dos alquilo $C_{1-2}$ o alcoxi $C_{1-2}$;
alcoxi $C_{1-3}$;

cada $R_1$ es, independientemente:

alquilo $C_{3-5}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con cero a tres halógenos, alquilo $C_{1-3}$ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, hidroxi, nitrilo o alcoxi $C_{1-3}$ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
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, hidroxi-alquilo $C_{1-3}$ o fenilo; y un análogo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, biciclopentanilo o biciclohexanilo, 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;

cada $R_2$ es, independientemente:

bromo, cloro, flúor, metoxi, metilsulfonilo o nitrilo;

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 alquilo $C_{1-3}$, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, oxo, hidroxi, nitrilo y alquiloxi $C_{1-3}$, 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 $R_{17}$;

$OR_{18}$ 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
$R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})-$;
alquenilo $C_{2-4}$ sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)-$; o
alquinilo $C_{2-4}$, sustituido con pirrolidinilo o pirrolilo;
y
$R_{23}$ y $R_{24}$, considerados juntos, forman opcionalmente morfolino.

Todavía en otra realización de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula (II) según se describen inmediatamente antes, y en donde

G es fenilo, piridinilo, piridonilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, dihidrobenzofuranilo, indanilo, indolinilo, indolonilo, indolinilo o indolinonilo, en donde G está sustituido con uno o más de $R_1$, $R_2$ o $R_3$;

Ar es 1-naftilo;

X es:

fenilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo;

Y es:

un enlace o
$-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-NH-CH_2CH_2CH_2-$, $-N(CH_3)-$ o $-NH-$;

cada $R_1$ es, independientemente:

alquilo $C_{3-5}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con fenilo;

ciclopropilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo y biciclopentanilo, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos metilo, opcionalmente parcial o totalmente halogenados, CN, hidroximetilo o fenilo; ó 2-tetrahidrofuranilo sustituido con metilo; o
trimetilsililo;

cada $R_3$ es, independientemente:

fenilo, morfolinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, 2,5-pirrolidin-dionilo, imidazolilo o pirazolilo, en donde cualquiera de los antes mencionados está opcionalmente sustituido 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 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 sustituido 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
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 opcionalmente morfolino; y
$R_{26}$ es morfolino.

En otra realización de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula (II) según se describen inmediatamente antes, y en donde

G es
fenilo, piridinilo o naftilo, en donde G está sustituido con uno o más de $R_1$, $R_2$ o $R_3$;

X es:

imidazolilo o piridinilo;

Y es:

$-CH_2-$, $-NH-CH_2CH_2CH_2-$ o $-NH-$;

Z es morfolino;

cada $R_1$ es, independientemente:

terc-butilo, sec-butilo, terc-amilo o fenilo;

$R_2$ es cloro;

$R_3$ es, independientemente:

metilo, metoxi, metoximetilo, hidroxipropilo, acetamida, morfolino o morfolinocarbonilo.

En todavía una realización adicional de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula (II) según se describen inmediatamente antes, y en donde X es piridinilo.

En todavía una realización adicional de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula (II) según se describen inmediatamente antes, y en donde el piridinilo está fijado a Ar a través de la posición 3-piridinilo.

Los siguientes son compuestos representativos de la fórmula (II):

1-(3-ciano-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
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

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

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

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

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

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

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

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

1-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

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

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

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

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

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

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

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

1-(4-metoxi-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

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

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

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

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

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

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

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

éster dimetílico de ácido 5-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-isoftálico

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

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

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

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

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

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

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

1-(3-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(2,4-dimetoxi-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
1-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(4-cloro-2-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin--3-il)naftalen-1-il]urea
1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(3,5-dimetoxi-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--trifluorometoxi-fenil)urea
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--fenoxi-fenil)urea
1-(2-metoxi-5-nitro-fenil)-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
1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil--piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
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
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-il-metil-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

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-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-(6-morfolin-4-ilmetil--piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

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

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-propilamino)piridin-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-(5-terc-butil-2-morfolin-4-il-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

1-(6-terc-butil-2-cloro-3-metil-piridin-4-il)-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--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-(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

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-(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

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 (II) 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

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

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

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

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

1-(2-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-3-{4-[2-(4-oxo-piperidin-1-ilmetil)pirimidin-5-il]-naftalen-1-il}urea

1-(2-metoxi-5-trimetilsilanil-fenil)-3-{4-[4-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenil]-naftalen-1-il}urea

1-(3-metoxi-naftalen-2-il)-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-piperidin-1-il)-naftalen-1-il]urea

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-piperidin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea

1-(3-terc-butil-fenil)-3-[4-(3-piridin-3-il-propoxi)naftalen--1-il]urea

1-(3-terc-butil-fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)naftalen-1-il]urea

1-(4-metoxi-bifenil-3-il)-3-{4-[4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-imidazol-1-il]naftalen-1-il}urea

1-(4-metil-bifenil-3-il)-3-{4-[4-(2-piridin-4-il-etil)-piperazin-1-il]naftalen-1-il}urea

1-(4-terc-butil-bifenil-2-il)-3-[4-(piridin-4-ilmetoxi)naftalen-1-il]urea

1-(4-terc-butil-bifenil-2-il)-3-{4-[2-(1-oxo-114-tiomorfolin--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-metoxi-3-propil-fenil)-3-{4-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]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-ilmetil-fenil)naftalen-1-il]urea

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

1-(5-terc-butil-2-metoxi-piridin-3-il)-3-{4-[6-(4-oxo-piperidin-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

1-(5-terc-butil-2-fenoxi-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

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

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

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

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-ilsulfanil)-fenil]naftalen-1-il}urea

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)-fe-

nil]-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)naftalen-1-il]urea
1-[3-terc-butil-5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-3-[4-(5--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--[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
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
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
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
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
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

1-[5-terc-butil-3-(2-dietilamino-etoxi)-2-metoxi-fenil]-3-{4-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]naftalen-1-il}urea

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-(tiomorfolin-4-ilamino)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea

1-{5-terc-butil-2-metoxi-3-[2-(1-metil-piperidin-1-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-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-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-acrilamida

3-{3-terc-butil-5-[3-(4-{4-[2-(1-oxo-114-tiazolidin-3-il)-etil]-fenil}naftalen-1-il)-ureido]-fenil}-N,N-dimetil-propionamida

3-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureido]-naftalen-1-il}-benzamida

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)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-2-morfolin-4-il-acetamida

N-[3-terc-butil-5-(3-{4-[5-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-piridin-2-il]naftalen-1-il}-ureido)-fenil]-2-morfolin-4-il-acetamida

N-[4-terc-butil-2-(3-{4-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]naftalen-1-il}-ureido)-fenil]-acetamida

y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Todavía en otra realización de la invención se proporcionan los siguientes compuestos de la fórmula (II):

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-(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;

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;

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-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;

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;

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;

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;

1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil--fenil)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-fenil)-3-{4-[6-(3-metoxi-propilamino)-piridin-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-(5-terc-butil-2-morfolin-4-il-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(6-terc-butil-2-cloro-3-metil-piridin-4-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)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-[2-metoxi-5-(1-metil-ciclopropil)-fenil]-3-[4-(2-morfolin--4-ilmetil-pirimidin-5-il)naftalen-1-il]urea;
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--trifluorometoxi-fenil)urea;
1-[5-(1,1-dimetil-propil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(4-tiomorfolin-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;
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-piridin-4-ilmetil-piridin-2-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;
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;

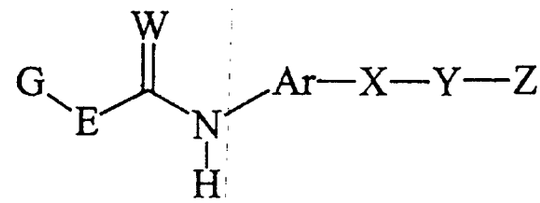
1-[5-terc-butil-2-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
2-[4-terc-butil-2-(3-{4-[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-ureido)-fenoxi]-acetamida;
3-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureido]-naftalen-1-il}-benzamida;
4-terc-butil-2-{3-[4-(2-cloro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-naftalen-1-il]-ureido}-benzamida;
y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Todavía en otra realización adicional de la invención se proporcionan los siguientes compuestos de la fórmula (II):

1-(2-terc-butil-5-metil-piridin-4-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;
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-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;
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)-metil-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-ilmetil-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;
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-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.

En todavía otro aspecto genérico de la invención, se proporcionan compuestos de la fórmula (III):



(III)

en donde:

E es carbono o un grupo de heteroátomo elegido de -O-, -NH- y -S-;

G es:
un carbociclo $C_{6-10}$ aromático o un carbociclo $C_{3-10}$ no aromático, saturado o insaturado;
un heteroarilo de 6-14 miembros, monocíclico, bicíclico o tricíclico, que contiene 1 o más heteroátomos elegidos de O, N y S;
un heterociclo monocíclico de 6-8 miembros que contiene uno 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 opcionalmente sustituido con uno o más de $R_1$, $R_2$ o $R_3$;

Ar es:

fenilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidronaftilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, benzotienilo, dihidrobenzotienilo, indanilo, indenilo o indolilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de $R_4$ o $R_5$;

X es:

un cicloalquilo o cicloalquenilo $C_{5-8}$ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo o una a tres cadenas de alquilo $C_{1-4}$, alcoxi $C_{1-4}$ o alquil $C_{1-4}$-amino, estando cada una ramificada o no ramificada;
arilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, dihidropiridinonilo, maleimidilo, dihidromaleimidilo, piperidinilo, bencimidazol, 3H-imidazo[4,5-b]piridina, 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, nitrilos, aminos, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminos o mono- o di-(alquil $C_{1-3}$-amino)carbonilos, $NH_2C(O)$, alquil $C_{1-6}$-$S(O)_m$ o halógenos;

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 átomos de C 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, nitrilo, fenilo o uno o más alquilos $C_{1-4}$, opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

Z es:

arilo, heteroarilo seleccionado de piridinilo, piperazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo y piranilo, heterociclo seleccionado de tetrahidropirimidonilo, ciclohexanonilo, 2-oxa- ó 2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo, pentametileno-sulfidilo, pentametileno-sulfoxidilo, pentametileno-sulfonilo, tetrametileno-sulfidilo, tetrametileno-sulfoxidilo o tetrametileno-sulfonilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanonilo, 1,3-dioxanonilo, 1,4-dioxanilo, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-sulfoxidilo, tiomorfolino-sulfonilo, piperidinilo, piperidinonilo, pirrolidinilo y dioxolanilo, estando cada uno de los Z antes mencionados opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos, alquilos $C_{1-6}$, alcoxis $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-3}$-alquilos $C_{1-3}$, alcoxi $C_{1-6}$-carbonilos, aroílos, acilos $C_{1-3}$, oxos, hidroxis, piridinil-alquilos $C_{1-3}$, imidazolil-alquilos $C_{1-3}$, tetrahidrofuranil-alquilos $C_{1-3}$, nitrilo-alquilos $C_{1-3}$, nitrilos, carboxis, fenilos, 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, alcoxis $C_{1-6}$, hidroxis, halógenos o mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminos;
o Z está opcionalmente sustituido con uno a tres amino o amino-alquilos $C_{1-3}$, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con amino-alquilo $C_{1-6}$, alquilo $C_{1-3}$, aril-alquilo $C_{0-3}$, alcoxi $C_{1-5}$-alquilo $C_{1-3}$, alcoxi $C_{1-5}$, aroílo, acilo $C_{1-3}$, alquil $C_{1-3}$-$S(O)_m$- o aril-alquil $C_{0-3}$-$S(O)_m$-, cada uno de los alquilo y arilo antes mencionados, fijado al grupo amino, está opcionalmente

sustituido con uno a dos halógenos, alquilos $C_{1-6}$ o alcoxis $C_{1-6}$;
o Z está opcionalmente sustituido con uno a tres arilos, heterociclos o heteroarilos según se describen aquí antes en este párrafo, cada uno, a su vez, está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo $C_{1-6}$ o alcoxi $C_{1-6}$;
o Z es hidroxi, halógeno, nitrilo, amino, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con acilo $C_{1-3}$, alquilo $C_{1-6}$ o alcoxi $C_{1-6}$-alquilo $C_{1-3}$, alquilo $C_{1-6}$ ramificado o no ramificado, alcoxi $C_{1-6}$, acil $C_{1-3}$-amino, nitrilo-alquilo $C_{1-4}$, 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;

cada $R_1$ es, independientemente:

alquilo $C_{1-10}$, ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, en donde uno o más átomos de C están opcionalmente reemplazados, de manera independiente, por uno a tres cicloalquilos $C_{3-10}$, hidroxis, oxos, fenilos, naftilos, piridinilos, pirimidinilos, pirazinilos, piridazinilos, pirrolilos, pirrolidinilos, imidazolilos, pirazolilos, tienilos, furilos, dioxolanilos, 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 halogenado, cicloalcanilo $C_{3-8}$, cicloalquenilo $C_{5-8}$, hidroxi, nitrilo, 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;
o $R_1$ es
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, nitrilo, hidroxi-alquilo $C_{1-3}$ o arilo; o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados, independientemente, por O, $S(O)_m$, 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 halogenado, nitrilo, hidroxi-alquilo $C_{1-3}$ o arilo; o un análogo de un grupo cicloarilo de este tipo, en donde uno a dos grupos metino del anillo están reemplazados por N;

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo o bicicloheptanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenados y opcionalmente sustituidos con uno a tres alquilos $C_{1-3}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenados, nitrilos, hidroxi-alquilos $C_{1-3}$ o arilos; o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados, independientemente, por O, $S(O)_m$, 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 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 uno a cinco halógenos, alquilos $C_{1-6}$, que están opcionalmente parcial o totalmente halogenados, ciclopropanilos, ciclobutanilos, ciclopentanilos, ciclohexanilos, cicloheptanilos, biciclopentanilos, biciclohexanilos y bicicloheptanilos, hidroxi, nitrilo, alquiloxi $C_{1-3}$, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$, mono- o di-(alquil$C_{1-3}$)aminocarbonilo; estando el alquenilo $C_{3-10}$, ramificado o no ramificado, interrumpido por uno o más heteroátomos elegidos de O, N y $S(O)_m$;

ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, ciclohep-

tenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo o bicicloheptenilo, en donde un grupo cicloalquenilo de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo $C_{1-3}$; oxo, nitrilo, halógeno;

sililo que contiene tres grupos alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenados; o

cadena de carbonos de alquinilo $C_{3-6}$, 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 alquinilo está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, hidroxi, pirrolidinilo, pirrolilo, tetrahidropiranilo, 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, acilo $C_{1-6}$, 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;

$OR_6$, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxi, nitrilo, nitro, halógeno;

o amino-$S(O)_m$-, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con alquilo $C_{1-6}$ o aril-alquilo $C_{0-3}$, o amino, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con alquilo $C_{1-3}$, aril-alquilo $C_{0-3}$, acilo $C_{1-6}$, alquil $C_{1-6}$-$S(O)_m$- o aril-alquil $C_{0-3}$-$S(O)_m$-, cada uno de los alquilo y arilo antes mencionados en este subpárrafo está opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a dos alquilos $C_{1-6}$ o alcoxis $C_{1-6}$;

cada uno de $R_3$ es, independientemente:

fenilo, naftilo, morfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, [1,3,4]oxadiazol, 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, hidroxi, oxo, nitrilo, alcoxi $C_{1-3}$ opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi o heterociclicoxi, 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 hetericíclico 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 $C_{1-5}$)amino, 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;

un arilo condensado seleccionado de benzociclobutanilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo o un heteroarilo condensado seleccionado de ciclopentenopiridinilo, ciclohexanopiridinilo, ciclopentanopirimidinilo, ciclohexanopirimidinilo, ciclopentanopirazinilo, ciclohexanopirazinilo, ciclopentano-

piridazinilo, ciclohexanopiridazinilo, ciclopentanoquinolinilo, ciclohexanoquinolinilo, ciclopentanoisoquinolinilo, ciclohexanoisoquinolinilo, ciclopentanoindolilo, ciclohexanoindolilo, ciclopentanobencimidazolilo, ciclohexanobencimidazolilo, 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, naftilos, piridinilos, pirimidinilos, pirazinilos, piridazinilos, pirrolilos, imidazolilos, pirazolilos, tienilos, furilos, isoxazolilos, isotiazolilos, alquilo $C_{1-6}$ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, nitrilo, alquiloxi $C_{1-3}$ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi o heterociclicoxi, 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 anteriormente 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 $C_{1-5}$-$(R_{16})N$;

ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo o biciclohexanilo, 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, independientemente, por O, S, CHOH, >C=O, >C=S o NH;

ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo o biciclohexenilo, 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 de los cuales está 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 $R_{19}$;
$R_{20}C(O)N(R_{21})$-, $R_{22}O$- o $R_{23}R_{24}NC(O)$-; $R_{26}(CH_2)_mC(O)N(R_{21})$-, $R_{23}R_{24}NC(O)$-alcoxi $C_{1-3}$ o $R_{26}C(O)(CH_2)_mN(R_{21})$-;
alquenilo $C_{2-6}$ sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)$-;
cadena de carbonos de alquinilo $C_{2-6}$, ramificada o no ramificada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por O, NH, $S(O)_m$, y en donde dicho grupo alquinilo está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, pirrolidinilo, pirrolilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo o 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 $C_{1-4}$)amino, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;
acilo $C_{1-6}$ o aroílo;

$R_6$ es un:
alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con $R_{26}$;

cada uno de $R_7$, $R_8$, $R_9$, $R_{10}$, $R_{12}$, $R_{13}$, $R_{14}$, $R_{15}$, $R_{17}$, $R_{19}$, $R_{25}$ y $R_{26}$ es, independientemente:
nitrilo, fenilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, piridinilo, tetrazolilo, amino o mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)amino, opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

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:
hidrógeno o un alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente sustituido, de manera independiente, con oxo o $R_{25}$;

$R_{20}$ es, independientemente:
alquilo $C_{1-10}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo o piridinilo;

$R_{21}$ es, independientemente:
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 $C_{1-4}$ 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 sustituido con mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)amino;
o $R_{23}$ y $R_{24}$, considerados juntos, forman opcionalmente un anillo heterocíclico o heteroarilo;
m es 0, 1 ó 2;
W es O o S y
sus derivados farmacéuticamente aceptables.

En otra realización de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula (III) según se describen inmediatamente antes, y en donde :
E es $-CH_2-$, -NH- u -O-;
W es O;
y

G es:

fenilo, naftilo, benzociclobutanilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzociclohepta nilo, benzocicloheptenilo, indanilo, indenilo;

piridinilo, piridonilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinoílo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinoílo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benztiazolilo, benzooxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzpirazolilo, dihidrobenzofuranilo, dibenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, benzooxazolonilo, benzo[1,4]oxazin-3--onilo, benzodioxolilo, benzo[1,3]dioxol-2-onilo, benzofuran--3-onilo, tetrahidrobenzopiranilo, indolilo, 2,3-dihidro-1H--indolilo, indolinilo, indolonilo, indolinonilo, ftalimidilo, cromoílo;

oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tetrametileno--sulfonilo, tetrametileno-sulfoxidilo, oxazolinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, tiazolinilo, imidazolinilo, tetrahidropiridinilo, homopiperidinilo, pirrolinilo, tetrahidropirimidinilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, tiomorfolino, tiazolidinilo, dihidrooxazinilo, dihidropiranilo, oxocanilo, heptacanilo, tioxanilo o ditianilo;

en donde G está opcionalmente sustituido con uno o más de $R_1$, $R_2$ o $R_3$.

Todavía en otra realización de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula (III) según se describen inmediatamente antes, y en donde:

E es -NH-;

G es fenilo, piridinilo, piridonilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzooxazolonilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzpirazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, 3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]oxazinilo, indanilo, indenilo, indolilo, indolinilo, indolonilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo o indolinonilo, en donde G está sustituido con uno o más de $R_1$, $R_2$ o $R_3$;

Ar es:

naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidronaftilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indanilo, indenilo o indolilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos $R_4$ o $R_5$;

X es:

fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, dihidropiridinonilo, maleimidilo, dihidromaleimidilo, 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, nitrilos, 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:

un enlace o
una cadena de carbonos $C_{1-4}$, saturada o insaturada, en donde uno o más de los átomos de C 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, nitrilo, fenilo o uno o más alquilos $C_{1-4}$, opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

Z es:

fenilo, heteroarilo seleccionado de piridinilo, piperazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, furanilo, tienilo y piranilo, heterociclo seleccionado de 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo, tetrahidropirimidonilo, pentametileno-sulfidilo, pentametileno-sulfoxidilo, pentametileno-sulfonilo, tetrametileno-sulfidilo, tetrametileno-sulfoxidilo, tetrametileno-sulfonilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanonilo, 1,3-dioxanonilo, 1,4-

-dioxanilo, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-sulfoxidilo, piperidinilo, piperidinonilo, dihidrotiazolilo, dihidrotiazolilo-sulfoxidilo, pirrolidinilo y dioxolanilo, que están opcionalmente sustituidos con uno a tres nitrilos, alquilos $C_{1-3}$, alcoxis $C_{1-3}$, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminos, $CONH_2$ u OH; o Z está opcionalmente sustituido con fenilo, heterociclo o heteroarilo según se describen aquí antes en este párrafo, cada uno, a su vez, está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo $C_{1-3}$ o alcoxi $C_{1-3}$;

o Z es nitrilo, nitrilo-alquilo $C_{1-3}$, alquil $C_{1-6}$-$S(O)_m$, halógeno, hidroxi, alquilo $C_{1-3}$, acil $C_{1-3}$-amino, alcoxi $C_{1-4}$, amino, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminocarbonilo o amino mono- o di-sustituido con amino-alquilo $C_{1-6}$ o alcoxi $C_{1-3}$-alquilo $C_{1-3}$;

cada $R_1$ es, independientemente:

alquilo $C_{1-6}$, ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, en donde uno o más átomos de C están opcionalmente reemplazados por O, N o $S(O)_m$ y en donde dicho alquilo $C_{1-6}$ está opcionalmente sustituido con uno a tres cicloalquilos $C_{3-6}$, oxos, fenilos, dioxolanilos, pirrolidinilos, 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, hidroxi, nitrilo y alcoxi $C_{1-3}$ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
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, nitrilo, hidroxi-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 reemplazados, independientemente, por O, S, CHOH, >C=O, >C=S o NH;

oxo;
cadena de carbonos de alquinilo $C_{3-6}$, 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 alquinilo está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, hidroxi, pirrolidinilo, pirrolilo, tetrahidropiranilo, alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, nitrilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo, un mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)amino, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;
o
sililo que contiene tres grupos alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenados;

$R_2$ es, independientemente:

un alquilo $C_{1-5}$ 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 $C_{1-2}$-$S(O)_m$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, o fenilsulfonilo;
alcoxi $C_{1-3}$, hidroxi, nitrilo, nitro, halógeno;
o amino-$S(O)_m$-, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con alquilo $C_{1-3}$ o aril-alquilo $C_{0-3}$, o amino, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con alquilo $C_{1-3}$, aril-alquilo $C_{0-3}$, acilo $C_{1-3}$, alquil $C_{1-4}$-$S(O)_m$- o aril-alquil $C_{0-3}$-$S(O)_m$-, cada uno de los alquilo y arilo antes mencionados en este subpárrafo está opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a dos alquilo $C_{1-6}$ o alcoxi $C_{1-3}$;

$R_3$ es, independientemente:

fenilo, morfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, [1,3,4]oxadiazol, pirazolilo, cada uno está opcionalmente sustituido con uno a tres fenilos, naftilos, heterociclos o heteroarilos tal como se han descrito aquí antes en este párrafo, alquilo $C_{1-6}$ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, biciclohexanilo, fenil-alquilo $C_{1-5}$, naftil-alquilo $C_{1-5}$, halógeno, oxo, hidroxi, nitrilo, alcoxi $C_{1-3}$ opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi o heterociclicoxi, 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 hetericíclico 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 $C_{1-5}$, $R_8$-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 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 $R_{19}$;

$R_{20}C(O)N(R_{21})$-, $R_{22}O$-; $R_{23}R_{24}NC(O)$-; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})$-, $R_{23}R_{24}NC(O)$--alcoxi $C_{1-2}$ o $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})$-;

alquenilo $C_{2-4}$ sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)$-; o

cadena de carbonos de alquinilo $C_{2-4}$, ramificada o no ramificada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en donde uno de los grupos metileno está opcionalmente reemplazado por O y está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, pirrolidinilo, pirrolilo, morfoli-

no, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo o uno o más alquilos $C_{1-4}$, opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno;
acilo $C_{1-3}$; y
$R_{23}$ y $R_{24}$, considerados juntos, forman opcionalmente un anillo de imidazolilo, piperidinilo, morfolino, piperazinilo o piridinilo.

Todavía en otra realización de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula (III) según se describen inmediatamente antes, y en donde:

G es fenilo, piridinilo, piridonilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, benzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, benzooxazolilo, indanilo, indolilo, indolinilo, indolonilo o indolinonilo, en donde G está opcionalmente sustituido con uno o más de $R_1$, $R_2$ o $R_3$;

Ar es naftilo;

X es

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, nitrilos, 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:

un enlace o
una cadena de carbonos $C_{1-4}$, saturada o insaturada, en donde uno o más de los átomos de C está opcionalmente reemplazado por O, N o S, y en donde Y está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con nitrilo u oxo;

Z es:

fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotiazolilo-sulfóxido, piranilo, pirrolidinilo, fenilpiperazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, 2-oxa-5-aza-biciclo-[2.2.1]heptanilo, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-sulfoxidilo, piperidinilo, piperidinonilo, piperazinilo o tetrahidropirimidonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a dos alquilo $C_{1-2}$ o alcoxi $C_{1-2}$; o
Z es hidroxi, alquilo $C_{1-3}$, alcoxi $C_{1-3}$, acil $C_{1-3}$-amino, alquil $C_{1-3}$-sulfonilo, nitrilo-alquilo $C_{1-3}$ o amino mono- o di-sustituido con alcoxi $C_{1-3}$-alquilo $C_{1-3}$;

cada $R_1$ es, independientemente:

alquilo $C_{1-5}$, ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, en donde uno o más átomos de C están opcionalmente reemplazados por O, N o $S(O)_m$ y en donde dicho alquilo $C_{1-5}$ está opcionalmente sutituido con oxo, dioxolanilo, pirrolidinilo, furilo o fenilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos, alquilo $C_{1-3}$, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, hidroxi, nitrilo y alcoxi $C_{1-3}$ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
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, nitrilo, hidroxi-alquilo $C_{1-3}$ o fenilo; y un análogo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, biciclopentanilo o biciclohexanilo, en donde un grupo metileno del anillo está reemplazado por O;
oxo;
alquinilo $C_{2-4}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado,

en donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por O, y está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, hidroxi, pirrolidinilo, pirrolilo, tetrahidropiranilo, alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente sustituido 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;

o

sililo que contiene tres grupos alquilo $C_{1-2}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenados;

cada $R_2$ es, independientemente:

un alquilo $C_{1-2}$ opcionalmente parcial o totalmente halogenado, alcoxi $C_{1-3}$ opcionalmente parcial o totalmente halogenado, bromo, cloro, flúor, metoxicarbonilo, metilsulfonilo opcionalmente parcial o totalmente halogenado, o fenilsulfonilo; o $R_2$ es mono- o di-acil $C_{1-3}$amino, amino-$S(O)_m$- o $S(O)_m$amino, en donde el átomo de N está mono- o di-sustituido con alquilo $C_{1-3}$ o fenilo, nitrilo, nitro o amino;

cada $R_3$ es, independientemente:

fenilo, morfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, 2,5-pirrolidin-dionilo, imidazolilo, [1,3,4]oxadiazol, pirazolilo, cada uno de los antes mencionados está opcionalmente sustituido con uno a tres alquilo $C_{1-3}$ que están opcionalmente parcial o totalmente halogenados, halógeno, oxo, hidroxi, nitrilo y alcoxi $C_{1-3}$ opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
alquilo $C_{1-3}$ o alcoxi $C_{1-3}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado u opcionalmente sustituido con $R_{17}$;
$OR_{18}$ o alquilo $C_{1-3}$, opcionalmente sustituido con $OR_{18}$;
amino o mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)amino, opcionalmente sustitui-

do con $R_{19}$;
$R_{20}C(O)N(R_{21})-$, $R_{22}O-$; $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$, $NH_2C(O)-$ metoxi 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;
acilo $C_{1-3}$ y
$R_{23}$ y $R_{24}$, considerados juntos, forman opcionalmente morfolino.

Todavía en una realización adicional de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula (III) según se describen inmediatamente antes, y en donde:

G es fenilo, piridinilo, piridonilo, 2-naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, dihidrobenzofuranilo, indanilo, 5-indolilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-ilo, benzooxazolilo, 2,3-dihidrobenzooxazol-7-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, indolinilo, indolonilo o indolinonilo, en donde G está opcionalmente sustituido con uno o más de $R_1$, $R_2$ ó $R_3$;

Ar es 1-naftilo;

X es:

fenilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo;

Y es:

un enlace o
$-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-NH-CH_2CH_2CH_2-$, $-N(CH_3)-$, $CH_2(CN)CH_2-NH-CH_2$ o $-NH-$;

Z es

morfolino, dioxolanilo, tetrahidrofuranilo, piridinilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo, alcoxi $C_{1-3}$fenilpipera-

zinilo, hidroxi, alquilo $C_{1-3}$, N,N-dialcoxi $C_{1-3}$-alquil $C_{1-3}$--amino, acil $C_{1-3}$-amino, alquil $C_{1-3}$-sulfonilo o nitrilo-alquilo $C_{1-3}$;

cada $R_1$ es, independientemente:

alquilo $C_{1-5}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, en donde uno o más átomos de C están opcionalmente reemplazados, de manera independiente, por O o N y en donde dicho alquilo $C_{1-5}$ está opcionalmente sutituido con oxo, dioxolanilo, pirrolidinilo, furilo o fenilo, opcionalmente sustituido con alcoxi $C_{1-3}$;
ciclopropilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo y biciclopentanilo, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos metilo opcionalmente parcial o totalmente halogenados, nitrilo, hidroximetilo o fenilo; ó 2-tetrahidrofuranilo sustituido con metilo; o
trimetilsililo;
hidroxi o tetrahidropiran-2-iloxi sustituido con propinilo;

$R_2$ es

un mono- o di-acil $C_{1-3}$-amino, amino-$S(O)_m$- o $S(O)_m$amino, en donde el átomo de N está mono- o di-sustituido con alquilo $C_{1-3}$ o fenilo, bromo, cloro, flúor, nitrilo, ni-tro, amino, metilsulfonilo opcionalmente parcial o totalmente halogenado o fenilsulfonilo;

cada $R_3$ es, independientemente:

fenilo, morfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, 2,5-pirrolidin-dionilo, imidazolilo, [1,3,4]oxadiazol o pirazolilo, cada uno está opcionalmente sustituido 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

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 sustituido con $R_{19}$;
$CH_3C(O)NH-$, $R_{22}O-$; $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$, $NH_2C(O)$-metoxi 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;
acilo $C_{1-2}$; y
$R_{23}$ y $R_{24}$ son H, o $R_{23}$ y $R_{24}$, considerados juntos, forman opcionalmente morfolino; y
$R_{26}$ es morfolino.

Todavía en una realización adicional de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula (III) según se describen inmediatamente antes, y en donde:

G es
fenilo, piridinilo, 5-indolilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]oxazin-8-ilo, benzooxazolilo, 2,3-dihidrobenzooxazol-7--ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo ó 2-naftilo, en donde G está opcionalmente sustituido con uno o más de $R_1$, $R_2$ o $R_3$;

X es:

imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo;

Y es:

un enlace, $CH_2(CN)CH_2$-NH-$CH_2$, -$CH_2$-, -NH-$CH_2CH_2CH_2$- o -NH-;

Z es morfolin-4-ilo, dioxolan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, piridinilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, metoxifenilpiperazinilo, hidroxi, metilo, N,N-dimetoxietilamino, acetilamino, metilsulfonilo o cianoetilo;

cada $R_1$ es, independientemente:

terc-butilo, sec-butilo, terc-amilo, fenilo, tetrahidropiran-2-iloxipropinilo, hidroxipropinilo, trihalometilo, 2,2-dietilpropionilo o ciclohexanilo;

$R_2$ es cloro, nitro, amino, nitrilo, metilsulfonilamino, diacetilamino, fenilsulfonilamino, N,N-di(metilsulfonil)amino, metilsulfonilo o trihalometilsulfonilo;

$R_3$ es, independientemente:

metilo, alcoxi $C_{1-3}$, metoximetilo, hidroxipropilo, dimetilamino, alquil $C_{1-4}$-amino, $NH_2C(O)$metoxi, acetilo, pirrolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, morfolino o morfolinocarbonilo.

En incluso todavía una realización adicional de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula (III) según se describen inmediatamente antes, y en donde:

X es piridinilo.

Todavía en una realización incluso adicional de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula (III) según se describen inmediatamente antes, y en donde:

el piridinilo está fijado a Ar a través de la posición 3-piridinilo.

Los siguientes son compuestos representativos de la fórmula (III):

1-(4-terc-butil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea;

1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-piperidin-1-il)naftalen-1-il]urea;

1-(6-cloro-4-trifluorometil-piridin-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-(4-difluorometoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piri-

din-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-[2-metoxi-5-(1-metil-1-fenil-etil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
éster 3-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-ureido]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamino)-propílico de ácido (5-terc-butil-2-metil-fenil)-carbámico;
1-(6-terc-butil-benzo[1,3]dioxol-5-il)-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;
1,3-bis-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-2-hidroxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-3-(2,3-dihidroxi-propil)-2-hidroxi-fenil]-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;
1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-(2-p-toliloxi-5-trifluorometil-fenil)urea;
1-[2-(2-metoxi-fenoxi)-5-trifluorometil-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-1-il-urea;
1-{5-terc-butil-2-metil-3-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-prop-1-inil]-fenil}-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-{5-terc-butil-2-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-prop-1-inil]-fenil}-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-hidroximetil-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-

-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(2-metoxi-dibenzofuran-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(2,5-di-terc-butil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[3-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-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-oxazol-5-il-fenil)urea;
1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-(3-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)urea;
1-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
(4-terc-butil-2-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)amida de ácido furan-2-carboxílico;
1-(2-metoxi-4-fenilamino-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-metoxi-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(3-hidroxi-naftalen-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
N,N-dietil-4-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}bencenosulfonamida;
1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-(1,1-dimetil-propil)-2-fenoxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-(2,2-dimetil-propionil)-2-metil-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
éster isopropílico de ácido 2-cloro-5-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}benzoico;

1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-3-(3-hidroxi-prop-1-inil)-2-metil-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-3-(2,3-dihidroxi-propil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butoxi-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-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-3-(2-dietilamino-etil)-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-[1,3]dioxolan-2-il-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;
1-(5-terc-butil-2-dimetilamino-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-propoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-hidroximetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea;
2-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-N-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]acetamida;
1-(2-metoxi-5-fenoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-ciclopentiloxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-

-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(3-piridin-3-il-
-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea;
1-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-
-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(2,4-dimetoxi-5-trifluorometil-fenil)-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-7-il)-
-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-fenil)-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-metil-piri-
din-3-il)naftalen-1-il]urea;
N-acetil-N-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{3-[4-(6-morfolin-
-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-aceta-
mida;
1-(6-terc-butil-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-
oxazin-8-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naf-
talen-1-il]urea;
1-[6-terc-butil-4-(2-morfolin-4-il-etil)-3-oxo-3,4-dihidro-
-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piri-
din-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-etoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-
-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-isopropoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-
metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-imidazol-1-il-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-
-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
N-(5-terc-butil-2-metoxi-4-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piri-
din-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)metanosulfonamida;
1-(5-terc-butil-3-etilamino-2-metoxi-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-piri-
din-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-bis(metanosulfon)ami-
da;
1-{5-terc-butil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-[4-(6-

-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(2-metanosulfinil-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-
-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(2-etanosulfinil-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-
-4-ilmetil-piridin-3-il)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-(3-dimetilamino-pi-
rrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea;
N-[1-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureido]-naftalen-
-1-il}-piridin-2-ilmetil)-piridin-3-il]-acetamida;
1-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-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-piri-
din-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-propionamida;
1-(5-terc-butil-2-metil-benzooxazol-7-il)-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-trifluorometanosulfonil-fenil)urea;
N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piri-
din-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-isobutiramida;
2-{4-terc-butil-2-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-
naftalen-1-il]-ureido}-fenoxi)-acetamida;
1-(5-terc-butil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-7-il)-3-[4-(6-
-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(6-terc-butil-3-ciano-2-metoximetoxi-piridin-4-il)-3-[4-(6-
-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(6-terc-butil-3-ciano-2-hidroxi-piridin-4-il)-3-[4-(6-mor-
folin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-3-ciano-2-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-
-(1,3,3-trimetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)urea;
1-(5-terc-butil-benzooxazol-7-il)-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-piri-

din-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-bencenosulfonamida;
(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-amida de ácido etanosulfónico;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil--piperidin-1-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-[4-(4--morfolin-4-ilmetil-piperidin-1-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-metilsulfanil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4--ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-piridin-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4--ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-amida de ácido 2,2,2--trifluoro-etanosulfónico;
N-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-ureido]-naftalen-1--il}-pirazin-2-il)metanosulfonamida;
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-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-metoxi-fenil)-3-[4-(6-tiomorfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2,6-dimetil-piperidin-1-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;
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-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-metoximetil-morfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea;

1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-(4-{6-[(2-morfolin-4-il--etilamino)-metil]-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;
amida de ácido 1-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)--ureido]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilmetil)-piperidina-3--carboxílico;
amida de ácido 1-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)--ureido]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilmetil)-piperidina-4--carboxílico;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(1-oxo-114-tiomorfolin-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-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(3-oxo-piperazin-1--ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
1-{4-[6-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-urea;
éster etílico de ácido 4-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi--fenil)-ureido]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilmetil)-piperazina--1-carboxílico;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-(4-{6-[(2-piridin-3-il--etilamino)-metil]-piridin-3-il}-naftalen-1-il)-urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-(4-{6-[(tetrahidro-furan-3--ilamino)-metil]-piridin-3-il}-naftalen-1-il)-urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-(4-(6-{[(2-ciano-etil)-piridin-3-ilmetil-amino]-metil}-piridin-3-il)-naftalen-1-il]--urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-(4-{6-[(2-metilsulfanil--etilamino)-metil]-piridin-3-il}-naftalen-1-il)-urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2-oxa-5-aza-biciclo-[2.2.1]hept-5-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-(4-{6-[(2-piperazin-1-il--etilamino)-metil]-piridin-3-il}-naftalen-1-il)-urea;

1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(4-pirimidin-2-il--piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(4-piridin-2-il--piperazin-1-ilmetil)-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-[6-(morfolina-4-carbonil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2-tia-5-aza-biciclo-[2.2.1]hept-5-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(5-morfolin-4-ilmetil--pirazin-2-il)-naftalen-1-il]urea;
1-(6-terc-butil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-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;
N-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureido]-naftalen-1--il}-piridin-2-il)acetamida;
N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-N-metil-acetamida;
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-acetamida;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(piriin-3-iloxi)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(piridin-3-ilamino)--piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea;
éster 3-terc-butil-fenílico de ácido [4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-carbámico;
N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-metanosulfonamida y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Todavía en otra realización de la invención se proporcionan los siguientes compuestos de la fórmula (III):

1-(3-metil-naftalen-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piri-

din-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;
1-[5-terc-butil-3-(2,3-dihidro-propil)-2-hidroxi-fenil]-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;
1-{5-terc-butil-2-metil-3-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-prop-1-inil)-fenil}-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-(2,2-dimetil-propionil)-2-metil-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-3-(3-hidroxi-prop-1-inil)-2-metil-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-3-(2,3-dihidroxi-propil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butoxi-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-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-3-(2-dietilamino-etil)-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-[1,3]dioxolan-2-il-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;
1-(5-terc-butil-2-dimetilamino-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-propoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-

-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-hidroximetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea;
1-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea;
1-(2,4-dimetoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-fenil)-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-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
N-acetil-N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-acetamida;
1-(6-terc-butil-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-etoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-isopropoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-imidazol-1-il-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-3-etilamino-2-metoxi-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)-bis(metanosulfon)amida;
1-[5-terc-butil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(2-metanosulfinil-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)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;
N-[1-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureido]-naftalen-

-1-il}-piridin-2-ilmetil)-pirrolidin-3-il]acetamida;
1-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-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-piri-
din-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-propionamida;
1-(5-terc-butil-2-metil-benzooxazol-7-il)-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-trifluorometanosulfonil-fenil)urea;
N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piri-
din-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-isobutiramida;
2-(4-terc-butil-2-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-
naftalen-1-il]-ureido}-fenoxi)-acetamida;
1-(5-terc-butil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-7-il)-3-[4-(6-
-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-3-ciano-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-
-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-benzooxazol-7-il)-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-piri-
din-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-bencenosulfonamida;
(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piri-
din-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-amida de ácido etano-
sulfónico;
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-metilsulfanil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-
-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-piridin-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-
-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piri-
din-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-amida de ácido 2,2,2-
-trifluoro-etanosulfónico;
N-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-ureido]-naftalen-1-
-il}-pirazin-2-il)metanosulfonamida;
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-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-metoxi-fenil)-3-[4-(6-tiomorfolin-4-ilme-
til-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2,6-dimetil-pipe-
ridin-1-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;
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-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-metoximetil-mor-
folin-4-ilmetil)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2-metil-3-oxo-pi-
perazin-1-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;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(1-oxo-114-tiomor-
folin-4-il-metil)-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-(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-[(tetrahidro-furan-3-
-ilamino)-metil]-piridin-3-il}-naftalen-1-il)-urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-(4-(6-{[(2-ciano-etil)-pi-
ridin-3-ilmetil-amino]-metil}-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-
-urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2-oxa-5-aza-biciclo-
[2.2.1]hept-5-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
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-[4-(3-metoxi-fenil)--piperazin-1-ilmetil]-piridin-3-il}-naftalen-1-il)-urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(morfolina-4-carbonil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(5-morfolin-4-ilmetil--pirazin-2-il)-naftalen-1-il]urea;
1-(6-terc-butil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-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;
N-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureido]-naftalen-1--il}-piridin-2-il)acetamida;
N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-N-metil-acetamida;
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-acetamida;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(piridin-3-iloxi)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea;
éster 3-terc-butil-fenílico de ácido [4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-carbámico;
N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-metanosulfonamida y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Además de los compuestos antes mencionados, los siguientes compuestos proféticos de la fórmula (III) se pueden preparar por los métodos generales descritos aquí más abajo:

1-(5-terc-butil-2-metilsulfanil-piridin-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-cloro-piridin-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metilamino-piridin-3-il)-3-[4-(6-morfolin--4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea;
N-(5-terc-butil-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)--naftalen-1-il]-ureido}-2-oxo-2H-piridin-1-il)-metanosulfona-

mida;
amida de ácido 5-terc-butil-7-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-benzooxazol-2-carboxílico;
2-(5-terc-butil-7-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-benzooxazol-2-il)-acetamida;
5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-benzamida y
sus derivados farmacéuticamente aceptables.

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 las fórmulas (I), (Ia), (II) y (III) 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 entenderese en su significado ordinario tal como se conoce en la técnica. Por ejemplo, "alcoxi $C_{1-4}$" es un alquilo $C_{1-4}$ con 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 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 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, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptanilo, cicloheptenilo, fenilo, indanilo, indenilo, benzociclobutanilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, naftilo, decahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo. Determinados términos para cicloalquilo tales como ciclobutanilo y ciclobutilo deben utilizarse de manera intercambiable.

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 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. A menos que se establezca de otro modo, los heterociclos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, tetrametileno-sulfonilo, tetrametileno-sulfoxidilo, oxazolinilo, tiazolinilo, imidazolinilo, tretrahidropiridinilo, homopiperidinilo, pirrolinilo, tetrahidropirimidinilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, dihidrooxazinilo, dihidropiranilo, oxocanilo, heptacanilo, tioxanilo, ditianilo ó 2-oxa- ó 2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]-heptanilo.

El término "heteroarilo" ha de entenderse que significa un anillo monocíclico de 5-8 miembros o bíciclico de 8-11 miembros, aromático, que contiene 1-4 heteroátomos tales como N, O y S. A menos que se establezca de otro modo, heteroari-

los de este tipo incluyen: piridinilo, piridonilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinoílo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinoílo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzopirazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, benzooxazolonilo, benzo[1,4]oxazin-3-onilo, benzodioxolilo, benzo[1,3]dioxol-2-onilo, tetrahidrobenzopiranilo, indolilo, indolinilo, indolonilo, indolinonilo, ftalimidilo.

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 heteroarilo 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.

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, 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 compuestos contemplados por la invención.

La invención incluye derivados farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula (I), (Ia), (II) y (III). 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 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 invención capaz de ser metabolizado enzimática o químicamente. Esto incluye, por ejemplo, compuestos derivados hidroxilados u oxidados de las fórmulas (I), (Ia), (II) o (III).

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 $C_1$-$C_4$)$_4^+$.

Además, los compuestos de esta invención incluyen profármacos y compuestos de las fórmulas (I), (Ia), (II) y (III). 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 invención, impartiendo con ello el efecto farmacológico deseado.

## METODOS DE USO

De acuerdo con la invención se proporcionan métodos para utilizar los compuestos de las fórmulas (I), (Ia), (II) y (III). 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 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.

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, intrasinovial, 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 las fórmulas (I), (Ia), (II) o (III) (p/p), o una combinación de los mismos. El porcentaje (p/p) óptimo de un compuesto de la invención 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 conocidas (véase, por ejemplo, H.C. Ansel y N.G. Popovish, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 5° 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 invención, 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.

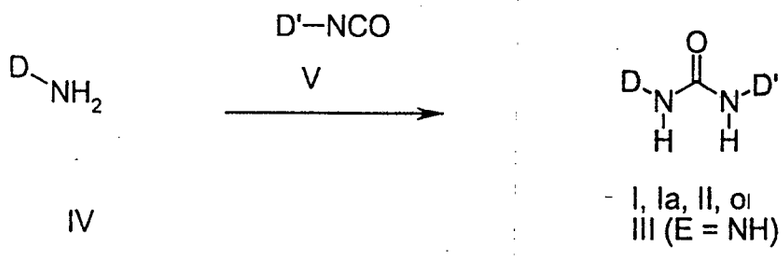
Los ejemplos que siguen son ilustrativos, tal como se reconoce por un experto en la técnica, reactivos o condiciones particulares podrían modificarse según fuera necesario para compuestos individuales. Los materiales de partida utilizados en el esquema que figura a continuación están comercialmente disponibles o se preparan fácilmente a partir de materiales comercialmente disponibles por los expertos en la técnica.

## METODOS DE SINTESIS GENERALES

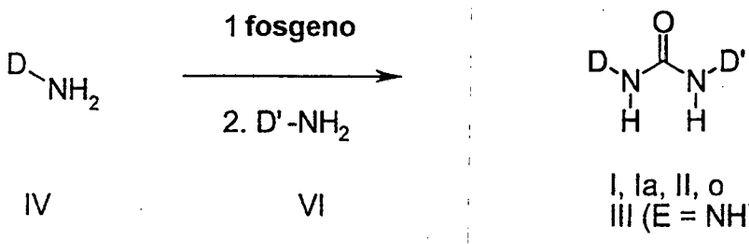
Los compuestos de la invención se pueden preparar por el método A, B ó C, según se ilustra en el Esquema I, preferiblemente por el método C. Se puede hacer referencia adicional a este respecto a la solicitud PCT número PCT/US99/29165, a las solicitudes provisionales de EE.UU. números 60/124.148 y 60/165.867, cada una de ellas incorporada en esta memoria como referencia en su totalidad.

Esquema I

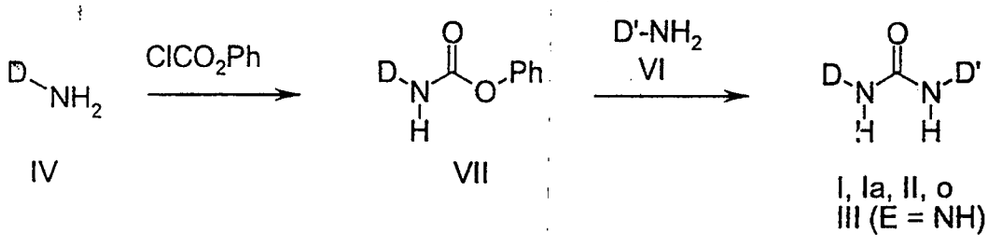
**Método A**




**Método B**




**Método C**




En los Métodos anteriores, D = $Ar_1$ (para compuestos de las fórmulas I y Ia) o G (para compuestos de la fórmula II o III); D' = $Ar_2$-X-Y-Z (o su precursor) para compuestos de las fórmulas I y Ia o Ar-X-Y-Z (o su precursor) para compuestos de las fórmulas II y III

En el Método A, una mezcla de una amina de la fórmula IV y un isocianato de la fórmula V se disuelve en un disolvente anhidro no prótico tal como THF, éter, tolueno, dioxano 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 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, Ia, II o III (E = NH).

En el Método B, una amina de la fórmula IV 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, D-N=C=O. El isocianato y la amina VI 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 cristalización o por cromatografía en gel de sílice, tal como antes, proporciona el producto de la fórmula I, Ia, II o III (E =NH).

El isocianato requerido también se puede preparar a partir del ácido carboxílico $D-CO_2H$ 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 D-N=C=O in situ.

En el Método C, una amina de la fórmula IV 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 VII. El carbamato y la amina VI 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, Ia, II o III (E = NH). Este Método también se puede emplear en el sentido inverso, es decir el carbamato se puede formar a partir de D'-$NH_2$, y este carbamato se puede hacer reaccionar con la amina D-$NH_2$. El Ejemplo 37 ilustra la síntesis de un compuesto de la fórmula III en que E es -O-, y el Ejemplo 38 ilustra la síntesis de un compuesto de la fórmula III, en la que E es -$CH_2$-.

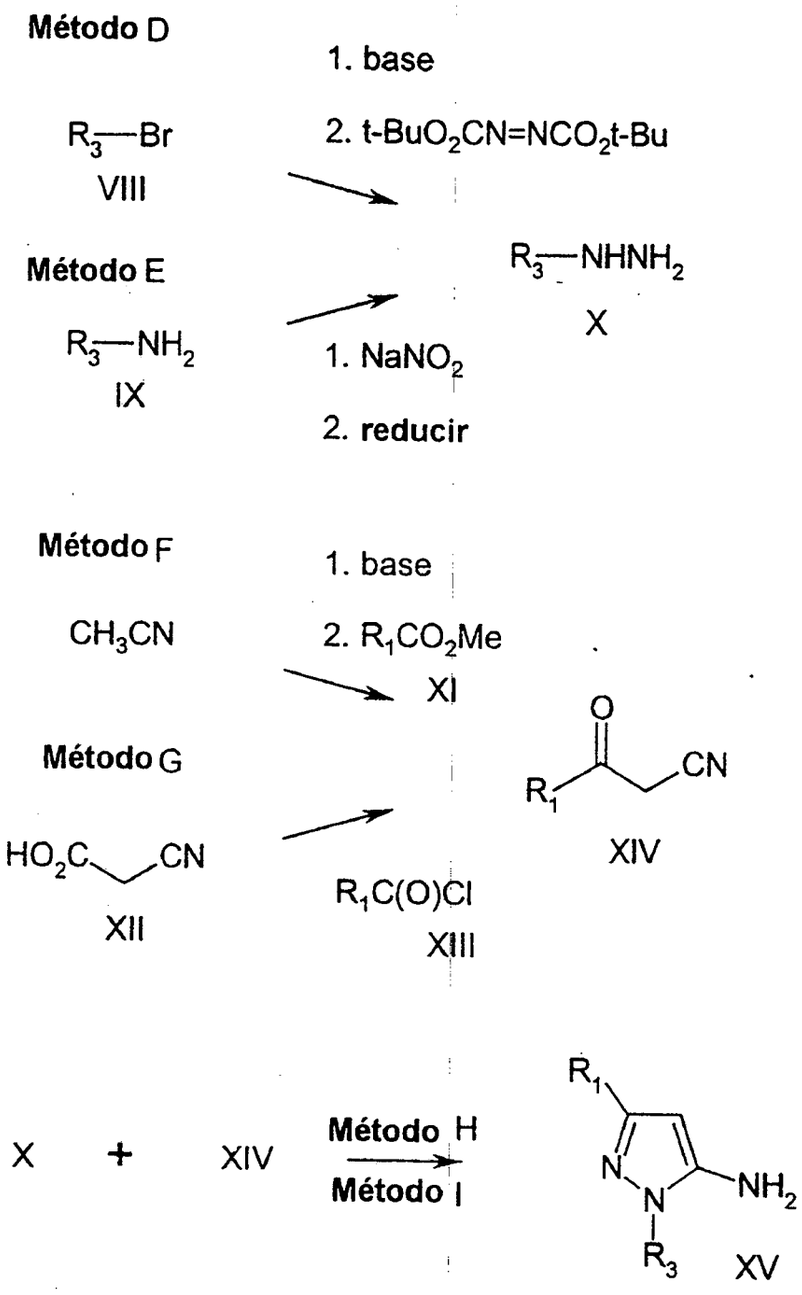
El método utilizado para producir aminas de la fórmula IV dependerá de la naturaleza del grupo D deseado. En general, se pueden preparar compuestos intermedios de la fórmula IV por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Algunos métodos generales están ilustrados en los esquemas que figuran más abajo. Los compuestos D'-NCO o D'-$NH_2$ en el Esquema I pueden estar comercialmente disponibles, o se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Si D' es un precursor de $Ar_2$-X-Y-Z o

Ar-X-Y-Z, el producto final deseado de la fórmula I, Ia, II o III 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 XV, para uso en la preparación de compuestos de la fórmula I o Ia, se pueden preparar según se describe en el Esquema II. Una hidrazina de la fórmula X, que porta el sustituyente $R_3$, se puede preparar por el Método D o E. En el Método D, un bromuro de arilo de la fórmula VIII 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 base 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 min, 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, dietiléter 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 isopropanol, se enfría, preferiblemente 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 consumido todo el material de partida. Después del enfriamiento, el producto sal de aril-hidrazina de la fórmula X se filtra y seca.

Esquema II




En el Método E, una arilamina que porta $R_3$ (IX) se disuelve en un ácido acuoso concentrado tal como clorhídrico, bromhídrico o sulfúrico y se enfría hasta 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 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 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 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 tales como $MgSO_4$ y $Na_2SO_4$ y los componentes volátiles se separan para proporcionar la aril-hidrazina (X) con la que se puede proseguir sin purificación adicional.

Un $\beta$-cetonitrilo que porta $R_1$ (XIV) se puede preparar por el Método F o G. En el Método F, un hidruro de metal tal 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 éster alquílico, preferiblemente un éster metílico (XI), 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 elevadas entre 3-24 h, 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 (XIV) que se podría utilizar sin purificación adicional.

Alternativamente, después del Método G, una solución de una base fuerte tal como reactivos de alquil-litio o 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°C en un disolvente anhidro, inerte no prótico tal como dietiléter, THF y dioxano. La base preferida es n-butil--litio, el disolvente preferido es THF y la temperatura preferida es -77°C. Una solución de ácido cianoacético (XII) en un disolvente anhidro, inerte y no prótico tal como dietiléter, THF y dioxano y, lo más preferiblemente, THF, se añade gota a gota al tiempo que se mantiene a una temperatura de reacción por debajo de 0°C y, preferiblemente, a -77°C. La reacción se agita entre 10-45 min al tiempo que se calienta hasta 0°C. La solución del dianión de ácido cianoacético se enfría hasta temperaturas por debajo de -25°C y, preferiblemente, a -77°C. Se añade un cloruro de ácido alquílico (XIII) 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°C entre 10-30 min y se enfría bruscamente con ácido acuoso. El producto se 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 (XIV) que se podría utilizar sin purificación adicional.

El aminopirazol (XV) deseado se puede preparar por el Método H o I. En el Método H, aril-hidrazina X y β-cetonitrilo XIV se mezclan en un disolvente orgánico tal como tolueno, etanol, iso-propanol o t-butanol. El disolvente preferido es etanol. Se añade un ácido tal como ácido

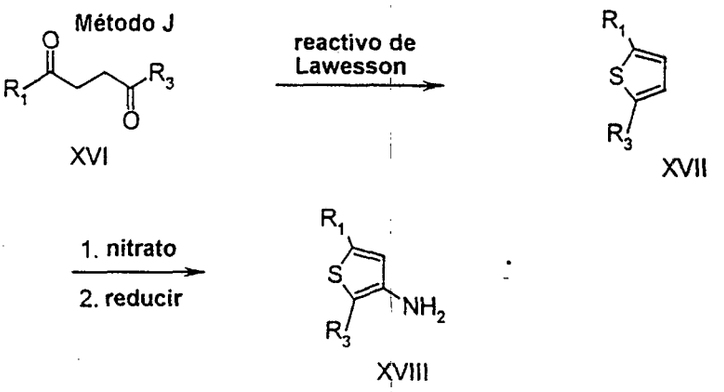
clorhídrico, ácido p-toluenosulfónico o ácido sulfúrico. El ácido preferido es ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se calienta hasta temperaturas entre 50-100°C, preferiblemente a 80°C, durante 10-24 h y se enfría hasta la temperatura ambiente. La mezcla se diluye con un disolvente orgánico no prótico 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 (XV) deseado.

Alternativamente, utilizando el Método I, aril-hidrazina X y β-cetonitrilo XIV 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 XV.

La síntesis de otros aminoheterociclos deseados que se pueden utilizar en la preparación de compuestos de la fórmula I o Ia se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica y descritos en la bibliografía. Los ejemplos que siguen en los Esquemas III-XV son ilustrativos y, según se reconoce por un experto en la técnica, se podrían modificar reactivos o condiciones particulares según se necesite para componentes individuales. Compuestos intermedios utilizados en los esquemas que figuran más abajo son comercialmente disponibles o se preparan fácilmente a partir de materiales comercialmente disponibles por los expertos en la técnica.

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

Esquema III




Una mezcla de 1-aril-5-alquil-butano-1,4-diona (XVI) y un reactivo sulfatante tal como reactivo de Lawesson o sulfuro fosforoso (V), 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 XVII sustituido.

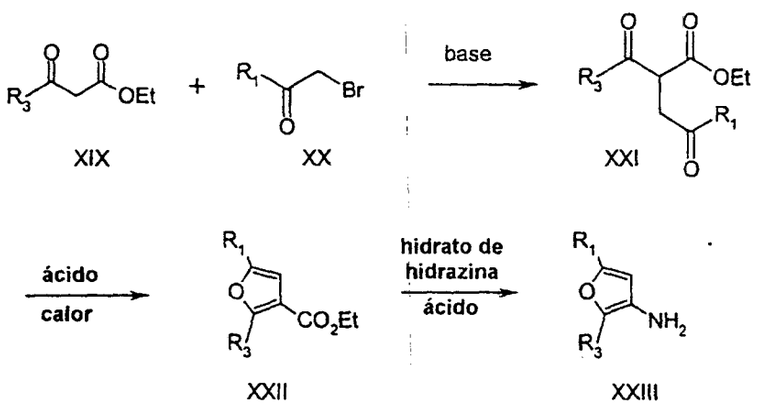
Una mezcla de tiofenos XVII sustituidos se disuelve en un disolvente tal como anhídrido acético o ácido acético. El disolvente preferido es anhídrido acético. La mezcla se enfría hasta 0-30°C y, preferiblemente, hasta -10°C. Se añade una solución de ácido nítrico concentrado en un disolvente tal como 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 $MgSO_4$ y $Na_2SO_4$ 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. Las condiciones de reducción preferidas son 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, 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 XVIII deseado.

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 (XIX) 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 (XX) a bajas temperaturas tal como 0°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 (XXI) 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

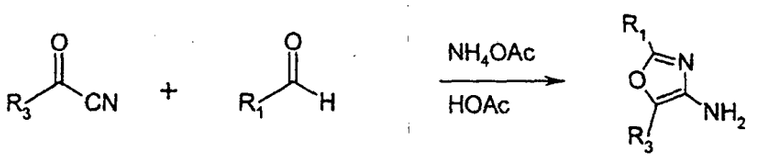
como $MgSO_4$ o $Na_2SO_4$. El furano-éster (XXII) se puede trasladar sin purificación adicional o purificar por destilación o cromatografía en gel de sílice. El furano-éster en un disolvente prótico tal como etanol se trata con hidrato de hidrazina y la mezcla se calienta durante 2-5 días. La hidrazida se aísla como antes y se trata con ácido fórmico caliente, y la furano-amina (XXIII) resultante se purifica por 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 (XXIV), aldehído (XXV) 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 XXVI que se puede trasladar sin purificación adicional o purificar por recristalización o cromatografía en gel de sílice.

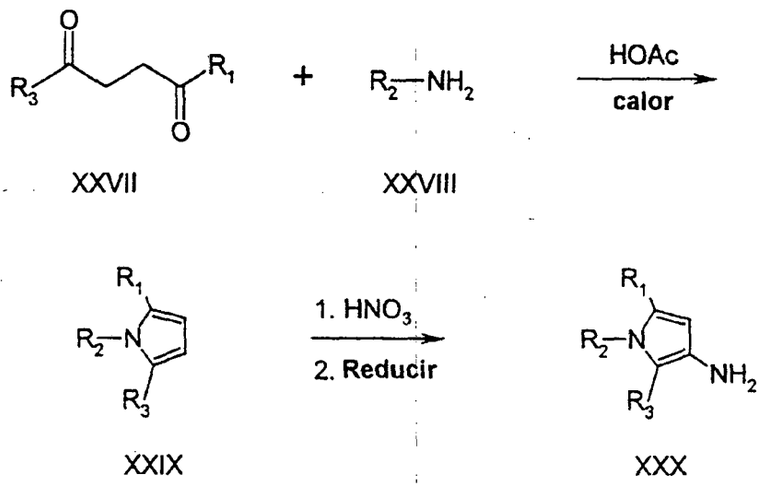
**Esquema V**




XXIV XXV XXVI

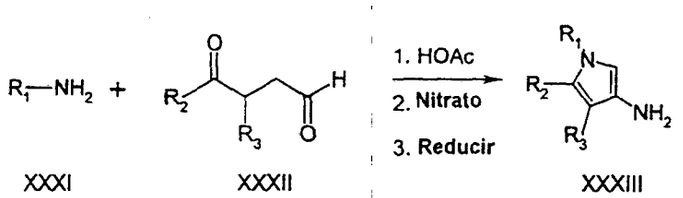
La síntesis de 3-aminopirroles sustituidos (XXX) se puede conseguir de una manera análoga a Aiello et al., J. Chem. Soc. Perkins Trans. I, 1981, 1. Esto se esboza en el Esquema VI. Una mezcla de arildioxoalcano (XXVII) y amina (XXVIII) en ácido acético se calienta a 100-110°C durante 3--6 h y se elabora de la manera usual. El producto (XXIX) en ácido acético se trata con un agente nitrante tal como ácido nítrico y nitrato de potasio en ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se vierte sobre agua fría y se extrae con un disolvente no prótico. Los extractos reunidos se secan con agentes tales como $MgSO_4$ y $Na_2SO_4$. La separación de los componentes volátiles proporciona el nitro-pirrol que se puede trasladar sin purificación adicional o purificar por recristalización 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 activado. El aminopirrol (XXX) se puede trasladar sin purificación adicional o purificar por recristalización o cromatografía en gel de sílice.

**Esquema VI**



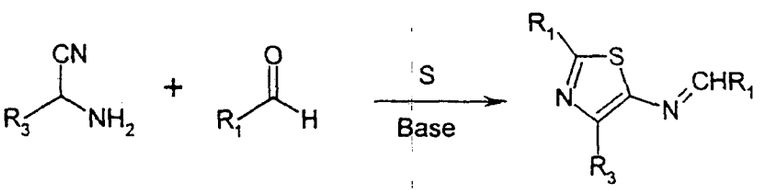

De una manera análoga, una mezcla de la amina XXXI y 3--aril-2,5-dioxoalcano (XXXII) en ácido acético se calienta entre 80-110°C durante 2-24 h. La reacción se diluye con agua y se extrae con un disolvente orgánico. Los extractos reunidos se secan con agentes tales como $MgSO_4$ o $Na_2SO_4$ y los componentes volátiles se separan. El pirrol resultante se trata con un agente nitrante y, subsiguientemente, se reduce a XXXIII tal como se describe antes. El producto se puede trasladar sin purificación adicional o purificar por recristalización o cromatografía en gel de sílice. Este proceso se ilustra en el Esquema VII.

**Esquema VII**

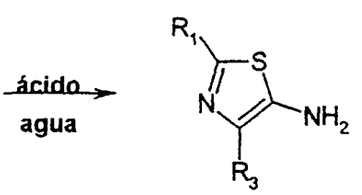


5-aminotiazoles sustituidos (XXXVII) se pueden preparar de una manera análoga a Gerwald et al., J. Prakt. Chem. 1973, 315, 539. Tal como se ilustra en el Esquema VIII, a una mezcla de aminocianuro XXXIV, aldehído XXXV y azufre en un disolvente anhidro tal como etanol y metanol se añade gota a gota una 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 XXXVI 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 XXXVII se puede trasladar sin purificación adicional o purificar por recristalización o cromatografía en gel de sílice.

**Esquema VIII**




XXXIV XXXV XXXVI

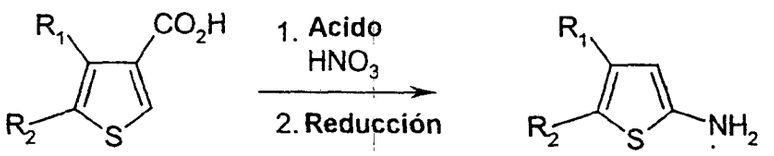



XXXVII

Una síntesis de 2-aminotiofenos sustituidos (XXXIX), 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 (XXXVIII) 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.

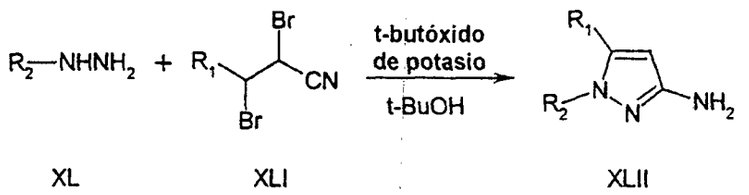
**Esquema IX**




XXXVIII XXXIX

3-aminopirazoles 1,5-disustituidos (XLII) 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 XL, seguido de cianodibromoalcano XLI. 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 $Na_2SO_4$ y los componentes volátiles se separan. El producto XLII se puede trasladar sin purificación adicional o purificar por recristalización o cromatografía en gel de sílice.

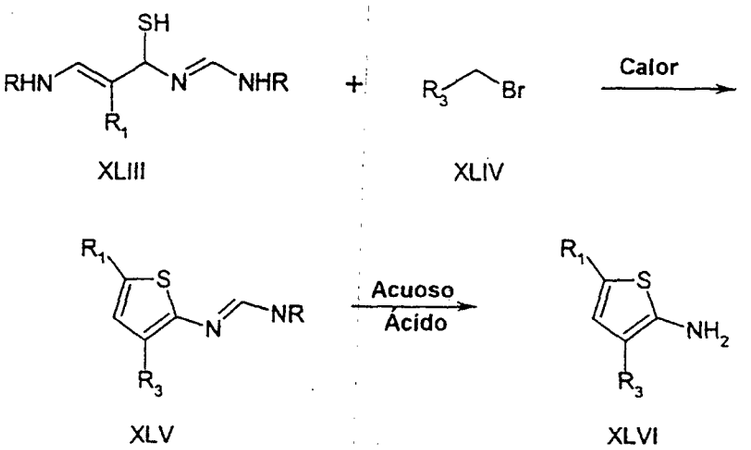
**Esquema X**




XL XLI XLII

La síntesis de 2-amino-3,5-tiofenos disustituidos 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-aminotioacriloil)-formamidina sustituida (XLIII) y bromuro sustituido (XLIV) en un disolvente prótico tal como metanol o etanol se calienta, preferiblemente a la temperatura de 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 XLV se convierte en la tiofeno-imina (XLVI) por tratamiento con ácido acuoso.

**Esquema XI**

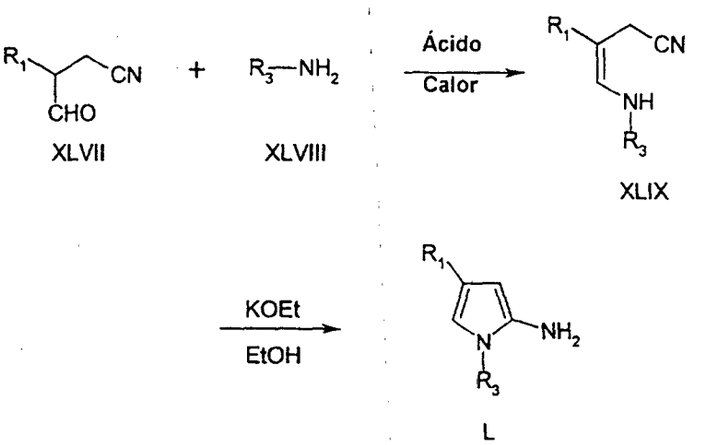



XLIII XLIV

XLV XLVI

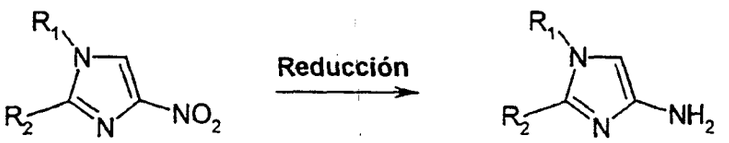
La síntesis de 1,4-disustituido-2-aminopirroles (L) se puede conseguir de una manera análoga a Brodrick et al. (J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1975, 1910), y tal como se ilustra en el Esquema XII. La sal potasio de formilnitrilo XLVII en agua se trata con amina XLVIII y ácido acético, y la mezcla se calienta a 50-90°C durante 5-30 min. El aminonitrilo XLIX 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 $MgSO_4$ y $Na_2SO_4$ y los componentes volátiles se separan. El producto (L) se puede trasladar sin purificación adicional o purificar por recristalización o cromatografía en gel de sílice.

**Esquema XII**




La preparación de 1,2-disustituido-4-aminoimidazoles (LII) por reducción del correspondiente compuesto nitro (LI), 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.

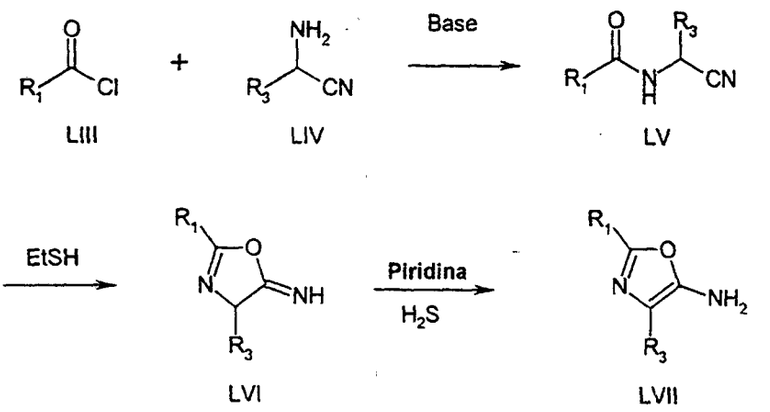
**Esquema XIII**




LI LII

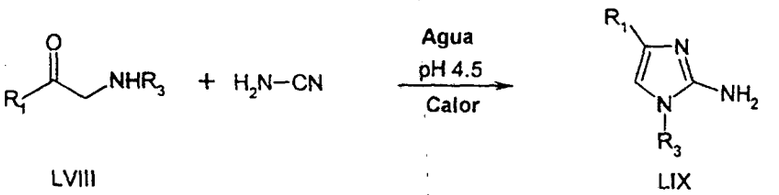
5-aminooxazoles 2,4-disustituidos (LVII) se pueden preparar de una manera análoga al proceso descrito por Poupaert et al. (Synthesis, 1972, 622) e ilustrado en el Esquema XIV. Cloruro de ácido LIII se añade a una mezcla fría de 2-aminonitrilo LIV y una base tal como trietilamina en un disolvente no prótico 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 LV se trata con etilmercaptano y cloruro de hidrógeno seco en cloruro de metileno seco durante 5-30 min. El hidrocloruro de 5-amino-1,3-oxazol sólido (LVI) 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 volátiles proporciona el producto 5-amino-1,3-oxazol (LVII) que se puede trasladar sin purificación adicional o se puede purificar por cromatografía en gel de sílice.

**Esquema XIV**




La síntesis de 1,4-disustituido-2-aminopirazoles se 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 (LVIII) 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 durante 1-5 h, se enfría y se basifica con hidróxido de amonio. El producto LIX se recoge por filtración y se seca.

**Esquema XV**

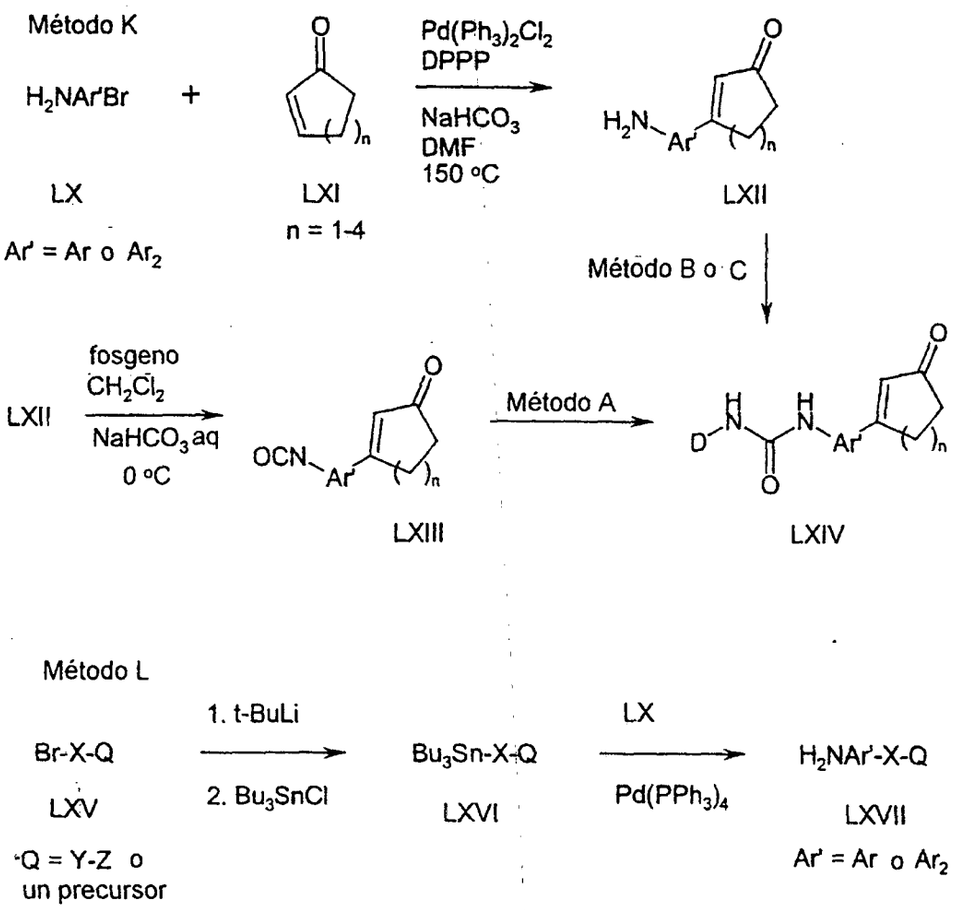



Los compuestos intermedios aril-amina y heteroaril--amina IV (G-$NH_2$) para la síntesis de compuestos de las fórmulas II y III están comercialmente disponibles o se preparan fácilmente por métodos conocidos por los expertos en

la técnica. Por ejemplo, se pueden obtener aril-aminas y heteroaril-aminas deseadas por nitración y reducción de un anillo de arilo o heteroarilo sustituido, tal como se ilustra en la síntesis de varias aminas heterocíclicas de 5 miembros ($Ar_1$-$NH_2$) en los esquemas anteriores. Alternativamente, se puede convertir un éster arílico sustituido en una aril-amina tal como se ilustra para el furano sustituido en el Esquema IV anterior y se ejemplifica en el Ejemplo de síntesis 17 que figura más adelante. En la sección Ejemplos de síntesis se proporcionan varias síntesis adicionales de G-$NH_2$ y $Ar_1$-$NH_2$.

A continuación se describen métodos mediante los cuales se pueden preparar los compuestos intemedios V y VI (Esquema I, D' = Ar-X-Y-Z o $Ar_2$-X-Y-Z). En el Método K (Esquema XVI), una bromoarilamina LX, que puede estar comercialmente disponible o se puede preparar fácilmente por un experto en la técnica, se hace reaccionar con una cicloalquenona LXI 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(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 LXII. A continuación, LXII se puede utilizar (como VI) en el Método B (Esquema I), o convertir en isocianato LXIII 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 V) en el Método A. El producto LXIV 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 síntesis que figuran más adelante.

**Esquema XVI**




En el Método L, el bromuro LXV 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 LXVI. A continuación, LXVI se hace reaccionar con LX 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

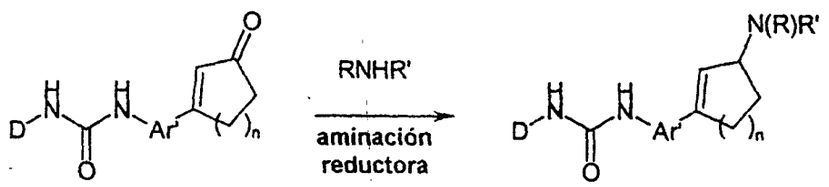
herméticamente, proporcionndo LXVII. A continuación, LXVII se puede utilizar (como VI) en el Método B o C (Esquema I) o convertir en el correspondiente isocianato según se describe en el Método K, y se utiliza (como V) en el Método A.

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 puede hacer reaccionar con Y-Z que contiene una amina primaria o secundaria terminal en condiciones de aminación reductoras. Por ejemplo, la cetona LXIV se combina con una amina primaria o secundaria en un disolvente adecuado tal como THF. Se añade un ácido tal como ácido acético, seguido de un agente reductor adecuado, preferiblemente cianoborohidruro de sodio o (triacetoxi)borohidruro de sodio para prioporcionar el producto LXVIII deseado.

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

**Esquema XVII**

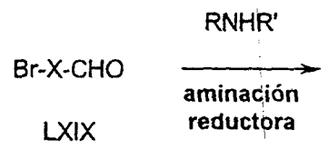
**Método M**




LXIV
n = 1-4
Ar' = Ar o $Ar_2$

LXVIII
-N(R)R' = -Y-Z
n = 1-4

**Método N**




Br-X-CHO
LXIX

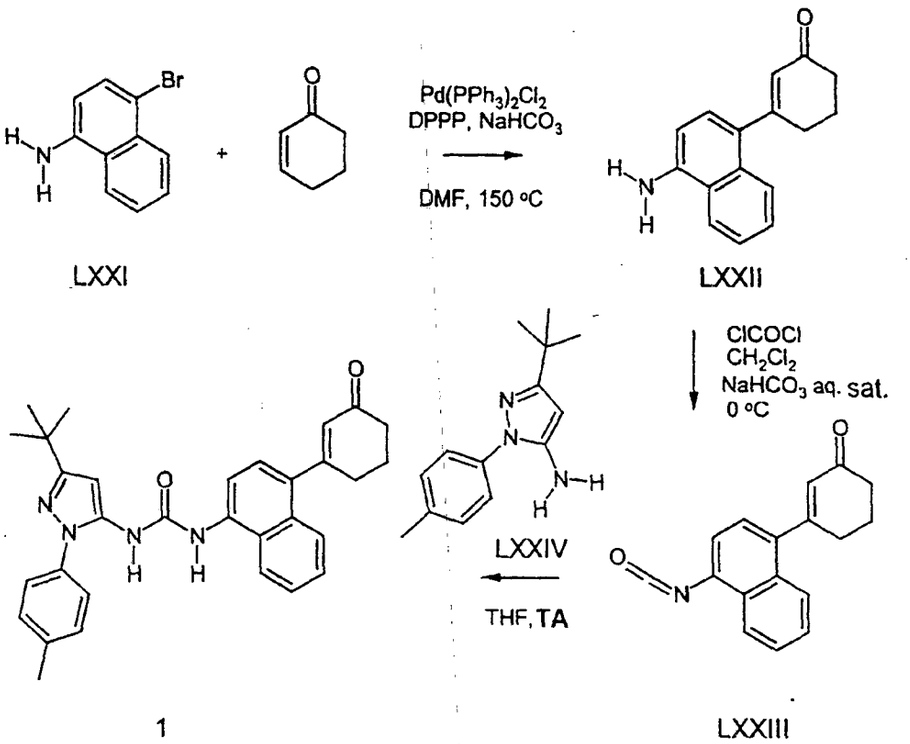
Br-X-$CH_2$-N(R)R'
LXX
-$CH_2$N(R)R' = -Y-Z

Como en los casos descritos anteriormente, la síntesis de compuestos intermedios adicionales correspondientes a V, VI y VII se puede conseguir por métodos similares a los descritos en la bibliografía o conocidos por los expertos en la técnica. En la sección Ejemplos de síntesis que figura a continuación se proporcionan varios ejemplos.

## EJEMPLOS DE SÍNTESIS

### EJEMPLO 1

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



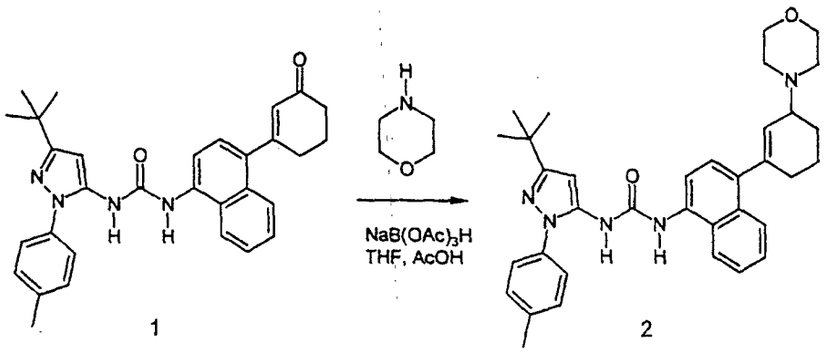

Tal como se esboza en el Método K, un tubo cerrado herméticamente de 350 ml se cargó, bajo una atmósfera inerte, con 4-bromo-1-naftilamina (LXXI) (1,97 g; 8,9 mmol; 1 equiv.), 2-ciclohexenona (1,65 g; 17,2 mmol; 1,9 equiv.), polvo de bicarbonato de sodio (2,17 g; 25,8 mmol; 2,9 equiv.), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (177 mg; 0,43 mmol; 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 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 $MgSO_4$, los componentes volátiles se separaron en vacío. Después, el producto se purificó por cromatografía en columna utilizando EtOAc (al 10

a 50%) en hexanos como eluyente para proporcionar 1,3 g de material que se recristalizó en EtOAc/hexanos caliente para proporcionar 800 mg de LXXII (3,4 mmol; rendimiento de 38%) en forma de un sólido pardo oscuro.

LXXII (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; 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 ($Na_2SO_4$), filtraron y ¾ del disolvente se separó en vacío. Esta solución de isocianato LXXIII se diluyó inmediatamente a continuación con THF anhidro (8 ml) y se trató con LXXIV 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 recristalizó durante una noche en EtOAc dos veces para proporcionar 49 mg de cristales amarillos (p.f.: 168-170°C).

**EJEMPLO 2**

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

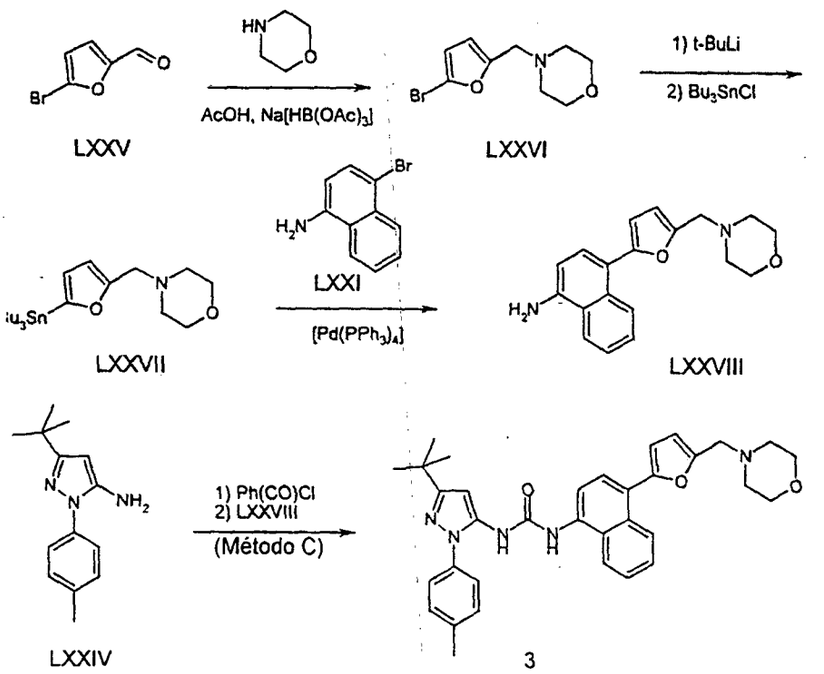



1 2

Tal como se describe en el Método M, el producto del 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 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 ($Na_2SO_4$), filtraron y los disolventes se separaron en vacío. La 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 (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:**




Tal como se describe en el Método N, a una mezcla de 5--bromo-2-furaldehído (LXXV) (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 virtió 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 LXXVI.

Tal como se ilustra por el Método L, LXXVII (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

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 ($NaH_2PO_4/Na_2HPO_4$ sat.) (10 ml), y la 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 proporcionó 0,526 g (1,15 mmol, rendimiento del 42%) de LXXVII.

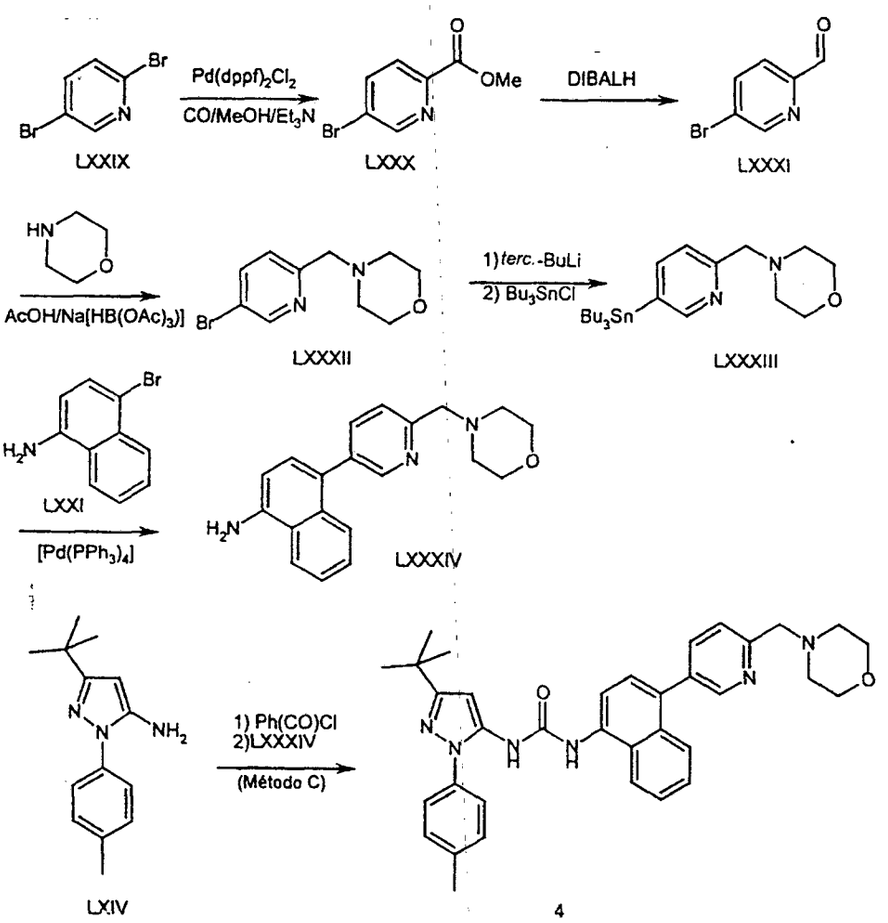
Tal como se esboza en el Método L, LXXVII (0,399 g, 0,874 mmol) y LXXI (0,200, 0,901 mmol) se disolvieron en 10 ml de 1,4-dioxano anhidro en un tubo que se podía cerrar herméticamente, bajo una atmósfera de gas inerte. La solución se desgasificó y se purgó con nitrógeno (2 veces). Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (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 ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, 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 tierra de diatomeas y las capas se separaron. 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 proporcionó 0,314 g de un aceite amarillo que contenía LXXVIII junto con bromuro de tributilestaño. Esta mezcla se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

LXXVIII (0,283 g, 0,917 mmol) se hizo reaccionar con el fenilcarbamato de LXXIV (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 de un sólido amarillo (0,338 g, 0,600 mmol, rendimiento del

65%) que se purificó adicionalmente por recristalización para dar 0,131 g del compuesto del título 3 (p.f. 144-146°C).

**EJEMPLO 4**

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




Según se describe por R.J. Chambers y A. Marfat, (Synthetic Communications, 1997, 27, 515) una mezcla de 2,5-dibromopiridina (LXXIX) (9,90 g, 41,78 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (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

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 EtOAc (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 (EtOAc al 40% en hexanos) para dar LXXX en forma de un sólido naranja pálido (3,733 g, 17,28 mmol, 41%).

A una solución del compuesto LXXX (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 (EtOAc al 20% en hexanos) para dar el aldehído LXXXI en forma de un sólido blanco (80 mg, 0,43 mmol, 56%).

A una solución de LXXXI (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 EtOAc (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 (trietilamina al 1% en EtOAc) del residuo dió LXXXII 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 LXXXII (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 ($Na_2HPO_4/NaH_2PO_4$ sat.) (10 ml), y la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfito de sodio), filtraron y evaporaron hasta sequedad. La purificación por cromatografía de resolución rápida (EtOAc) del residuo dió LXXXIII en forma de un aceite incoloro (548,8 mg 1,17 mmol, 65%).

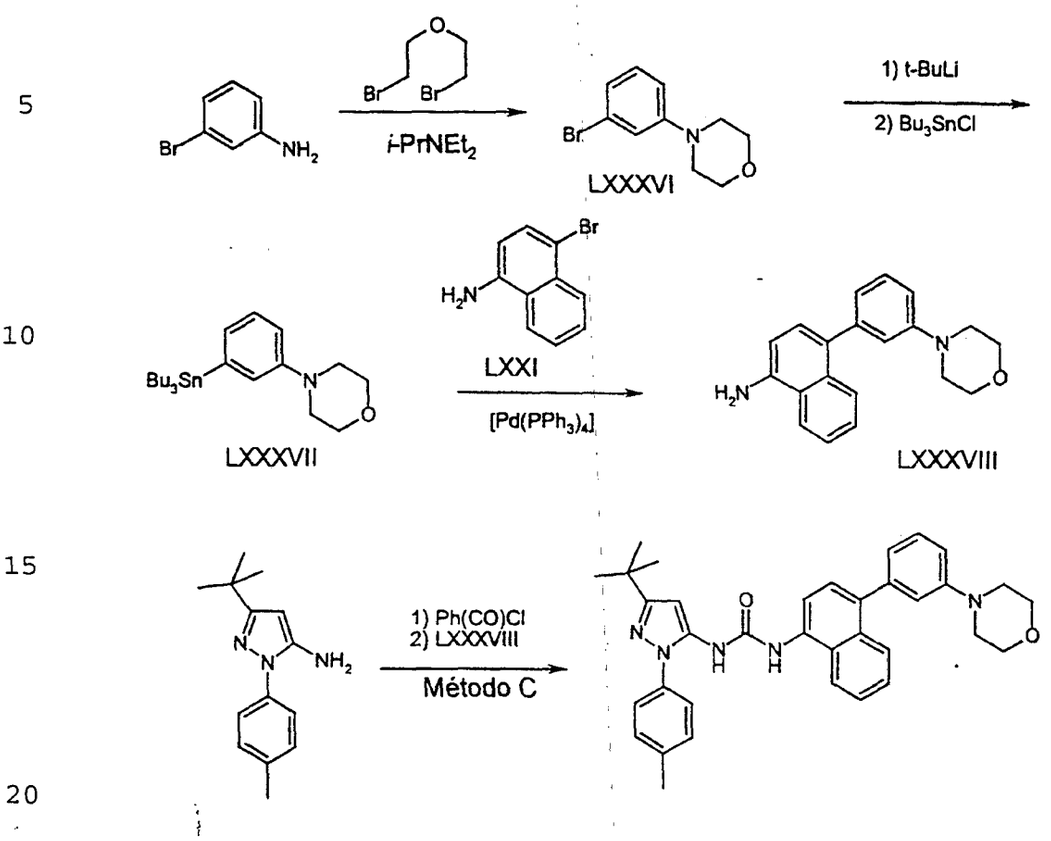
Una solución desgasificada de LXXXIII (302 mg, 0,646 mmol), LXXI (177 mg, 0,797 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (55 mg, 0,48 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (10 ml) se calentó hasta 100°C en un tubo cerrado herméticamente durante 16 h. El precipitado negro se separó por filtración y el tubo se lavó con EtOAc. Los 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 la capa acuosa se extrajo con EtOAc (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 MeOH y 1% de trietilamina en EtOAc) del residuo dió LXXXIV en forma de un sólido pardo claro (157,6 mg, 0,49 mmol, 76%).

LXXXIV y el fenilcarbamato de LXIV se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método C. La purificación por cromatografía de resolución rápida utilizando 5% de MeOH y 1% de trietilamina en EtOAc como eluyente, seguido de recristalización en EtOAc/hexanos, dió el compuesto del título 4 en forma de un sólido blanco (p.f. 169-170°C).

**EJEMPLO 5**

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

**-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 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 2,9 g (12 mmol, rendimiento del 43%) de LXXXVI.

LXXXVI (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

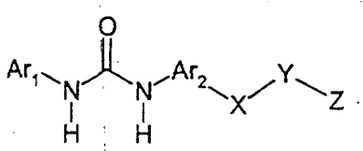
de tributilestaño (1,90 ml, 2,28 g, 7,00 mmol), y la solución se agitó durante otros 45 min a -78°C. Se añadió tampón a pH 7 ($NaH_2PO_4/Na_2HPO_4$ sat.) (10 ml) y la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron ($Na_2SO_4$), filtraron y evaporaron hasta sequedad. La purificación del residuo por cromatografía de resolución rápida proporcionó 2,28 g (5,36 mmol, rendimiento del 77%) de LXXXVII.

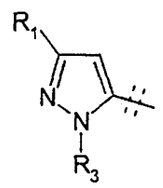
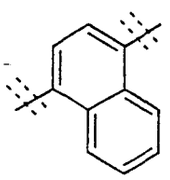
LXXXVII (1,49 g, 3,51 mmol) y LXXI (0,69 g, 3,11 mmol) se disolvieron en 20 ml de 1,4-dioxano anhidro en un tubo susceptible de ser cerrado herméticamente, bajo una atmósfera de gas inerte. La solución se desgasificó y se purgó con nitrógeno (2 veces). Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,21 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 EtOAc, 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 tierra de diatomeas y las capas se separaron. 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 proporcionó 0,363 g (1,19 mmol, 38%) de LXXXVIII.

LXXXVIII (0,360 g, 1,18 mmol) se hizo reaccionar con el fenilcarbamato de LXIV (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 EtOAc-hexanos para dar 0,344 g del compuesto del título 5 (p.f. 188-190°C).

La Tabla 1 ilustra compuestos adicionales de la invención que se prepararon por métodos análogos a los descritos anteriormente.

**TABLA 1**



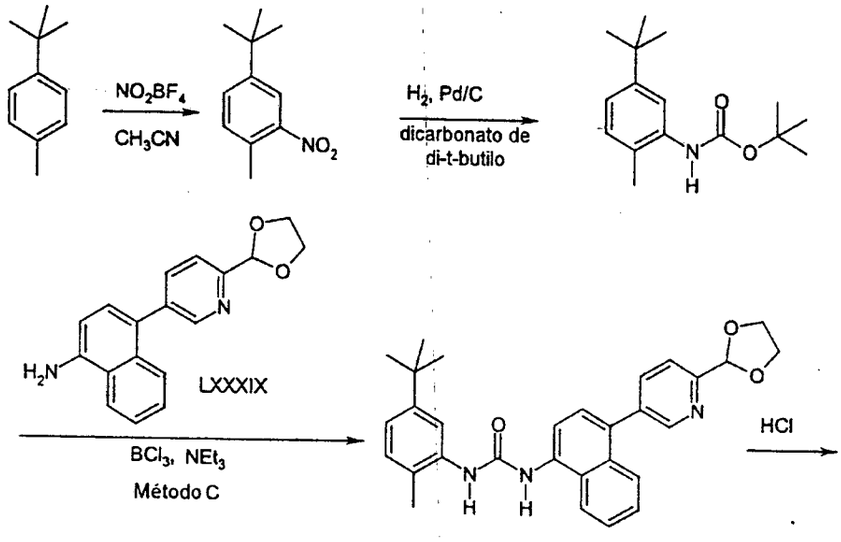
Ar$_1$ =  Ar$_2$ = 

| Ej. No. | $R_1$ | $R_3$ | X[a] | Y[b] | Z[c] | p.f. °C |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 6 | *t*-Bu | 4-MePh | fenilo | 4-$CH_2$ | 4-morfolinilo | 146-148 |
| 7 | *t*-Bu | 4-MePh | fenilo | 3-$CH_2$ | 4-morfolinilo | 120-122 |
| 8 | *t*-Bu | 4-MePh | fenilo | Bond | 4[d]-(4-morfolinilo) | >230 |
| 9 | *t*-Bu | 4-MePh | fenilo | 4-$CH_2$ | 4-morfolinilo | 183-186 |
| 10 | *t*-Bu | 4-MePh | fenilo | 4-$CH_2$ | $NMe_2$ | 108-114 |
| 11 | *t*-Bu | 4-MePh | 2-piridilo | 5-$CH_2$ | 4-morfolinilo | espuma |
| 12 | *t*-Bu | 4-MePh | 1-cicloheptenilo | Bond | 3[d]-(4-morfolinilo) | 133-135 |
| 13 | *t*-Bu | 6-Me-3-piridilo | 3-piridilo | 6-($CH_2$) | 4-morfolinilo | 162-165 |
| 14 | *t*-Bu | Me | 3-piridilo | 6-($CH_2$) | 4-morfolinilo | espuma |
| 15 | *t*-Bu | 6-Me-3-piridilo | 1-ciclohexenilo | 3-[NH-($CH_2$)$_2$] | 4-morfolinilo | |

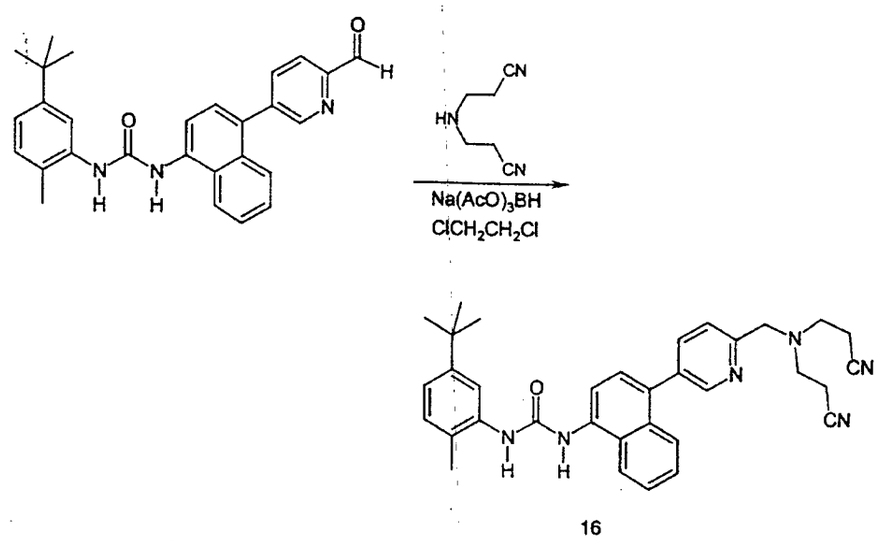
[a] el número se refiere a la posición en X que está unida al anillo de naftaleno ($Ar_2$). [b] el número se refiere a la posición en X a la que está unido Y. [c] el número se refiere a la posición en Z que está unida a Y (o a X si Y es un enlace). [d] se refiere a la posición en X a la que está unido Z.

## EJEMPLO 16

**1-[4-(6-{[bis-(2-cianoetil)amino]metil}piridin-3-il)naftalen--1-il]-3-(5-terc-butil-metilfenil)urea**




XC




16

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 EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron ($MgSO_4$). 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 proporcionó 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 $H_2$ (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 EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron ($MgSO_4$). Se obtuvo N-Boc-5-terc-butil-2-metilanilina en forma de un sólido cristalino, 256 mg, después de la evaporación de los componentes volátiles.

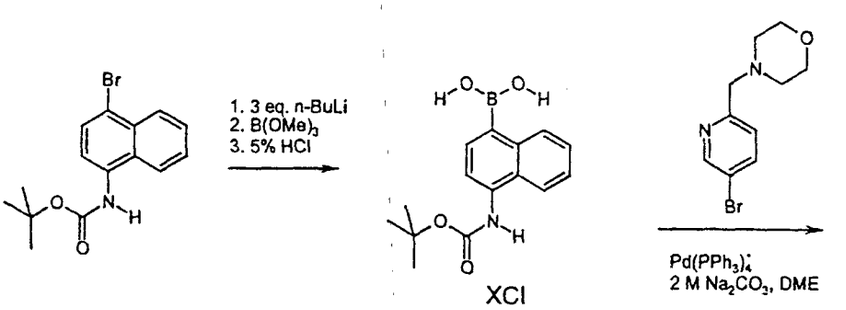
A una mezcla de N-Boc-5-terc-butil-2-metilanilina (0,8 mmol) y trietilamina (0,22 mol) en benceno (10 ml) a temperatura ambiente se añadió, a través de una jeringa, tricloruro de boro (0,4 mmol). La mezcla heterogénea resultante se agitó a 80°C durante 30 min. Se retiró la fuente de calor y se añadió aminonaftaleno LXXXIX (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 EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron ($MgSO_4$). 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 XC deseada.

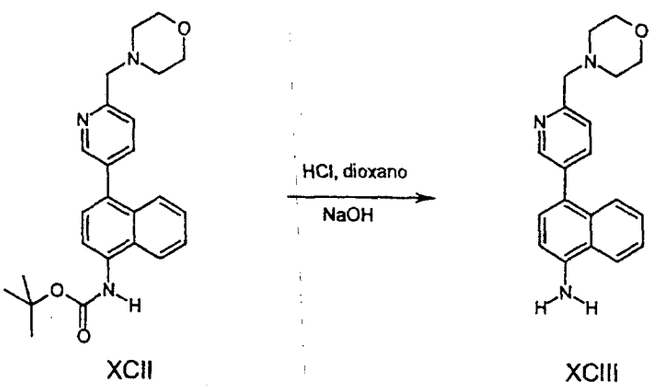
Esta urea se sometió a condiciones ácidas para separar el acetal que se expuso a la funcionalidad aldehído. En 1,2-

-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 MeOH/EtOAc), se obtuvo el compuesto del título 16.

**EJEMPLO 17**

**1-(6-terc-butil-2-cloro-3-metilpiridin-4-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea:**



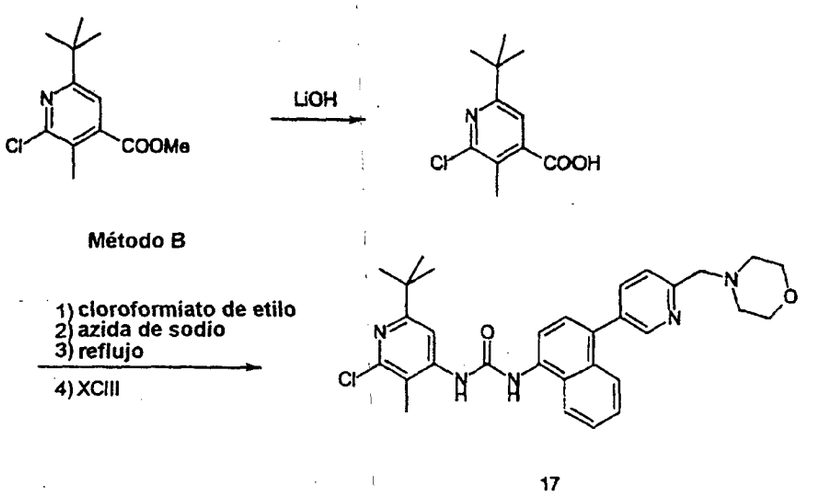




A una solución agitada de N-Boc-1-amino-4-bromo-naftaleno (15,5 mmol) en THF anhidro (40 ml) a -78°C se añadió n--BuLi (47 mmol). La solución amarillo-verdosa resultante se agitó a -78°C durante dos h y luego se transfirió a una solución de borato de trimetilo (5,64 gramos, 54,2 mmol) en THF anhidro (25 ml) a -42°C. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante una noche a medida que

se calentaba el baño. Después de agitar durante 16 h, se añadió HCl acuoso al 5% (25 ml), y la mezcla se agitó durante 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 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 ($MgSO_4$), filtraron y el disolvente se separó para proporcionar el ácido borónico XCI en forma de un sólido beige (2,3 g) que se utilizó sin purificación adicional.

5-bromo-2-(morfolin-4-ilmetil)piridina (0,70 mmol) y XCI (0,70 mmol) se disolvieron en una mezcla bifásica de dimetoxietano (2 ml) y $Na_2CO_3$ 2 M acuoso (1 ml). La reacción se purgó con una corriente de $N_2$ durante 15 min, 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 EtOAc (75 ml). Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó ($MgSO_4$), filtró y el disolvente se separó para proporcionar un sólido pardo. La cromatografía en columna proporcionó el producto XCII en forma de un sólido beige.

XCII (0,50 mmol) se disolvió en 2 ml de dioxano anhidro y se añadió HCl (2,5 mmol). La solución se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h. 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 (XCIII) en forma de un sólido pardo claro (100 mg).




17

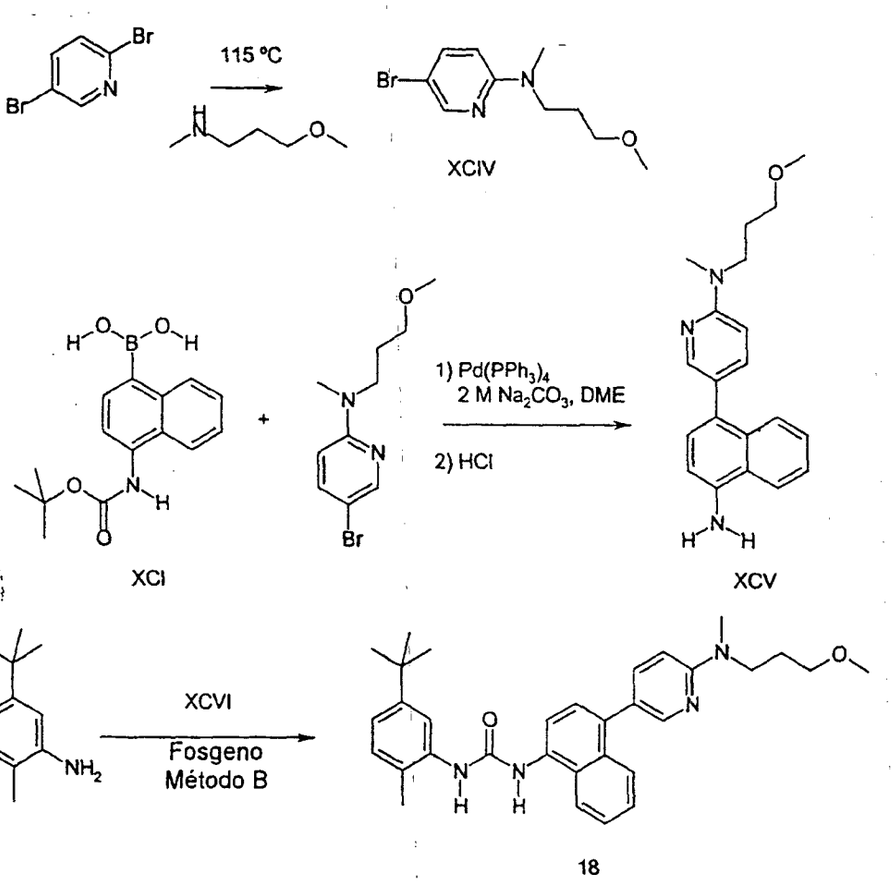
Una mezcla de éster metílico de ácido 2-t-butil-6-cloro--5-metilpiridina-4-carboxílico (2,27 g, 9,39 mmol) y LiOH monohidrato (2,36 g, 56,3 mmol) en MeOH (30 ml) y agua (10 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 24 h. A continuación, la reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre 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 XCIII (0,39 g, 1,23 mmol) en diclorometano (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc) proporcionaron el compuesto del

título 17 (0,60 g, 89,9%).

**EJEMPLO 18**

**1-(5-terc-butil-2-metilfenil)-3-(4-{6-[(3-metoxipropil)metil-amino]piridin-3-il}naftalen-1-il)urea**



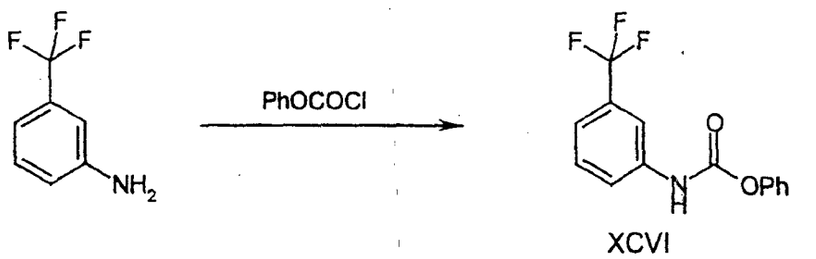

2,5-dibromopiridina (100 mg) se calentó hasta 115°C en un tubo cerrado herméticamente en presencia de 3-metoxipropil-1-metilamina (2 ml) durante 48 h para dar XCIV. Un acoplamiento Suzuki de XCIV con XCI y la separación del carbamato de terc-butilo (análogo a los procesos en el Ejemplo 17) proporcionaron la naftilamina XCV deseada.

5-terc-butil-2-metilanilina (0,56 mmol) se disolvió en

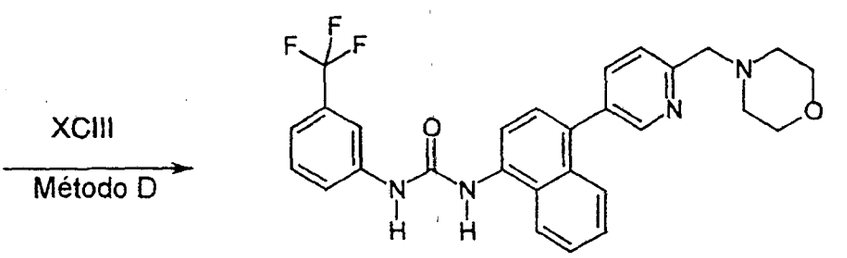
diclorometano (20 ml). Se añadió un volumen igual de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la solución bifásica se enfrió hasta 0°C. Durante la adición de fosgeno (1,93 M en tolueno, 0,80 ml) se detuvo la agitación. Inmediatamente después, se reanudó la agitación durante 15 min con la mezcla de reacción 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 (XCVI, 0,47 mmol) en 5 ml de diclorometano. 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 18.

**EJEMPLO 19**

**1-[4-(6-morfolin-4-ilmetilpiridin-3-il)naftalen-1-il]-3-(3--trifluorometifenil)urea:**




XCVI



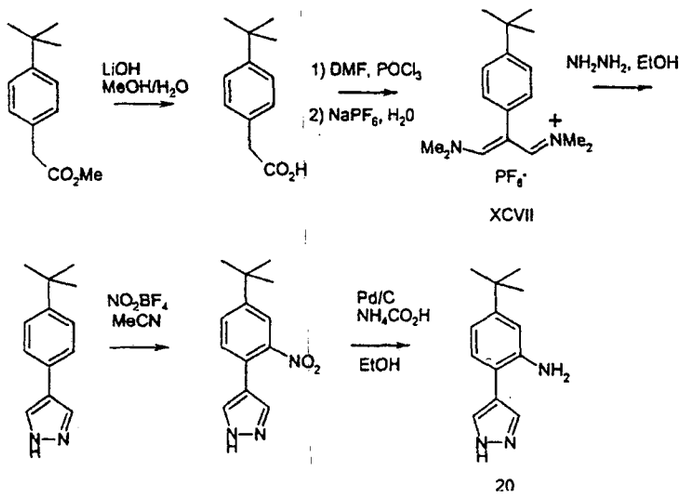

19

Una solución agitada de 3-trifluorometilanilina (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 $MgSO_4$ sólido. La concentración proporcionó el carbamato XCVI (97%). Una mezcla de XCIII (Ejemplo 17) (0,06 mmol) y el carbamato antes mencionado (0,05 mmol) se calentó en un tubo cerrado herméticamente durante 2 días. La 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 19.

Los Ejemplos 20-25 ejemplifican la síntesis de aril- y heteroaril-aminas que se pueden utilizar como compuesto intermedio IV en los Métodos A-C (Métodos de síntesis general) para preparar compuestos de la fórmula II o III.

**EJEMPLO 20**

**1-[5-terc-butil-2-(1H-pirazol-4-il)-fenil]amina**




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 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 para dar XCVII (7,8 g, 97%).

XCVII (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

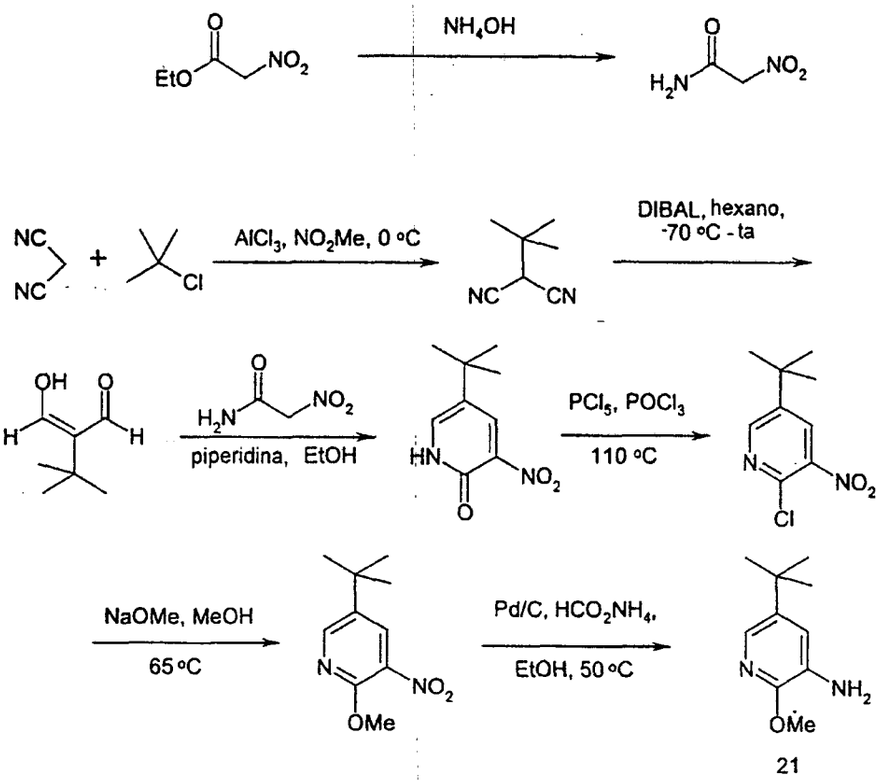
a 90°C, y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 h. Los componentes volátiles se separaron a presión reducida después de dejar que la mezcla de reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente. El residuo se recogió en hielo/agua, los sólidos se filtraron, lavaron con agua y secaron, dando 4-(4-t-butilfenil)pirazol (973 mg, 97%).

4-(4-t-butilfenil)pirazol (0,5 mmol) se suspendió en 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: $CH_2Cl_2$/EtOAc, 6:4) para dar 4-(4-t-butil-2-nitrofenil)pirazol en forma de 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 $NH_4CO_2H$ (2,7 mmol). Después de 30 min, el catalizador se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en agua, los sólidos resultantes se filtraron, lavaron con agua y secaron (54 mg, 93%), dando el compuesto del título 20.

**EJEMPLO 21**

**3-amino-2-metoxi-5-terc-butilpiridina**




21

Nitroacetato de etilo (3,3 ml, 4,0 g, 29,7 mmol) se añadió a hidróxido de amonio (25 ml, 11%) y se agitó durante una noche según se describe por A.V. Amet et al., Russian Chemical Bulletin, 1996, 45(2), 393-398. La reacción se basificó con ácido clorhídrico 4 N, se extrajo en éter (3 x 25 ml) y luego en EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos en EtOAc reunidos se secaron (sulfato de magnesio), filtraron y evaporaron hasta sequedad para proporcionar nitroacetamida en forma de un sólido amarillo pálido (1,7 g, 16,3 mmol, 55%).

Tricloroaluminio (45,5 g, 341 mmol) se añadió lentamente a 100 ml de nitrometano enfriado con hielo bajo nitrógeno. Esto fue seguido por la adición gota a gota de una solución de malononitrilo (21,5 ml, 22,6 g, 341 mmol) en 50 ml de nitrometano a lo largo de una hora, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Seguidamente, se añadió lentamente, a lo largo de 2,5 h, una solución de cloruro de terc-butilo (88

ml, 74,9 g, 809 mmol) en 25 ml de nitrometano, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. La reacción se cerró y se almacenó en el congelador durante 60 h. La reacción se enfrió bruscamente añadiendo bicarbonato de sodio acuoso saturado (500 ml) gota a gota a lo largo de 4 h, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla heterogénea se neutralizó adicionalmente con bicarbonato de sodio sólido (50 g). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 250 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (sulfato de magnesio) y concentraron en vacío para proporcionar 42 g de un aceite pardo parcialmente cristalino. El residuo se destiló en vacío a 100°C. La primera fracción se recogió y luego comenzó a formarse en el condensador un sólido. El agua de refrigeración se desconectó y el condensador se calentó con una pistola de aire caliente para fundir el sólido. Esta fracción se recogió hasta que no se formó un sólido en el condensador cuando se hizo pasar a través de él agua fría, para proporcionar el dinitrilo deseado en forma de un sólido cremoso de bajo punto de fusión (19 g, 155 mmol, 46%).

Una solución del dinitrilo anterior (961 mg, 7,9 mmol) en hexanos anhidros (50 ml) se enfrió hasta -70°C en un baño de hielo seco/acetona bajo nitrógeno. A lo largo de 20 min se añadió gota a gota DIBAL-H (17,5 ml, 1,0 M en ciclohexano). La mezcla se agitó a -70°C durante 45 min y luego a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió lentamente ácido clorhídrico acuoso 2 M (45 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (sulfato de magnesio), filtraron y evaporaron hasta sequedad para proporcionar el dialdehído deseado en forma de un aceite amarillo viscoso (600 mg, 4,68 mmol, 60%).

Una solución del aldehído anterior (271 mg, 2,11 mmol), nitroacetamida (223 mg, 2,14 mmol) y piperidina (al 20% en

EtOH) (250 µl, 0,51 mmol) en EtOH absoluto (3 ml) se calentó a 65°C durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (EtOAc) para dar la nitropiridona deseada en forma de un sólido amarillo (280 mg, 1,43 mmol, 67%).

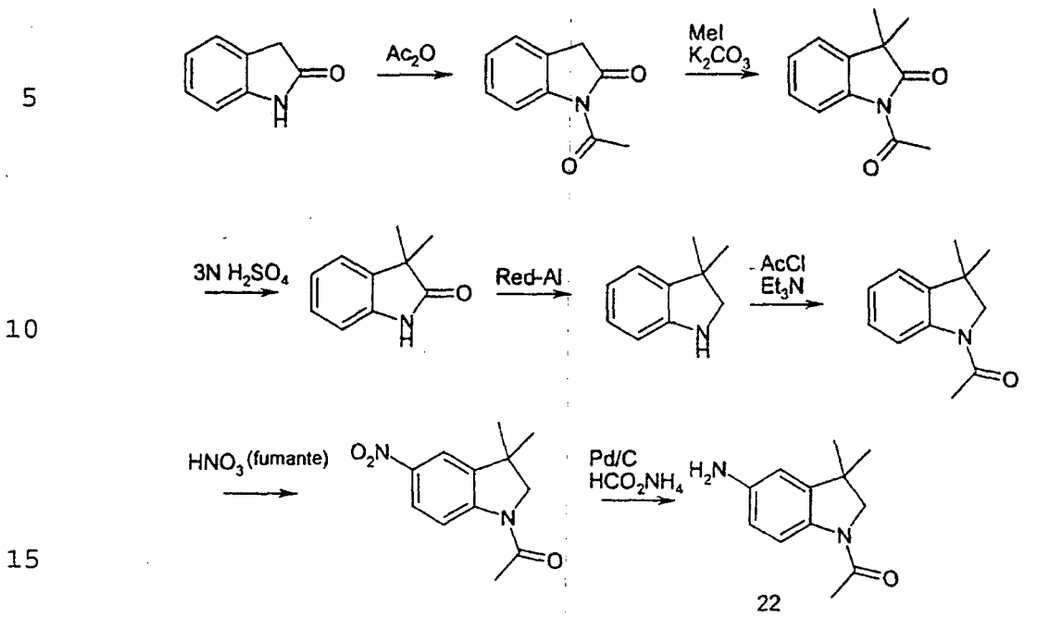
Una mezcla de la nitropiridona (150 mg, 0,76 mmol), pentacloruro de fósforo (199 mg, 0,96 mmol) y oxicloruro de fósforo (1 gota) se calentó a reflujo en un tubo cerrado herméticamente. Después de 2 h, el oxicloruro de fósforo se separó en vacío y el residuo se agitó en hielo/agua (10 ml) durante 18 h. El producto deseado se recogió en forma de un sólido pardo (95 mg, 0,44 mmol, 58%).

A una solución de 2-cloro-3-nitro-5-terc-butil-piridina (30 mg, 0,14 mmol) en MeOH anhidro (1,5 ml) bajo nitrógeno se añadió una solución de metóxido de sodio (1,57 g de sodio en 40 ml de MeOH anhidro) (85 µl, 0,14 mmol). La reacción se calentó durante una noche en un tubo cerrado herméticamente en un baño de aceite fijado a 80-90°C. Los componentes volátiles se separaron en vacío, el residuo se recogió en EtOAc (15 ml), se lavó con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y evaporó hasta sequedad. La cromatografía de resolución rápida del residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 10% en hexanos) dió la 2-metoxi-3-nitro-5-terc-butil-piridina deseada en forma de un sólido amarillo vítreo (12 mg, 0,057 mmol, 41%).

A una suspensión del compuesto intermedio anterior (12 mg, 0,057 mmol) y Pd/C (al 10%, 14 mg) en EtOH absoluto (1 ml) se añadió formiato de amonio (22 mg, 0,35 mmol), y la mezcla se calentó hasta 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de tierra de diatomeas y se aclaró con MeOH. El filtrado se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del enunciado 21 en forma de un sólido pardo (10 mg, 0,055 mmol, 100%).

**EJEMPLO 22**

**N-acetil-5-amino-3,3-dimetilindolina**




22

Una solución de oxindol (5,0 g, 37,5 mmol) en anhídrido acético (7,1 ml, 75,1 mmol) y ácido acético (25 ml) se sometió a reflujo durante 20 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml). Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con agua y se secaron para dar N-acetil-oxindol en forma de un sólido blanco (5,2 g, 79%).

Una mezcla de N-acetil-oxindol (2,0 g, 11,4 mmol), yodometano (1,56 ml, 25,1 mmol) y carbonato de potasio (3,1 g, 22,8 mmol) en DMSO (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua. Los sólidos resultantes se filtraron, lavaron con agua y secaron para dar N-acetil-dimetil-oxindol en forma de un sólido naranja (1,9 g, 84%).

Una solución de N-acetil-dimetil-oxindol (500 mg, 2,5 mmol) en una solución de ácido sulfúrico 3 N (7 ml) y THF (7 ml) se sometió a reflujo durante 4 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se

diluyó con éter. La capa etérea se lavó con agua y salmuera, se secó (sulfato de magnesio), filtró y concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc al 30% en hexanos) para dar dimetil-oxindol en forma de un sólido rojo (228 mg, 57%).

Una solución de dimetil-oxindol (220 mg, 1,4 mmol) en tolueno (5 ml) se trató con una solución Red-Al al 65% en tolueno (0,64 ml, 2,05 mmol) a 80°C. Después de agitar a 100°C durante 4 h, la mezcla de reacción se enfrió bruscamente con una solución de hidróxido de sodio 1 N. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (sulfato de sodio), filtró y concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc al 25% en hexanos) para dar dimetil-indolina en forma de un aceite azul pálido (121 mg, 60%).

Una solución de dimetil-indolina (65 mg, 0,44 mmol) y trietilamina (0,12 ml, 0,88 mmol) en diclorometano seco (3 ml) se trató con cloruro de acetilo (0,05 ml, 0,66 mmol) a 0°C. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió bruscamente con agua, y el producto se extrajo en éter. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (sulfato de sodio), filtró y concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc al 30% en hexanos) para dar N-acetil-dimetil-indolina en forma de un aceite amarillo pálido (68 mg, 82%).

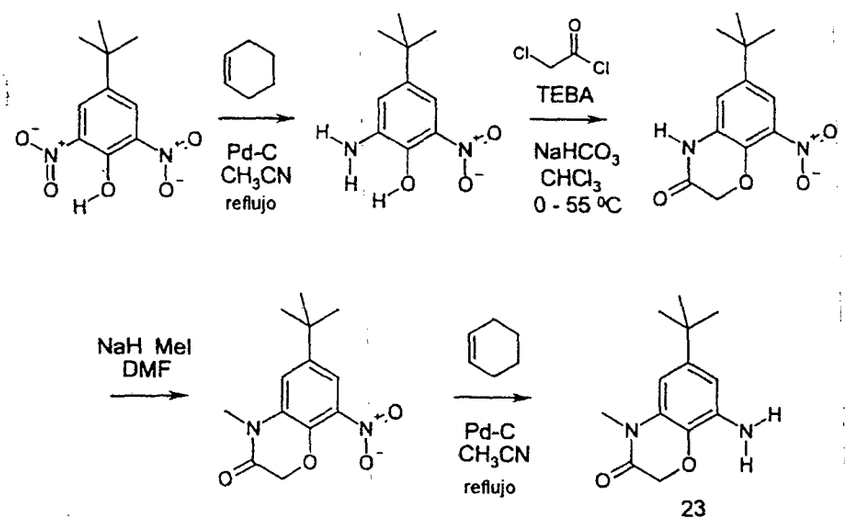
Una solución de N-acetil-dimetil-indolina (65 mg, 0,34 mmol) en ácido acético (2 ml) se trató con ácido nítrico fumante (24 $\mu$l, 0,57 mmol) a la temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con solución saturada de bicarbonato de sodio, y el producto se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (sulfato de sodio), filtró y concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatogra-

fía de resolución rápida en gel de sílice (eluyente: EtOAc al 50% en hexanos) para dar la indolina nitrada deseada en forma de un sólido naranja (66 mg, 67%).

Una mezcla de N-acetil-3,3-dimetil-5-nitroindolina (64 mg, 0,27 mmol), formiato de amonio (86 mg, 1,36 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (5 mg) en MeOH (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tarugo corto de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc al 50% en hexanos) para dar el compuesto del enunciado 22 en forma de un sólido blanco (48 mg, 87%).

**EJEMPLO 23**

**8-amino-6-terc-butil-3-oxo-4-N-metilbenzoxazina**




23

A una solución de 4-terc-butil-2,6-dinitrofenol (3,15 g, 13,13 mmol), disuelta en 100 ml de acetonitrilo, se añadió formiato de amonio (5,0 g, 78,8 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (1,0 g). La mezcla se sometió a reflujo durante 20 min, luego se dejó enfriar y se filtró a través de tierra de

diatomeas. Los residuos se lavaron con EtOAc, y los componentes orgánicos reunidos se evaporaron en vacío. El residuo se recogió en diclorometano y se filtró a través de un tarugo corto de gel de sílice. Después de la separación de disolvente en vacío, se obtuvo 2-amino-4-terc-butil-6-nitro-fenol en forma de un sólido rojo herrumbre (4,86 mmol; rendimiento del 37%).

A una solución de 2-amino-4-terc-butil-6-nitro-fenol (258 mg, 1,23 mmol) y cloruro de benciltrietilamonio (280 mg, 1,23 mmol) en 5 ml de cloroformo se añadió $NaHCO_3$ finamente pulverizado (413 mg, 4,92 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió gota a gota, a través de una jeringa, a lo largo de 15 min, cloruro de α-cloroacetilo (0,12 ml, 1,47 mmol) en 1,5 ml de cloroformo. Una vez que se hubo completado la adición, la mezcla se dejó agitar a 0°C durante 1 h. A continuación, se dejó calentar hasta temperatura ambiente y, finalmente, se sometió a reflujo suavemente durante 6 h. La mezcla naranja bruta resultante se dejó enfriar y luego se filtró a través de tierra de diatomeas para separar un precipitado blanco que se lavó generosamente con más cloroformo. Después de la separación del disolvente en vacío, el residuo oleoso se trató con agua (40 ml) y se agitó con una espátula, tras lo cual se formó un precipitad amarillo. La 6--terc-butil-8-nitro-3-oxo-benzoxazina pura se filtró, se secó primero bajo una corriente de aire y luego en vacío (1,05 mmol; 85%).

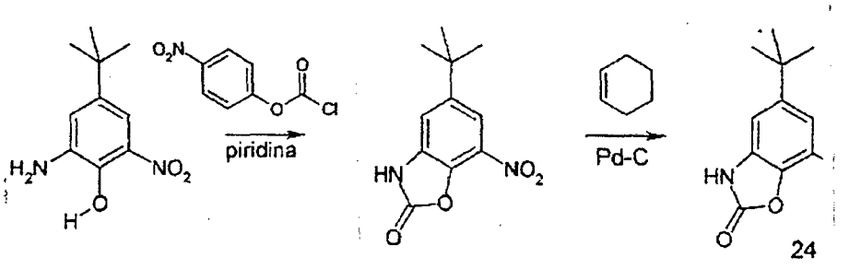
A una solución de 6-terc-butil-8-nitro-3-oxo-benzoxazina (51 mg, 0,20 mmol) en 3,5 ml de DMF a 0°C se añadió en una porción hidruro de sodio (10 mg, 60% en aceite mineral; 0,24 mmol). Después de 20 min, se añadió yoduro de metilo (20 µl, 0,24 mmol) a través de una jeringa. La mezcla se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla bruta se enfrió bruscamente con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los componentes orgánicos reunidos se lavaron con agua, luego con salmuera y luego se secaron sobre sulfato

de sodio. La filtración y separación de los disolventes en vacío proporcionó 6-terc-butil-8-nitro-3-oxo-4-N-metilbenzoxazina (100%).

6-terc-butil-8-nitro-3-oxo-4-N-metilbenzoxazina (53 mg, 0,2 mmol) se disolvió en 12,5 ml de acetonitrilo. Se añadieron ciclohexeno (0,20 ml, 2,0 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (75 mg). La mezcla se sometió a reflujo durante 1 h, luego se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas. Los residuos se lavaron con EtOAc, y los componentes orgánicos reunidos se evaporaron en vacío para proporcionar el compuesto del título 23 (100%).

EJEMPLO 24

7-amino-5-terc-butil-3H-benzoxazol-2-ona



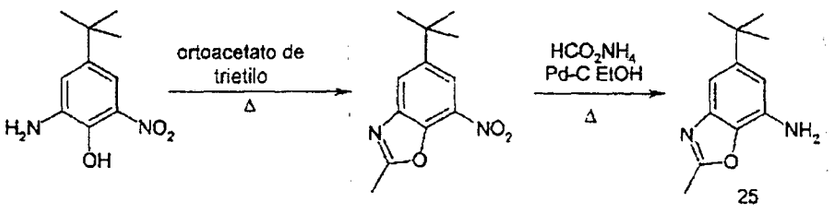

A una solución de 2-amino-4-terc-butil-6-nitrofenol (300 mg, 1,43 mmol) y piridina (0,30 ml) en cloruro de metileno (30 ml) se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (280 mg, 1,39 mmol). La mezcla se agitó durante 24 h. La solución resultante se lavó con bicarbonato de sodio acuoso (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio sólido y se concentró hasta formar un sólido naranja. La cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente = EtOAc al 40%/éter de petróleo) proporcionó 5-terc-butil-7-nitro-3H-benzoxazol-2-ona (70%).

5-terc-butil-7-nitro-3H-benzoxazol-2-ona (200 mg, 0,9 mmol) se disolvió en EtOH (10 ml). Se añadieron ciclohexeno (4 ml) y paladio sobre carbono al 10% (50 mg). La mezcla se

sometió a reflujo durante 3 h, luego se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas. La cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente = EtOAc/éter de petróleo al 25%) proporcionó el compuesto del título 24 (80%).

**EJEMPLO 25**

**7-amino-5-terc-butil-2-metilbenzoxazol**




25

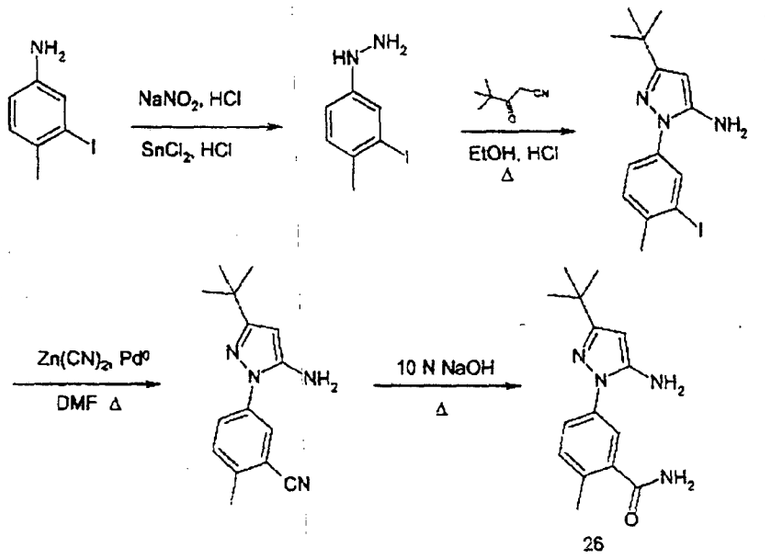
2-amino-4-terc-butil-6-nitrofenol se disolvío en ortoacetato de trietilo (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C. La evaporación de componentes volátiles en vacío proporcionó 5-terc-butil-2-metil-7--nitrobenzoxazol (110 mg).

5-terc-butil-2-metil-7-nitrobenzoxazol (100 mg, 0,4 mmol) se disolvió en EtOH (20 ml). Se añadió el catalizador (Pd al 10%/C, 100 mg), seguido de formiato de amonio (160 mg, 0,3 mmol). La mezcla heterogénea resultante se agitó a 100°C durante 1 h. La filtración, seguida de evaporación, proporcionó el compuesto del título 25 (85 mg).

Los Ejemplos 26-29 ejemplifican la síntesis de cuatro heteroaril-aminas que se pueden utilizar como compuesto intermedio IV en los Métodos A-C (Métodos de síntesis general) para preparar compuestos de la fórmula I o Ia.

**EJEMPLO 26**

**5-(5-amino-3-terc-butilpirazol-1-il)-2-metilbenzamida**




26

3-yodo-4-metilfenilamina (10 g, 43 mmol) se disolvió en HCl 6 N (40 ml), se enfrió hasta 0°C, y se agitó vigorosamente a lo largo del proceso. Nitrito de sodio (2,9 g, 1,03 equiv.) se disolvió en agua (5 ml), y esta solución se añadió a la reacción de una manera gota a gota. Después de 30 min, se añadió a través de un embudo de adición cloruro de estaño (II) dihidrato (22,8 g, 1 mol) en HCl 6 N (100 ml) y la suspensión de reacción se agitó a 0°C durante 3 h. El pH se ajustó a 14 con solución acuosa de hidróxido de sodio al 40% y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (6 x 50 ml), se secó ($MgSO_4$) y concentró para dar 3-yodo-4-metilfenilhidrazina (7 g, 57%). Este material se utilizó directamente sin purificación adicional.

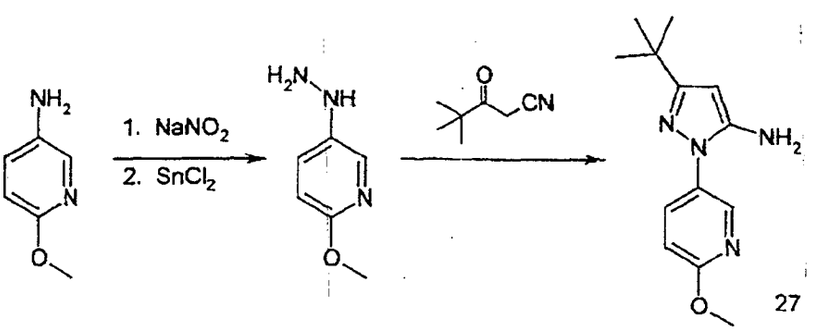
Una solución de la fenilhidrazina anterior (5,08 g, 22 mmol) y 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (3,06 g, 1,1 equiv.) en EtOH (100 ml) que contenía HCl concentrado (3 ml) se sometió a reflujo durante 17 h y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. El pH se ajustó a 14 con solución acuosa de hidróxido de sodio al 40%. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se secó ($MgSO_4$) y concentró

para dar 5-terc-butil-2-(3-yodo-4-metil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina (6,3 g, 86%). Este material se utilizó directamente sin purificación adicional.

5-terc-butil-2-(3-yodo-4-metil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina (2 g, 5,6 mmol) se combinó con cianuro de zinc (397 mg, 0,6 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (325 mg, 5% en moles) en dimetilformamida desoxigenada (10 ml). La suspensión amarilla resultante se calentó a 100°C durante 4 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y HCl 2 N. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (6 x 10 ml), se secó ($MgSO_4$) y concentró. El residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida eluyendo con EtOAc/éter de petróleo al 20%, para dar 1,3 g (91%) del nitrilo deseado.

El nitrilo anterior (150 mg, 0,6 mmol) en EtOH (5 ml) se calentó hasta 100°C en presencia de NaOH 10 N durante 2 h. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se neutralizó con HCl al 50%, se extrajo con EtOAc (6 x 10 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar el compuesto del título 26 (130 mg, 80%).

**EJEMPLO 27**




27

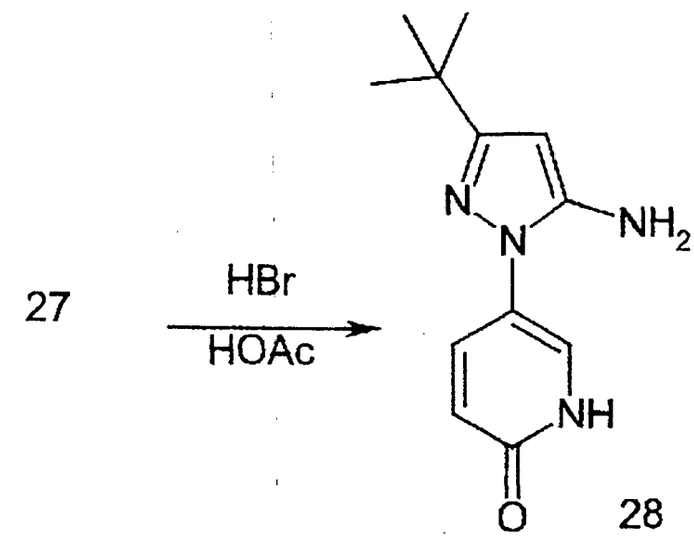
5-amino-2-metoxipiridina (5,0 g, 40 mmol) se disolvió en HCl 6 N (10 ml), se enfrió hasta 0°C y se agitó vigorosamente a lo largo del proceso. Nitrito de sodio (2,8 g, 41 mmol) se disolvió en agua (10 ml), y esta solución se añadió a la

solución de reacción. Después de 30 min, se añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (52 g, 230 mmol) en HCl 6 N (20 ml), y la suspensión de reacción se agitó a 0°C durante 2,5 h. El pH se ajustó a 13 con solución acuosa de hidróxido de potasio al 40%. Se añadió etiléter y la mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 70 ml), se secó ($MgSO_4$) y concentró para dar 5-hidrazino-2--metoxipiridina en forma de un sólido naranja (5,1 g).

Una solución de 5-hidrazino-2-metoxipiridina (2,5 g, 18 mmol) y 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (2,3 g, 18 mmol) en tolueno (50 ml) se sometió a reflujo durante 17 h en un matraz equipado con una trampa de Dean-Stark, y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo al 30% para dar el compuesto del título 27 en forma de un sólido de color canela (3,5 g, 80%).

**EJEMPLO 28**

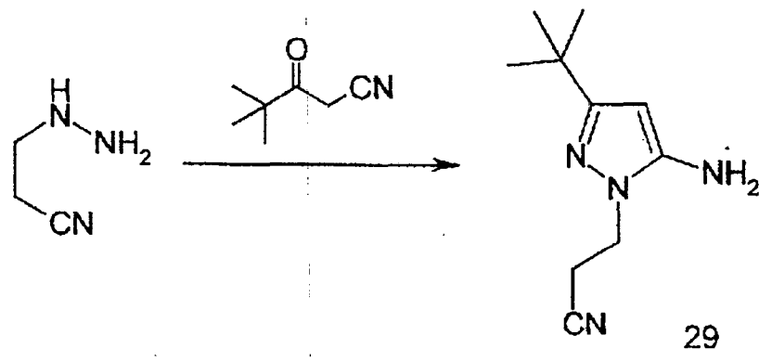
**5-amino-3-terc-butil-1-(2-piridona-5-il)pirazol**



A una solución del producto del Ejemplo 27 (0,6 g, 2,4 mmol) en ácido acético (3 ml) se añadió HBr al 48% en ácido acético (3 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 120°C durante 15 min, se enfrió hasta la temperatura ambiente y el pH se ajustó a 7,5 con solución de hidróxido de sodio acuosa al 10%. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 15 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar un sólido de color canela. El compuesto del título 28 (0,46 g, 82%) se obtuvo después de la recristalización en éter.

**EJEMPLO 29**

**5-amino-3-terc-butil-1-(2-cianoetil)pirazol**

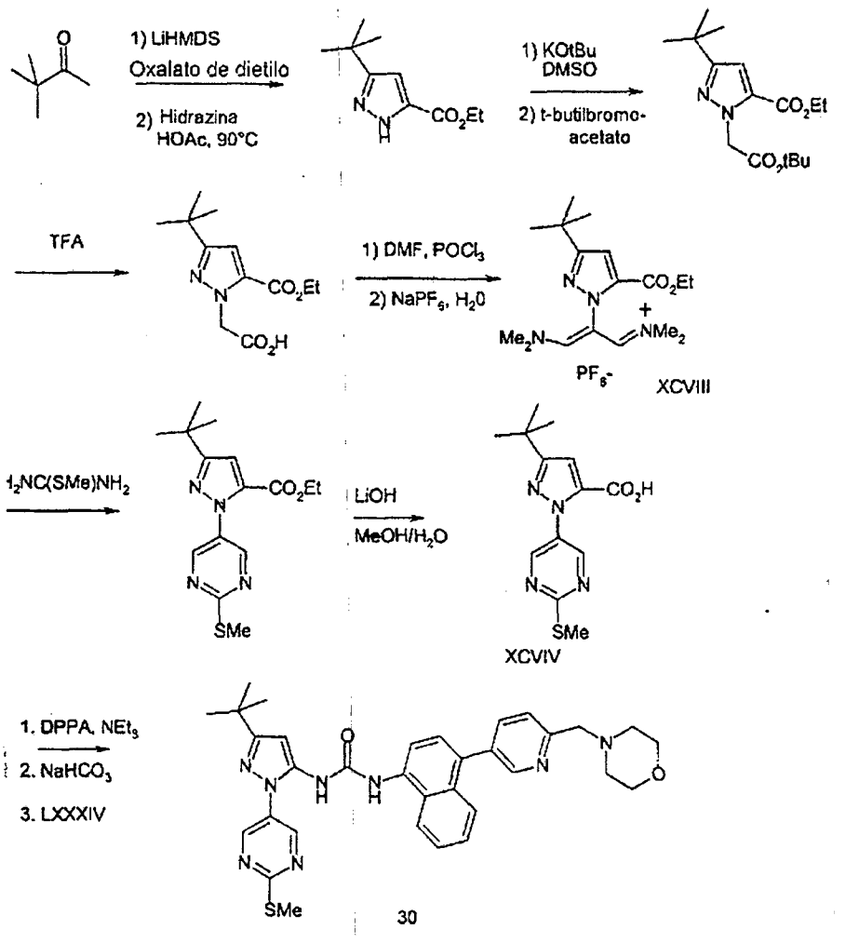



29

Una solución de 2-cianoetilhidrazina (3,0 g, 35 mmol) y 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (4,2 g, 34 mmol) en tolueno (50 ml) se sometió a reflujo durante 17 h en un matraz equipado con una trampa de Dean-Stark, y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró. La cromatografía en columna del residuo sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo al 50%) proporcionó el compuesto del título 29 en forma de un sólido incoloro (2,6 g, 40%).

**EJEMPLO 30**

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




Pinacolona (100 mmol) y oxalato de dietilo (120 mmol) se disolvieron en THF (200 ml), se enfriaron hasta -78°C y se trataron con LiHMDS (120 mmol, 1 M en THF). El baño de hielo se retiró y se dejó que la reacción se calentara hasta la temperatura ambiente. Después de 2 h, los componentes volátiles se separaron y el residuo bruto se disolvió en HOAc glacial (200 ml). Se añadió monohidrato de hidrazina (110 mmol), y la reacción se colocó en un baño de aceite a 90°C y se agitó durante una noche. El HOAc se separó a presión

reducida y el residuo bruto se recogió en $NaHCO_3$ acuoso para dar una solución de pH 6. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua y se secaron para dar el éster de pirazol deseado (12,9 g, 66%).

KOt-Bu (67 mmol) se disolvió en DMSO (120 ml). El éster de pirazol procedente de antes (12 g, 61 mmol) se añadió en una porción y la reacción se agitó durante 15 min. Se añadió bromoacetato de t-butilo (92 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. DMSO se separó a presión reducida, y el residuo bruto se diluyó con hielo/agua y se extrajo con $CH_2Cl_2$. Los componentes orgánicos se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dejar una mezcla isómera de pirazoles en forma de un aceite naranja (21 g). El isómero deseado se aisló en forma de un aceite a través de cromatografía en gel de sílice, eluyendo con $CH_2Cl_2$ (13,3 g, 70%).

El diéster de pirazol (13,3 g, 43 mmol) se disolvió en TFA puro (150 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los componentes volátiles se separaron y el residuo bruto se diluyó con hielo/agua y se extrajo con $CH_2Cl_2$. Los componentes orgánicos se reunieron, se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dejar el ácido carboxílico deseado en forma de un aceite espeso que cristalizó parcialmente (10,2 g, 94%).

DMF anhidra (282 mmol) se enfrió hasta 0°C y trató con $POCl_3$ (161 mmol). Después de 5 min, se añadió el derivado de ácido pirazolacético anterior (10,2 g, 40 mmol) y la suspensión se transfirió a un baño de aceite a 110°C. La reacción se agitó durante 2 h, durante las cuales todos los sólidos se disolvieron. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se vertió en una solución agitada de $NaPF_6$ (80 mmol) en agua (400 ml). Cuando se completó la precipitación de los sólidos, éstos se filtraron, se lavaron con agua y se secaron dando la sal de vinamidinio XCVIII deseada (14,6 g, 78%).

La sal XCVIII anterior (233 mg, 0,5 mmol) se recogió en

DMSO (10 ml) y se trató con sulfato de S-metilisotiourea (0,25 mmol) y $K_2CO_3$ (0,25 mmol). La reacción se transfirió a un baño de aceite a 90°C y se agitó durante 2 h. Los componentes volátiles se separaron a presión reducida, después de dejar que la reacción se enfriara a la temperatura ambiente. El residuo se recogió en hielo/agua y se extrajo con dietiléter. Los componentes orgánicos se reunieron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dejar un alquitrán pardo. El éster etílico deseado se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con $CH_2Cl_2$/EtOAc, 1:1, para dar un aceite amarillo que cristalizó tras reposar (157 mg, 98%).

El éster anterior (150 mg, 0,47 mmol) se disolvió en MeOH (4 ml) y agua (1 ml), se trató con LiOH monhidrato (0,7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los componentes volátiles se separaron, el residuo se diluyó con agua y se neutralizó hasta pH 4 con ácido sulfúrico 1 N. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua y se secaron (113 mg, 82%).

El ácido carboxílico resultante (105 mg, 0,36 mmol) se suspendió en benceno (4 ml) y se trató con trietilamina (0,61 mmol). La solución resultante se trató con difenilfosforilazida (DPPA) (0,54 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 6 h. Los componentes orgánicos se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso, agua, se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron. La solución resultante se trató con LXXXIV (Ejemplo 4) (115 mg, 0,36 mmol) y la reacción se dispuso en un baño de aceite a 90°C durante 1 h. Los componentes volátiles se separaron y el residuo bruto se purificó sobre dos placas de CCF preparativa eluyendo con $CH_2Cl_2$/MeOH, 9:1, para dar el compuesto del título 30 en forma de un sólido blancuzco (61 mg, 28%).

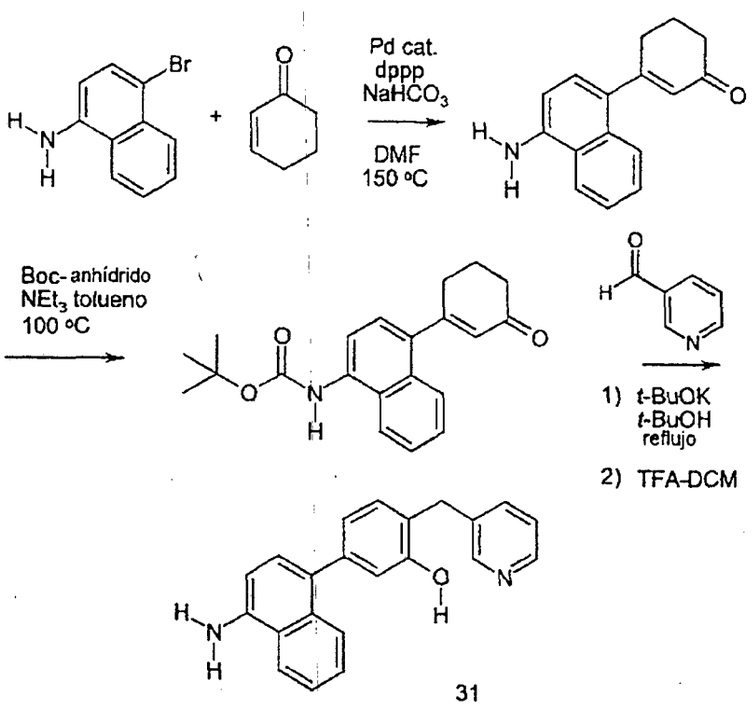
Al sustituir el sulfato de S-metilisotiourea utilizando la reacción con XCVIII, se pueden obtener otras pirimidinas sustituidas correspondientes a XCVIV. Por ejemplo, la utilización de hidrocloruro de acetamidina proporcionaría el

análogo de 2-metilpirimidina de XCVIV. Sulfato de O-metilisotiourea y carbonato de guanidina darían los análogos de 2--metoxipirimidina y 2-aminopirimidina, respectivamente. Al reemplazar hidrazina monohidrato o N-metilhidrazina por sulfato de S-metilisotiourea se puede obtener un anillo de pirazol-4-ilo ó 1-metilpirazol-4-ilo, respectivamente, en lugar de la pirimidina sustituida en XCVIV. Cada uno de estos análogos de XCVIV se puede considerar como se ha descrito anteriormente para proporcionar los correspondientes análogos de 30.

Los ejemplos 31-36, ejemplifican síntesis de naftilaminas sustituidas que se pueden utilizar como compuesto intermedio VI (D'-$NH_2$) según se describe en los Métodos B y C y los Métodos de síntesis general para producir diversos compuestos de la invención.

**EJEMPLO 31**

**5-(4-aminonaftalen-1-il)-2-piridin-3-ilmetilfenol**




31

A un tubo que contiene una solución de 2,0 g de 1-amino--4-bromonaftaleno (9,0 mmol; 1 equiv.) en 70 ml de DMF se añadieron 1,75 ml de 2-ciclohexen-1-ona (18,0 mmol; 2,0 equiv.), 2,3 g de bicarbonato de sodio (27,0 mmol; 3,0 equiv.) y 186 mg de 1,3-bis(difenilfosfina)propano (dppp; 0,45 mmol; 0,05 equiv.). Una corriente de gas nitrógeno seco se burbujeó a través de la mezcla durante 15 min y luego se añadieron 316 mg de cloruro de bis(trifenilfosfino)paladio-(II) (0,45 mmol; 0,05 equiv.), y el tubo se cerró herméticamente. La mezcla se calentó a 150°C durante 8 h, luego se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (150 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas. La mezcla se lavó con agua y luego con salmuera. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), filtró y concentró. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre $SiO_2$ utilizando EtOAc al 10 a 50% en mezclas de hexanos como eluyentes para dar 2,0 g de un líquido espeso que consistía en 3-(4-aminonaftalen-1-il)ciclohex-2-enona y DMF (relación molar 1:2, respectivamente, 5,22 mmol de naftilamina; 58% de rendimiento teórico).

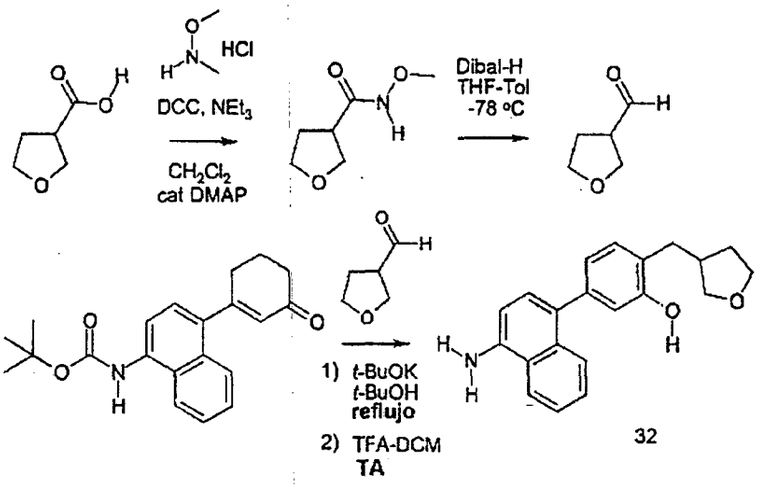
A una solución de 4,0 g de 3-(4-aminonaftalen-1-il)ciclohex-2-enona:DMF (1:2; 10,4 mmol; 1 equiv.) en 50 ml de tolueno se añadieron 2,72 g de dicarbonato de di-terc-butilo (12,5 mmol; 1,2 equiv.) y 1,5 ml de trietilamina (10,4 mmol; 1 equiv.). La mezcla se calentó hasta 100°C durante una noche y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con HCl acuoso al 0,1% (2 x 50 ml), agua, salmuera, se secó ($MgSO_4$), filtró y concentró. El producto bruto precipitó y se lavó con EtOAc al 10% en hexano para proporcionar, después de la filtración, 2,5 g de carbamato de terc-butilo deseado (7,4 mmol; 71% del rendimiento teórico).

A una solución de 186 mg del carbamato de terc-butil--naftilo anterior (0,55 mmol; 1 equiv.) en 1,6 ml de terc--butanol anhidro se añadieron 52 µl de piridina-3-carboxaldehído (0,55 mmol; 1 equiv.) y 1,65 ml de solución de terc--butóxido de potasio (1,0 M; 1,32 mmol; 3 equiv.). La mezcla

se calentó a reflujo durante una noche y luego se enfrió. Se añadieron MeOH (5 ml) y solución de HCl en dioxano (4,0 ml) hasta pH ~ 1 y luego la reacción se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se enfrió bruscamente con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa acuosa se trató con solución acuosa de NaOH 4 N hasta pH ~ 12 y se extrajo 2 veces más. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), filtraron y concentraron para proporcionar una mezcla de productos brutos, que incluía naftilamina todavía protegida en forma del carbamato. Por lo tanto, el residuo se recogió en diclorometano (3 ml), se trató con 2 ml de TFA y se dejó agitar durante un fin de semana a la temperatura ambiente. La mezcla se enfrió bruscamente y se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), se secó ($MgSO_4$) y filtró. Los componentes volátiles se separaron en vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre $SiO_2$ utilizando EtOAc al 50 a 100% en mezclas eluyentes de hexano dando 35 mg (0,11 mmol; 20% de rendimiento teórico) del compuesto del título 31.

**EJEMPLO 32**

**5-(4-aminonaftalen-1-il)-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)fenol**




32

A una solución de 3,16 g de ácido tetrahidro-3-furoico (27 mmol; 1 equiv.) en 25 ml de diclorometano anhidro se añadieron 7,85 g de diciclohexilcarbodiimida (38 mmol; 1,4 equiv.) y 4,54 ml de trietilamina (32,6 mmol; 1,2 equiv.). A continuación, se añadió hidrocloruro de N-metil-metanolamina, seguido de 60 mg de DMAP (4-dimetilamino)piridina. De ello se derivó una reacción exotérmica y se añadieron 25 ml adicionales de diclorometano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, luego se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró. El residuo se trató con éter, y el sólido blanco se separó por filtración y se retiró. El disolvente se separó de las aguas madre y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre $SiO_2$ utilizando EtOAc al 15-25% en hexanos como mezclas de eluyentes para proporcionar la amida deseada en forma de un aceite incoloro (55% de rendimiento teórico) que todavía contenía 10% de diciclohexilurea. Esto se utilizó sin purificación adicional en la siguiente reacción.

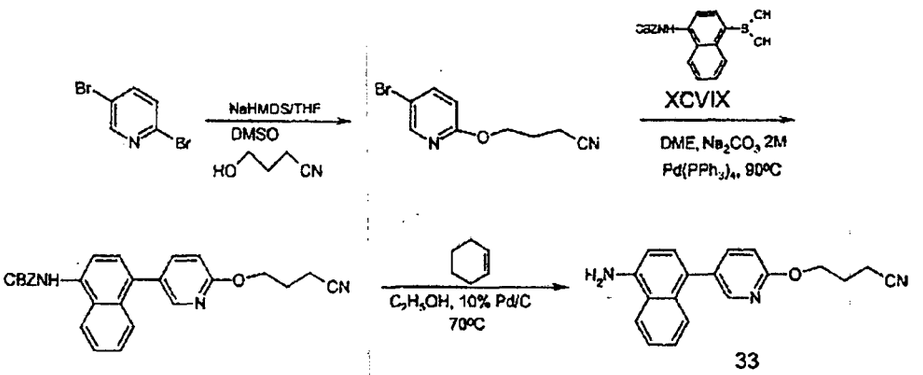
A una solución de 1,0 g de la amida anterior (6,28 mmol; 1 equiv.) en 60 ml de THF anhidro a -78°C se añadieron 12,6 ml de una solución DIBAL-H 1,0 M en tolueno gota a gota a través de una jeringa (12,6 mmol; 2,0 equiv.). Después de agitar durante 30 min a -78°C, la mezcla de reacción se enfrió bruscamente con 50 ml de MeOH y 50 ml de agua. La

mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se añadieron 250 ml de éter. Se añadió solución acuosa de HCl 1 N hasta que todos los sólidos se habían disuelto. Las capas se separaron y la porción acuosa se extrajo adicionalmente con 2 x 100 ml de éter. Los componentes orgánicos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, luego salmuera, y se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando MeOH al 0-5% en diclorometano como mezclas eluyentes. Se obtuvo el aldehído 3-tetrahidrofuroico deseado en forma de un aceite incoloro impuro muy volátil (200 mg).

A una solución de 200 mg de carbamato de ter-butil-naftilo (0,59 mmol; 1 equiv.) en 1,6 ml de terc-butanol anhidro se añadieron 200 mg de aldehído 3-tetrahidrofuroico de antes (en exceso) y 1,78 ml de solución de terc-butóxido de potasio en terc-butanol (1,0 M; 1,78 mmol; 3 equiv.). La mezcla se calentó hasta 40°C durante una noche, luego se enfrió y se enfrió bruscamente con solución acuosa saturada de $NH_4Cl$. El producto se extrajo con una mezcla de diclorometano/metanol (3 x 100 ml). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El análisis por $^1$H-RMN reveló que sólo el 10% de la enona se había consumido. El residuo (300 mg) se disolvió en 4,0 ml de diclorometano y se trató con 4 ml de una mezcla 1:1 de diclorometano: TFA. La mezcla se agitó durante 1,5 h, después se neutralizó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se basificó con solución de NaOH 4 N y se extrajo con diclorometano/metanol (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando EtOAc al 10 a 50% en mezclas eluyentes de hexano para dar el compuesto del título 32 (35 mg; 0,11 mmol; 19% del rendimiento teórico).

**EJEMPLO 33**

**4-[5-(4-aminonaftalen-1-il)piridin-2-iloxi]butironitrilo**




33

A 2,5-dibromopiridina (500 mg, 2,1 mmol) y 3-ciano-1-propanol (270 mg, 3,1 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió hexametildisilazida de sodio 1 M (2,1 ml, 2,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la reacción se añadió EtOAc, y la mezcla se lavó con agua (2 x 10 ml). La fracción de EtOAc se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó en un evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice utilizando EtOAc al 40%/hexanos para dar 200 mg de 5-bromo-2-cianopropiloxipiridina en forma de un sólido amarillo pálido (39,3%).

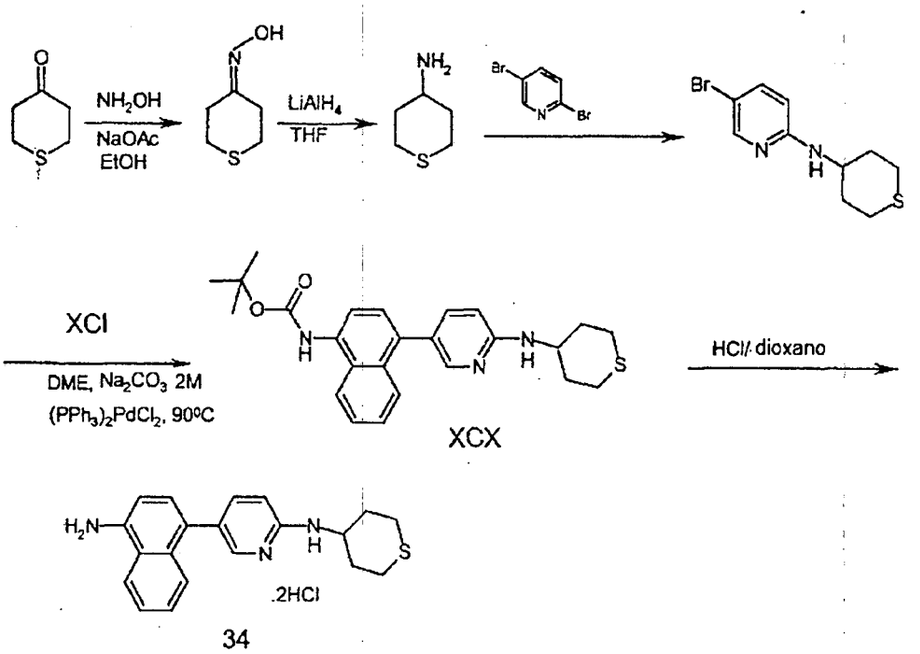
Al compuesto intermedio anterior (100 mg, 0,4 mmol) y ácido naftilbórico CBZ-protegido XCVIX (preparado según se describe para el análogo Boc XCI en el Ejemplo 17) (200 mg, 0,62 mmol) en DME (4 ml) se añadió solución de carbonato de sodio 2 M (2 ml). La solución se purgó con nitrógeno durante 10 min y a esto se añadió tetrakistrifenilfosfina de paladio (20 mg). La reacción se calentó a 90°C durante 48 h y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. A la reacción se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con agua (2 x 10 ml). La fracción en EtOAc se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de

sílice eluyendo con EtOAc al 40%/hexanos para dar 70 mg de producto (39%).

Al producto acoplado anterior (70 mg, 0,16 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió ciclohexeno (263 mg, 3,2 mmol) y Pd al 10%/C (20 mg). La reacción se calentó bajo nitrógeno durante una noche y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La reacción se filtró sobre tierra de diatomeas, se lavó con MeOH y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 50%/hexanos para dar 15 mg del compuesto del título 33 (31%).

**EJEMPLO 34**

**Dihidrocloruro de [5-(4-aminonaftalen-1-il)piridin-2-il]--(tetrahidrotiopiran-4-il)amina**




34

A tetrahidro-1,4-tiopirona (2,0 g, 17,2 mmol) e hidrocloruro de hidroxilamina (2,0 g, 28,7 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió acetato de sodio trihidrato (4,0 g, 29,4 mmol) en

20 ml de agua. La reacción se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró hasta 15 ml en un evaporador rotatorio. El residuo se enfrió en un baño de hielo y se filtró para dar 2,0 g de producto oxima en forma de un sólido blanco p.f. 80-83°C (88,7%).

A un matraz seco que contenía THF (20 ml) e hidruro de litio y aluminio 1 M en dietiléter (19 ml) a temperatura ambiente se añadió la oxima procedente de antes (500 mg, 3,82 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y el LAH en exceso se enfrió bruscamente con hielo/agua. La extracción con EtOAc y la concentración dieron 340 mg (76%) del 4-aminotetrahidro-tiopirano deseado.

A la amina anterior (170 mg, 1,4 mmol) en piridina seca (1 ml) se añadió 2,5-dibromopiridina (250 mg, 1,1 mmol) y la reacción se calentó a 110-120°C durante 5 días. La reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice utilizando EtOAc al 30%/hexanos como eluyente para dar 100 mg de producto puro (33,3%).

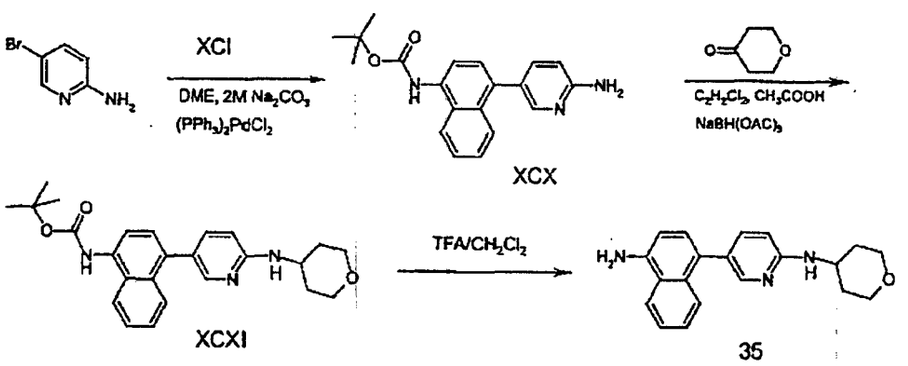
Al compuesto intermedio anterior (80 mg, 0,293 mmol) y ácido naftilbórico BOC-protegido XCI (Ejemplo 17) (140 mg, 0,488 mmol) en DME (4 ml) se añadió carbonato de sodio 2 M (2 ml) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (15 mg). La reacción se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante 18 h y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice utilizando EtOAc al 30%/hexanos como eluyente para dar 110 mg de producto XCX puro (86,0%).

Al XCX (35 mg, 0,08 mmol) en dioxano (1 ml) se añadió HCl 4 M/dioxano (0,6 ml). La reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 48 h. La adición de dietiléter dió el producto en forma de la sal hidrocloruro que se filtro, dando 18 mg (55%) del compuesto del título 34.

**EJEMPLO 35**

**Dihidrocloruro de [5-(4-aminonaftalan-1-il)piridin-2-il]--(tetrahidropiran-4-il)amina**




A 2-amino-5-bromopiridina (250 mg, 1,44 mmol) y ácido naftilbórico BOC-protegido XCI (Ejemplo 17) (688 mg, 2,4 mmol) en 5 ml de DME se añadió carbonato de sodio 2 M (2,5 ml) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (30 mg). La reacción se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante 18 h y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 40%/hexanos para dar 370 mg de producto XCX acoplado (76,4%).

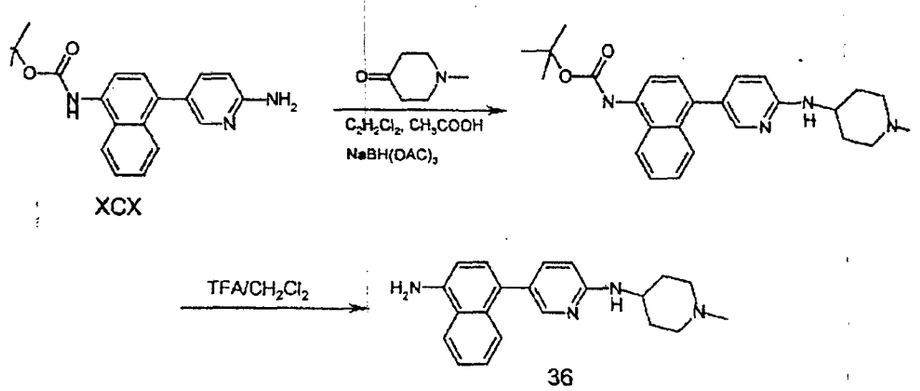
Al compuesto intermedio anterior (200 mg, 0,597 mmol) y tetrahidropiranona (120 mg, 1,19 mmol) en dicloroetano (5 ml) se añadió ácido acético glacial (0,2 ml, 3,58 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (380 mg, 1,79 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y luego se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio

anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice utilizando EtOAc al 50%/hexanos como eluyente para dar 120 mg de XCXI (48,0%).

El producto anterior, XCX, se disolvió en diclorometano (3 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1 ml). La reacción se agitó durante 3 h y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (20 ml), se lavó con solución de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar 90 mg del compuesto del título 35 (98,5%).

**EJEMPLO 36**

**[5-(4-aminonaftalen-1-il)piridin-2-il]-(1-metilpiperidin-4-il)amina**




XCX

36

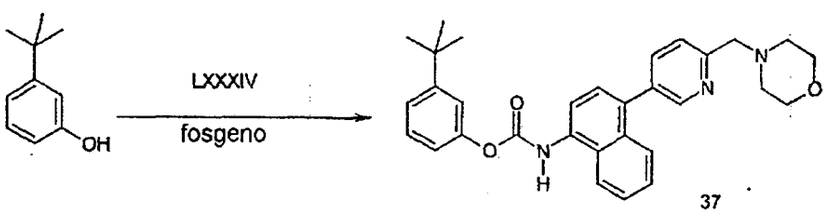
A una mezcla de XCX (Ejemplo 35) (110 mg, 0,33 mmol) y 1-metil-4-piperidona (80 mg, 0,7 mmol) en dicloroetano (6 ml) se añadió ácido acético glacial (120 mg, 2,0 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (220 mg, 1,03 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 96 h y luego se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice utilizando MeOH al 10%/$CH_2Cl_2$ /TEA al 0,1% como eluyente para dar 60 mg de producto puro (42,0%).

El producto anterior se disolvió en diclorometano (3 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1 ml). La reacción se agitó durante 2,5 h y se concentró para dar 94 mg del compuesto del título 36 (100%).

**EJEMPLO 37**

El Ejemplo 37 ilustra la síntesis de un compuesto de fórmula III, en la que E es O.

**Ester 3-terc-butilfenílico de ácido [4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]carbámico**



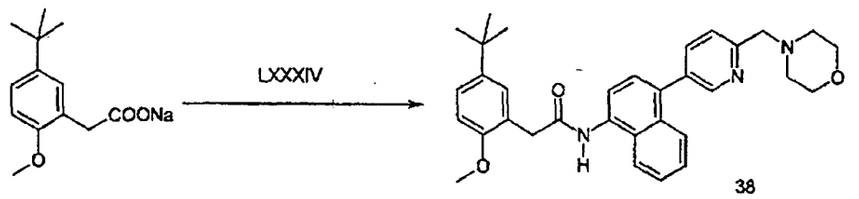

37

LXXXIV (Ejemplo 4) (100 mg, 0,31 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, 0,40 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 3-terc-butilfenol (100 mg, 0,67 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La cromatografía de resolución rápida, utilizando EtOAc como eluyente, proporcionó 71 mg del compuesto del título 37.

**EJEMPLO 38**

El Ejemplo 38 ilustra la síntesis de un compuesto de la fórmula III, en la que E es $CH_2$.

**2-(5-terc-butil-2-metoxifenil)-N-[4-(6-morfolin-4-ilmetilpiridin-3-il)naftalen-1-il]acetamida**




LXXXIV (Ejemplo 4) (100 mg, 0,4 mmol) y la sal sódica del ácido 5-terc-butil-2-metoxifenilacético (154 mg, 0,4 mmol) se disolvieron en diclorometano (15 ml). Se añadió hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (172 mg, 0,9 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La purificación por HPLC proporcionó 30 mg del compuesto del título 39.

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

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

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

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
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
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-{6-[(tetrahidro-furan-3--ilamino)-metil]-piridin-3-il}-naftalen-1-il)urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-{6-[(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-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)--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--ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(1-oxo-1λ4-tiomorfolin-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
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2,6-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2-metoximetil--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-biciclo[2.2.1]hept-5-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2-tia-5-aza-biciclo[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--ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(4-piridin-2-il--piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(morfolina-4-carbonil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(piridin-3-iloxi)--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)-metil-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--ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
1-(6-terc-butil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)--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
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

1-[5-terc-butil-2-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-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

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-acetamida

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-acetamida

N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-metanosulfonamida.

## EVALUACIÓN DE PROPIEDADES BIOLÓGICAS

### Inhibición de la producción de TNF en células THP

La inhibición de la producción de citoquinas se puede observar midiendo la inhibición de TNFα 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 fenol y L-glutamina, suplementado con L-glutamina adicional (total: 4 mM), peniclina 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 de dilución en RPMI 1640 2 veces mayor que la concentración de ensayo final deseada. Células THP.1 confluentes (2 x $10^5$ 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; estériles) que contenían 125 $\mu$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 $CO_2$ antes de la estimulación con lipopolisacárido (LPS; 1 $\mu$g/ml final; Siga L-2630 del serotipo 0111.B4 de E. coli; almacenada como 1 mg/ml de material en $H_2O$ destilada y rastreada en cuanto a endotoxina a -80°C). Las células en blanco (no estimuladas) recibieron vehículo $H_2O$; el volumen de incubación final era 250 $\mu$l. La incubación durante una 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 cuanto a TNF$\alpha$ 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 $CI_{50}$ calculado es la concentración del compuesto de ensayo que provocó una disminución del 50% en la producción máxima de TNF$\alpha$.

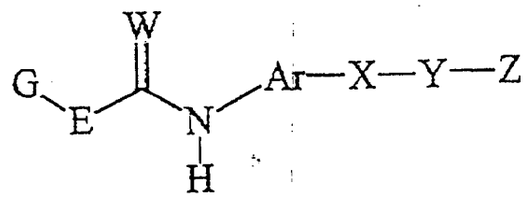
Se evaluaron compuestos preferidos incluidos los de los Ejemplos de síntesis anteriores, y en este ensayo tenían una $CI_{50}$ > 10 $\mu$M.

**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$\beta$, GM-CSF, IL-6 e IL-8 (por ejemplo, véase J.C. Lee et al., 1988, Int. J. Immunopharmacol., 10, 835).

**REIVINDICACIONES**

1.- Un compuesto de la fórmula (III):



(III)

en donde:

E es carbono o un grupo de heteroátomo elegido de -O-, -NH- y -S-;

G es:

un carbociclo $C_{6-10}$, aromático o un carbociclo $C_{3-10}$ no aromático, saturado o insaturado;

un heteroarilo de 6-14 miembros, monocíclico, bicíclico o tricíclico, que contiene 1 o más heteroátomos elegidos de O, N y S;

un heterociclo monocíclico de 6-8 miembros que contiene uno 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 opcionalmente sustituido con uno o más de $R_1$, $R_2$ o $R_3$;

Ar es:

fenilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidro naftilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, benzotienilo, dihidrobenzotienilo, indanilo,

indenilo o indolilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno 5 o más de $R_4$ o $R_5$;

X es:

un cicloalquilo o cicloalcruenilo $C_{5-8}$, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo o una a tres cadenas de alquilo $C_{1-4}$, alcoxi $C_{1-4}$ o alquil $C_{1-4}$,-amino, estando cada una ramificada o no ramificada;
arilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, dihidroriridinonilo, maleimidilo, dihidromaleimidilo, piperi dinilo, bencimidazol, 3H-imidazo[4,5-b]piridina, 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, nitrilos, aminos, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminos o mono- o di-(alquil $C_{1-3}$-amino)carbonilos, $NH_2C(O)$, alquil $C_{1-6}$-$S(O)_m$ o halógenos;

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 átomos de C están opcionalmente reemplazados por 0, N o $S(0)_m$, y en donde Y está opcionalmente sustituido, de manera indenendiente, con uno a dos grupos oxo, nitrilo, fenilo o uno o más alquilos $C_{1-4}$, opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

Z es:

arilo, heteroarilo seleccionado de piridinilo, piperazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazo-lilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo y piranilo, heterociclo seleccionado de tetrahidropirimidonilo, ciclohe-

xanonilo, 2-oxa- ó 2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo, penta metileno-sulfidilo, pentametileno-sulfoxidilo, pentameti leno-sulfonilo, tetrametileno-sulfidilo, tetrametileno-sulfoxidilo o tetrametileno-sulfonilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanonilo, 1,3-dioxanonilo, 1,4--dioxanilo, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-sulfoxidilo, tiomorfolino-sulfonilo, piperidinilo, piperidinonilo, pirrolidinilo y dioxolanilo, estando cada uno de los Z antes mencionados opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos, alquilos $C_{1-6}$, alcoxis $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-3}$,-alquilos $C_{1-3}$, alcoxi $C_{1-6}$-carbonilos, aroílos, acilos $C_{1-3}$, oxos, hidroxis, piridinil-alquilos $C_{1-3}$, imidazolil-alquilos $C_{1-3}$, tetrahidro furanil-alquilos $C_{1-3}$, nitrilo-alquilos $C_{1-3}$, nitrilos, carboxis, fenilos, 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, alcoxis $C_{1-6}$, hidroxis, halógenos o mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminos;

o Z está opcionalmente sustituido con uno a tres amino o amino-alquilos $C_{1-3}$, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con amino-alquilo $C_{1-6}$, alquilo $C_{1-3}$, aril-alquilo $C_{0-3}$, alcoxi $C_{1-5}$-alquilo $C_{1-3}$, alcoxi $C_{1-5}$, aroílo, acilo $C_{1-3}$, alquil $C_{1-3}$-$S(O)_m$- o aril -alquil $C_{0-3}$-$S(O)_m$-, cada uno de los alquilo y arilo antes mencionados, fijado al grupo amino, está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alquilos $C_{1-6}$ o alcoxis $C_{1-6}$;

o Z está opcionalmente sustituido con uno a tres arilos, heterociclos o heteroarilos según se describen aquí antes en este párrafo, cada uno, a su vez, está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo $C_{1-6}$ o alcoxi $C_{1-6}$;

o Z es hidroxi, halógeno, nitrilo, amino, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con acilo $C_{1-3}$, alquilo $C_{1-6}$ o alcoxi $C_{1-6}$-alquilo $C_{1-3}$, alquilo $C_{1-6}$, ramificado o no ramificado, alcoxi $C_{1-6}$, acil

$C_{1-3}$-amino, nitrilo-alquilo $C_{1-4}$, 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;

cada $R_1$ es, independientemente:

alquilo $C_{1-10}$, ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, en donde uno o más átomos de C están opcionalmente reemplazados, de manera independiente, por uno a tres cicloalquilos $C_{3-10}$, hidroxis, oxos, fenilos, naftilos, piridinilos, pirimidinilos, pirazinilos, piridazinilos, pirrolilos, pirrolidinilos, imidazolilos, pirazolilos, tienilos, furilos, dioxolanilos, 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 halogenado, cicloalcanilo $C_{3-8}$, cicloalquenilo $C_{5-8}$, hidroxi, nitrilo, 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;

o $R_1$ es

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, nitrilo, hidroxi-alquilo $C_{1-3}$, o arilo; o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados, independientemente, por 0, $S(O)_m$, CHOH, >C=0, >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 halogenado, nitrilo, hidroxi-alquilo $C_{1-3}$, o arilo, o un análogo

de un grupo cicloarilo de este tipo, en donde uno a dos grupos metino del anillo están reemplazados por N;
ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo o bicicloheptanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenados y opcionalmente sustituidos con uno a tres alquilos $C_{1-3}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenados, nitrilos, hidroxi-alquilos $C_{1-3}$ o arilos; o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados, independientemente, por 0, $S(0)_m$, CHOH, >C=0, >C=S o NH;
alquenilo $C_{3-10}$, ramificado o no ramificado, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres alquilos $C_{1-5}$, 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 uno a cinco halógenos, alquilos $C_{1-6}$, que están opcionalmente parcial o totalmente halogenados, ciclopropanilos, ciclobutanilos, ciclopentanilos, ciclohexanilos, cicloheptanilos, biciclopentanilos, biciclohexanilos y bicicloheptanilos, hidroxi, nitrilo, alquiloxi $C_{1-3}$, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(0)$, mono- o di-(alquil$C_{1-3}$) amino-carbonilo; estando el alquenilo $C_{3-10}$,-,, ramificado o no ramificado, interrumpido por uno o más heteroátomos elegidos de 0, N y $S(0)_m$;
ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, ciclo heptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo o biciclo heptenilo, en donde un grupo cicloalquenilo de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo $C_{1-3}$; oxo, nitrilo, halógeno;
sililo que contiene tres grupos alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenados; o

cadena de carbonos de alquinilo $C_{3-6}$, ramificada o no ramificada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en donde uno o mas grupos metileno están opcionalmente reemplazados por 0, NH o $S(0)_m$ y en donde dicho grupo alquinilo está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, hidroxi, pirrolidinilo, pirrolilo, tetrahi dropiranilo, 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, acilo $C_{1-6}$, 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;

$OR_6$ alcoxi $C_{1-6}$, hidroxi, nitrilo, nitro, halógeno;

o amino-$S(O)_m$-, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con alquilo $C_{1-6}$ o aril-alquilo $C_{0-3}$, o amino, en donde el átomo de N está opcíonalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con alquilo $C_{1-3}$, aril-alquilo $C_{0-3}$, acilo $C_{1-6}$, alquil $C_{1-6}$-$S(O)_m$- o aril-alquil $C_{0-3}$-$S(O)_m$-, cada uno de los alquilo y arilo antes mencionados en este subpárrafo está opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a dos alquilos $C_{1-6}$ o alcoxis $C_{1-6}$;

cada uno de $R^3$ es, independientemente:

fenilo, naftilo, morfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, [1,3,4]oxadiazol, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, furilo,

tetrahidrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzpirazolilo, benzotio furanilo, 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, cícloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, fenil-alquilo $C_{1-5}$, naftil-alquilo $C_{1-5}$, halógeno, hidroxi, oxo, nitrilo, alcoxi $C_{1-3}$ opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi o 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 hetericíclico es como se ha descrito aquí antes en este párrafo, $NH_2C(0)$ un mono- o di- (alquil $C_{1-3}$) -aminocarbonilo, alquil $C_{1-5}$-C(0)-alquilo $C_{1-4}$, amino-alquilo $C_{1-5}$, mono- o di- (alquil $C_{1-5}$)amino, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$) amino-alquilo $C_{1-5}$, amino-$S(0)_2$, di-(alquil $C_{1-3}$)amino-$S(0)_2$, $R_7$-alquilo $C_{1-5}$, $R_8$-alcoxi $C_{1-5}$, $R_9$-C(0)-alquilo $C_{1-5}$, $R_{10}$-alquil $C_{1-5}(R_{11})N$, carboxi-mono- o di-(alquil $C_{1-5}$)amino;

un arilo condensado seleccionado de benzociclobutanilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo o un heteroarilo condensado seleccionado de ciclopentenopiridinilo, ciclohexano piridinilo, ciclopentanopirimidinilo, ciclohexanopirimidinilo, ciclopentanopirazinilo, ciclohexanopirazinilo, ciclopentano piridazinilo, ciclohexanopiridazinilo, ciclopentanoquinolinilo, ciclohexanoquinolinilo, ciclopentanoisoquinolinilo, ciclohexa noisoquinolinilo, ciclopentanoindolilo, ciclohexanoindolilo,

ciclopentanobencimidazolilo, ciclohexanobencimidazolilo, ciclo pentanobenzoxazolilo, ciclohexano benzoxazolilo, ciclopen tanoimidazolilo, 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, piridazinilos, pirrolilos, imidazolilos, pirazolilos, tienilos, furilos, isoxazolilos, isotiazolilos, alquilo $C_{1-6}$ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, nitrilo, alquiloxi $C_{1-3}$ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi o heterociclicoxi, 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 anteriormente en este párrafo, $NH_2C(0)$, mono - o di - (alquil $C_{1-3}$) aminocarbonilo, alquil $C_{1-4}$ -OC(0), alquil $C_{1-5}$-C(0) -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 $C_{1-5}(R_{16})N$;

ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo o biciclo-heptanilo, 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, independientemente, por 0, S, CHOH, >C=0, >C=S o NH;

ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, ciclo heptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo o biciclo heptenilo, cada uno o-ocionalmente sustituido -con uno a tres grupos alquilo $C_{1-3}$;

alquil $C_{1-4}$-fenil-C(0)-alquilo $C_{1-4}$, alquil $C_{1-4}$-C(0)-alquilo $C_{1-4}$ o alquil $C_{1-4}$- fenil-$S(0)_m$-alquilo $C_{1-4}$-;

alquilo $C_{1-6}$ o alcoxi $C_{1-6}$, ramificado o no ramificado, cada uno de los cuales está opcionalmente o 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 $R_{19}$;

$R_{20}C(0)N(R_{21})-$, $R_{22}0-$ o $R_{23}R_{24}NC(0)-$; $R_{26}(CH_2)_mC(0)N(R_{21})-$, $R_{23}R_{24}NC(0)-$ alcoxi $C_{1-3}$ o $R_{26}C(0)(CH_2)_mN(R_{21})$

alquenilo $C_{2-6}$ sustituido con $R_{23}R_{24}NC(0)-$;

cadena de carbonos de alquinilo $C_{2-6}$, ramificada o no ramificada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por 0, NH, $S(O)_m$, y en donde dicho grupo alquinilo está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, pirrolidinilo, pirrolilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo o 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 $C_{1-4}$) amino, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

acilo $C_{1-6}$ o aroílo;

$R_6$ es un:

alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con $R_{26}$;

cada uno de $R_7$, $R_8$, $R_9$, $R_{10}$, $R_{12}$, $R_{13}$, $R_{14}$, $R_{15}$, $R_{17}$, $R_{19}$, $R_{25}$ y $R_{26}$ es, independientemente:

nitrilo, fenilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, piridinilo, tetrazolilo, amino o mono- o di(alquil $C_{1-3}$)amino, opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

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:

hidrógeno o un alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente sustituido, de manera independiente, con oxo o $R_{25}$;

$R_{20}$ es, independientemente:

alquilo $C_{1-10}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo o piridinilo;

$R_{21}$ es, independientemente:
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 $C_{1-4}$ está opcionalmente interrumpido por uno o más de 0, 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 sustituido con mono- o di- (alquil $C_{1-3}$) amino;
o $R_{23}$ y $R_{24}$, considerados juntos, forman opcionalmente un anillo heterocíclico o heteroarilo;
m es 0, 1 ó 2;
W es 0 o S y
sus derivados farmacéuticamente aceptables.

2.- Un compuesto de la fórmula (III) de acuerdo a la reivindicación 1,

en donde:
G es:

un carbociclo $C_{1-10}$ 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 0, N y S;
un heterociclo monociclico de 5-8 miembros que contiene uno o más heteroátomos elegidos de 0, N y S;

o

un heterociclo bicíclico de 8-11 miembros que contiene uno o más heteroátomos elegidos de 0, N y S;
en donde G está sustituido con uno o más de $R_1$, $R_2$ o $R_3$;

Ar es:

fenilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidro naftilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzo furanilo, indoli nilo, benzotienilo, dihidrobenzo tienilo, indanilo, indenilo o indolilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de $R_4$ o $R_5$;

X es:

un cicloalquilo o cicloalquenilo $C_{5-8}$ opcionalmente sustituido con uno o 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;

Y es:

un enlace o una cadena de carbonos C1-, saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, opcionalmente halogenada parcial o totalmente, en donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por 0, N o $S(0)_m$, y en donde Y está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, fenilo o uno o más alquilos $C_{1-4}$ que pueden estar sustituidos opcionalmente, de forma independiente, con uno o más átomos de halógeno;

Z es:

fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo, píranilo, 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 $C_{1-6}$;

tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo,1,3-dioxolanonilo, 1,3-dioxanonilo,1,4-dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tio morfolino-sulfoxidilo, piperidinilo, piperidinonilo, pipera zinilo, tetrahidropirimidonilo, ciclohexanonilo, ciclohexa nolilo, pentametileno-sulfidilo, pentametileno-sulfoxidilo, pentametileno-sulfonilo, sulfuro de tetrametileno, tetra metileno-sulfoxidilo o tetrametileno-sulfonilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres nitrilos, 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 $C_{1-4}$, nitrilo, amino, hidroxi, alcoxi $C_{1-6}$, $NH_2C(0)$, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$) aminocarbonilo, mono- o di-(alquil $C_{1-6}$)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 $C_{1-3}$, carboxamido-alquilo $C_{1-3}$, alquilo, 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 $C_{1-6}$-$S(0)_m$ o fenil -$S(0)_m$, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxi, 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;

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, 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 halogenado, cicloalcanilo $C_{3-8}$, cicloalquenilo $C_{5-8}$, hidroxi, nitrilo, 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- y di-alquil ($C_{1-3}$)aminocarbonilo;
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, hidroxi-alquilo $C_{1-3}$ o arilo; o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados, independientemente, por 0, $S(O)_m$, CHOH, >C=0, >C=S 0 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 halogenado, CN, hidroxi-alquilo $C_{1-3}$ 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, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo o biciclo heptanilo, 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, hidroxi-alquilo $C_{1-3}$ o arilo; o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados, independientemente, por 0, $S(0)_m$, CHOH, >C=0, >C=S o NH;

alquenilo $C_{3-10}$, ramificado o no ramificado, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres alquilos $C_{1-5}$, 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 uno a cinco halógenos, alquilo $C_{1-6}$, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclo pentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, hidroxi, nitrilo, alquiloxi $C_{1-3}$, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$, mono- o di-alquil($C_{1-3}$)aminocarbonilo; estando el alquenilo $C_{1-3}$, ramificado o no ramificado, interumpido por uno o más heteroátomos elegidos de 0, N y $S(O)_m$;

ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, ciclo heptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo o biciclo heptenilo, en donde un grupo cicloalquenilo de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo $C_{1-3}$; nitrilo, halógeno;

metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y propoxicarbonilo;

sililo que contiene tres grupos alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenados;

cadena de carbonos de alquinilo $C_{3-6}$, ramificada o no ramificada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por 0, NH o $S(0)_m$, y en donde dicho grupo alquinilo 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 $R_2$, $R_3$ y $R_4$ 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 $C_{1-6}$, hidroxi, amino o mono- o di-alquil$(C_{1-3})$amino, nitrilo, halógeno;

$OR_6$;

nitro; o

mono- o di-alquil$(C_{1-3})$amino-$S(O)_2$, parcial o totalmente halogenado, o $H_2NSO_2$;

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, naftipiridinílo, 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, biciclohexanilo, biciclohexanilo, fenil-alquilo $C_{1-5}$, naftil-alquilo $C_{1-5}$, halógeno, hidroxi, oxo, nitrilo, alquiloxi $C_{1-3}$ opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi o heterocicloxi, 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 hetericíclico es como se ha descrito aquí antes en este párrafo, $NH_2C(0)$, 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-$S(0)_2$, di-(alquil $C_{1-3}$)amino-$S(0)_2$, $R_7$-alquilo $C_{1-5}$, $R_8$-alcoxi $C_{1-5}$, $R_9$-C(0)-alquilo $C_{1-5}$, $R_{10}$-alquil $C_{1-5}$ ($R_{11}$)N, carboxi-mono- o di- (alquil $C_{1-5}$) amino;

un arilo condensado seleccionado de benzociclobutanilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo o un heteroarilo condensado seleccionado de ciclopentenopiridinilo, ciclohexano piridinilo, ciclopentanopirimidinilo, ciclohexanopirimidinilo, ciclopentanopirazinilo, ciclohexanopirazinilo, ciclopentano piridazinilo, ciclohexanopiridazinilo, ciclopentanoquinolinilo, ciclohexanoquinolinilo, ciclopentanoisoquinolinilo, ciclohexano isoquinolinilo, ciclopentanoindolilo, ciclohexanoindolilo, ciclopentanobencimidazolilo, ciclohexanobencimidazolilo, ciclo pentanobenzoxazolilo, ciclohexanobenzoxazolilo, ciclopentano imidazolilo, 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, piridazinilos, pirrolilos, imidazolilos, pirazolilos, tienilos, furilos, isoxazolilos, isotiazolilos, alquilo $C_{1-6}$ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, nitrilo, alquiloxi

$C_{1-3}$, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi o heterociclicoxi, 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 anteriormente en este párrafo, $NH_2C(0)$, mono- o di- (alquil $C_{1-3}$)aminocarbonilo, alquil $C_{1-4}$-OC (0), alquil $C_{1-5}$-C(0)-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(0)-alquilo $C_{1-5}$ o $R_{15}$-alquil $C_{1-5}$ ($R_{16}$)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 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, independientemente, por 0, S, CHOH, >C=0, >C=S o NH;

ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, ciclo heptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo o biciclo heptenilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo $C_{1-3}$;

alquil $C_{1-4}$,-fenil-C(0)-alquilo $C_{1-4}$, alquil $C_{1-4}$-C(0)-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 de los cuales está 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 $C_{1-3}$) amino, opcionalmente sustituido con $R_{19}$;

$R_{20}C(0)N(R_{21})$-, $R_{22}0$- o $R_{23}R_{24}NC(0)$-; $R_{26}(CH_2)_mC(0)N(R_{21})$- o $R_{26}C(0)$ $(CH_2)_mN$ ($R_{21}$) alquenilo $C_{2-6}$, sustituido con $R_{23}R_{24}NC(0)$-;

cadena de carbonos de alquinilo $C_{2-6}$, ramifícada o no ramificada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en

donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por 0, NH, $S(O)_m$, y en donde dicho grupo alquinilo 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 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 $C_{1-4}$) amino, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; o aroílo;

$R_6$ es un:

alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con $R_{26}$;

cada uno de $R_7$, $R_9$, $R_{10}$, $R_{12}$, $R_{13}$, $R_{14}$, $R_{15}$, $R_{17}$, $R_{19}$, $R_{25}$ y $R_{26}$ 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;

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:
hidrógeno o un alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente sustituido, de forma independiente, con oxo o $R_{25}$;

$R_{20}$ es, independientemente:

alquilo $C_{1-10}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo o piridinilo;

$R_{21}$ es, independientemente:
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 $C_{1-4}$ está opcionalmente interrumpido por uno o más de 0, N o S, estando también dicho alquilo $C_{1-4}$, 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;
o $R_{23}$ y $R_{24}$, considerados juntos, forman opcionalmente un anillo heterocíclico o de heteroarilo;
m es 0, 1 ó 2;
W es 0 o S y
sus derivados farmacéuticamente aceptables.

3.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

E es

$-CH_2$-1 -NH- u -0-;
W es 0;
y

G es:

fenilo, naftilo, benzociclobutanilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo, benzociclo heptenilo, indanilo, indenilo; piridinilo, piridonilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinoilo, isoquinolinilo, tetra hidroisoquinoilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benztiazolilo, benzooxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzpirazolilo, dihidrobenzofuranilo, dibenzo furanilo, dihidrobenzotiofenilo, benzooxazolonilo, -benzo(1,4] oxazin-3-onilo, benzodioxolilo, benzo[1,3]dioxol-2-onilo, benzo furan-3-onilo, tetrahidrobenzopiranilo, indolilo, 2,3-dihidro -1H-indolilo, indolinilo, indolonilo, indolinonilo, ftalimi

dilo; oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro tiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tetrame tileno-sulfonilo, tetrametileno-sulfoxidilo, oxazolinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo,tiazolinilo, imidazolinilo, tetrahidropiridinilo, homopiperidinilo, pirrolinilo, tetrahidropirimidinilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, tiomorfolino, tiazolidinilo, dihidrooxazinilo, dihidrolopiranilo, oxocanilo, heptacanilo, tioxanilo o ditianilo; en donde G está opcionalmente sustituido con uno o más de $R_1$, $R_2$ o $R_3$.

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

E es -NH-;

G es fenilo, piridinilo, piridonilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzooxazolonilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzpirazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, 3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]oxazinilo, indanilo, indenilo, indolilo, indolinilo, indolonilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo o indolinonilo, en donde G está sustituido con uno o más de $R_1$, $R_2$ o $R_3$;

Ar es:

naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahídronaftilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indanilo, indenilo o indolilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos $R_4$ o $R_5$;

X es:

fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, dihidropiridinonilo,

maleimidilo, dihidiomaleimidilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo; estando cada uno opcionalmente sustituido, de lanera independiente, con uno a tres alquilos $C_{1-3}$, alcoxis $C_{1-4}$, hidroxis, nitrilos, aminos, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminos, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$-amino)carbonilos, $NH_2C(0)$, alquil $C_{1-6}$-$S(0)_m$ o halógenos;

Y es:

un enlace o
una cadena de carbonos C~,, saturada o insaturada, en donde uno o más de los átomos de C está opcionalmente reemplazado por 0, N o $S(O)_m$, y en donde Y está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, nitrilo, fenilo o uno o más alquilos $C_{1-4}$, opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

Z es:

fenilo, heteroarilo seleccionado (lb piridinilo, piperazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, furanilo, tienilo y piranilo, heterociclo seleccionado de 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo, tetrahidropirimidonilo, pentametileno-sulfidilo, pentametileno~sulfoxidilo, pentametileno-sulfonilo, tetrametileno-sulfidilo, tetrametileno-sulfoxidilo, tetrametileno-sulfonilcotetrahidropiranilo, tetra hidrofuranilo, 1,3-dioxolanonilo, 1,3-dioxanonilo, 1,4--dioxanilo, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-sulfoxidilo, piperidinilo, piperidinonilo, dihidrotiazolilo, dihidrotiazolilo-sulfoxidilo, pirrolidinilo y dioxolanilo, que están opcionalmente sustituidos con uno a tres nitrilos, alquilos $C_{1-3}$, alcoxis $C_{1-3}$, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminos, $CONH_2$ u OH; o Z está opcionalmente sustituido con fenilo, heterociclo o heteroarilo según se describen aquí antes en este párrafo, cada

uno, a su vez, eStá opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo $C_{1-3}$, o alcoxi $C_{1-3}$;
o Z es nitrilo, nitrilo-alquilo $C_{1-3}$, alquil $C_{1-6}$-$S(O)_m$, halógeno, hidroxi, alquilo $C_{1-3}$, acil $C_{1-}$3-amino, alcoxi $C_{1-4}$, amino, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminocarbonilo o amino mono- o di-sustituido con amino-alquilo $C_{1-6}$, o alcoxi $C_{1-3}$,-alquilo $C_{1-3}$;

cada $R_1$ es, independientemente:

alquilo $C_{1-6}$, ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, en donde uno o más átomos de C están opcionalmente reemplazados por 0, N o $S(O)_m$ y en donde dicho alquilo $C_{1-6}$, está opcionalmente sustituido con uno a tres cicloalquilos $C_{3-6}$, oxos, fenilos, dioxolanilos, pirrolidinilos, 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, hidroxi, nitrilo y alcoxi $C_{1-3}$, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
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, nitrilo, hidroxi-alquilo $C_{1-3}$ o fenilo; o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno de anillo están reemplazados, independientemente, por 0, S, CHOH, >C=0, >C=S o NH;
oxo;
cadena de carbonos de alquinilo $C_{3-6}$, ramificada o no ramificada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por 0, NH o $S(O)_m$, y en donde dicho grupo alquinilo está opcionalmente sustituido, de manera

independiente, con uno a dos grupos oxo, hidroxi, pirrolidinilo, pirrolilo, tetrahidropiranilo, alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, nitrilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo, un mono- o di- (alquil $C_{1-3}$) amino, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

o

sililo que contiene tres grupos alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenados;

$R_2$ es, independientemente:

un alquilo $C_{1-5}$ ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halbgenado, acetilo, aroílo, alcoxi $C_{1-4}$ ramificado o no ramificado, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, metoxicarbonilo, alquil $C_{1-2}$-$S(O)_m$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, o fenilsulfonilo;

alcoxi $C_{1-3}$, hidroxi, nitrilo, nitro, halógeno;

o amino-$S(O)_m$-, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con alquilo $C_{1-3}$, o aril-alquilo $C_{0-3}$, o amino, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con alquilo $C_{1-3}$, aril-alquilo $C_{0-3}$, acilo $C_{1-3}$, alquil $C_{1-4}$-$S(O)_m$- o aril-alquil $C_{0-3}$-$S(O)_m$-, cada uno de los alquilo y arilo antes mencionados en este subpárrafo está opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a dos alquilo $C_{1-6}$ o alcoxi $C_{1-3}$;

$R_3$ es, independientemente:

fenilo, morfolino, piridinílo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, [1,3,4]oxadiazol, pirazolilo, cada uno está opcionalmente sustituido con uno a

tres fenilos, naftilos, heterociclos o heteroarilos tal como se han descrito aquí antes en este párrafo, alquilo $C_{1-6}$, 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, oxo, hidroxi, nitrilo, alcoxi $C_{1-3}$, opcionalmente parcial o total,nente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi o heterociclicoxi, en donde el resto heteroarilo o heterociclico 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 hetericiclico es como se ha descrito aquí antes en este párrafo, $NH_2C(0)$, un mono- o di-(alquil $C_{1-3}$) -aminocarbonilo, alquil $C_{1-5}$-C(0)-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-$S(0)_2$, $R_7$-alquilo $C_{1-5}$, $R_8$-alcoxi $C_{1-5}$, $R_9$-C (0)-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 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 $R_{19}$;

$R_{20}C(0)N(R_{21})$-, $R_{22}O$-; $R_{23}R_{24}NC(0)$-; $R_{26}CH_2C(0)N(R_{21})$-, $R_{23}R_{24}NC(0)$ -alcoxi $C_{1-2}$-, o $R_{26}C(0)$ $CH_2N(R_{21})$-;

alquenilo $C_{2-4}$ sustituido con $R_{23}R_{24}NC(0)$-; o

cadena de carbonos de alquinilo $C_{2-4}$, ramificada o no ramificada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en donde uno de los grupos metileno está opcionalmente reemplazado por 0 y está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, pirrolidinilo, pirrolilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo,

tetrazolilo o uno o más alquilos $C_{1-4}$, opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno;
acilo $C_{1-3}$; y
$R_{23}$ y $R_{24}$, considerados juntos, forman opcionalmente un anillo de imidazolilo, píperidinilo, morfolino, pinerazinilo o piridinilo.

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

G es

fenilo, piridinilo, piridonilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, benzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, benzooxazolilo, indanilo, indolilo, indolinilo, indolonilo o indolinonilo, en donde G está opcionalmente sustituido con uno o más de $R_1$, $R_2$ o R3;

Ar es naftilo;

X es

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, nitrilos, aminos, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$) aminos, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$-amino)-carbonilos, $NH_2C(0)$, alquil $C_{1-6}$-$S(0)_m$ o halógenos;

Y es:

un enlace o
una cadena de carbonos $C_{1-4}$, saturada o insaturada, en donde uno o más de los átomos de C está opcionalmente reemplazado por 0,

N o S, y en donde Y está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con nitrilo u oxo;

Z es:

fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotiazolilo-sulfóxido, piranilo, pirrolidinilo, fenilpiperazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, 2-oxa-5-aza-biciclo-[2.2.1]heptanilo, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-sulfoxidilo, piperidinilo, piperidinonilo, piperazinilo o tetrahidropirimidonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a dos alquilo $C_{1-2}$ o alcoxi $C_{1-2}$; o

Z es hidroxi, alquilo $C_{1-3}$, alcoxi $C_{1-3}$, acil $C_{1-3}$,-amino, alquil $C_{1-3}$,-sulfonilo, nitrilo-alquilo $C_{1-3}$, o amino mono- o di-sustituido con alcoxi $C_{1-3}$,-alquilo $C_{1-3}$;

cada $R_1$ es, independientemente:

alquilo $C_{1-5}$, ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, en donde uno o más átomos de C están opcionalmente reemplazados por 0, N o $S(O)_m$ y en donde dicho alquilo $C_{1-5}$ está opcionalmente sutituido con oxo, dioxolanilo, pirrolidinilo, furilo o fenilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos, alquilo $C_{1-3}$, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, hidroxi, nitrilo y alcoxi $C_{1-3}$, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
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, nitrilo, hidroxi-alquilo $C_{1-3}$ o fenilo; y un análogo de ciclopropilo, ciclobutilo,

ciclopentanilo, ciclohexanilo, biciclopentanilo o biciclo hexanilo, en donde un grupo metileno del anillo está reemplazado por 0;

oxo;

alquinilo $C_{2-4}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, en donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por 0, y está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, hidroxi, pirrolidinilo, pirrolilo, tetrahidropiranilo, alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, nitrilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, niridinilo, tetrazolilo o mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)-amino, opcionalmentle sustituido con uno o más átomos de halógeno;

o

sililo que contiene tres grupos alquilo $C_{1-2}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenados;

cada $R_2$ es, independientemente:

un alquilo $C_{1-2}$ opcionalmente parcial o totalmente halogenado, alcoxi $C_{1-3}$ opcionalmente parcial o totalmente halogenado, bromo, cloro, flúor, metoxicarbonilo, metilsulfonilo opcionalmente parcial o totalmente halogenado, o fenilsulfonilo; o $R_2$, es mono- o di-acil $C_{1-3}$amino, amino-$S(O)_m$- o $S(O)_m$amino, en donde el átomo de N está mono- o di-sustituido con alquilo $C_{1-3}$ o fenilo, nitrílo, nitro o amino;

cada $R_3$ es, independientemente:

fenilo, morfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, 2,5-pirrolidin-dionilo, imidazolilo, [1,3,4]oxadiazol, pirazolilo, cada uno de los antes mencionados está opcionalmente sustituido con uno a tres alquilo $C_{1-3}$ que están opcionalmente parcial o totalmente halogenados, halógeno, oxo,

hidroxi, nitrilo y alcoxi $C_{1-3}$ opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
alquilo $C_{1-3}$ o alcoxi $C_{1-3}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado u opcionalmente sustituido con $R_{17}$;
$OR_{18}$ o alquilo $C_{1-3}$, opcionalmente sustituido con $OR_{18}$;
amino o mono- o di- (alquil $C_{1-3}$)amino, opcionalmente sustituido con $R_{19}$;
$R_{20}C(0)N(R_{21})-$, $R_{22}O-$; $R_{23}R24NC(O)-$; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$, $NH_2C(O)$ metoxi o $R_{26}C(0)CH_2N(R_{21})-$;
alquenilo $C_{2-4}$ sustituido con $R_{23}R_{24}NC(0)-$;
alquinilo $C_{2-4}$ sustituido con pirrolidinilo o pirrolilo;
acilo $C_{1-3}$ y
$R_{23}$ y $R_{24}$, considerados juntos, forman opcionalmente morfolino.

6.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde G es fenilo, piridinilo, piridonilo, 2-naftilo, quinalinilo, isoquinolinilo, dihidrobenzofuranilo, indanilo, S-indolilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-ilo, benzooxazolilo, 2,3-dihidrobenzooxazol-7-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, indolinilo, indolonilo o indolinonilo, en donde G está opcionalmente sustituido con uno o más de $R_1$, $R_2$ o $R_3$;

Ar es 1-naftilo;

X es:

fenilo, imidazolilo, pitidinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo o piraziniloj

Y es:

un enlace o
$-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-C(0)-$, $-0-$, $-S-$, $-NH-CH_2CH_2CH_2-$, $-N(CH_3)-$, $CH_2(CN)CH_2-NH-CH_2$ o $-NF-$;

Z es

morfolino, dioxolanilo, tetrahidrofuranilo, piridinilo, 2-oxa -5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo, alcoxi $C_{1-3}$fenilpiperazinilo, hidroxi, alquilo $C_{1-3}$, N,N-dialcoxi $C_{1-3}$-alquil $C_{1-3}$-amino, acil $C_{1-3}$-amino, alquil $C_{1-3}$-sulfonilo o nitrilo-alquilo $C_{1-3}$;

cada $R_1$ es, independientemente:

alquilo $C_{1-5}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, en donde uno o más átomos de C están opcionalmente reemplazados, de manera independiente, por 0 o N y en donde dicho alquilo $C_{1-5}$ está opcionalmente sutituido con oxo, dioxolanilo, pirrolidinilo, furilo o fenilo, opcionalmente sustituido con alcoxi $C_{1-3}$;
ciclopropilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo y biciclopentanilo, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos metilo opcionalmente parcial o totalmente halogenados, nitrilo, hidroximetilo o fenilo; ó 2-tetrahidrofuranilo sustituido con metilo; o
trimetilsililo;
hidroxi o tetrahidropiran-2-iloxi sustituido con propinilo;

$R_2$ es

un mono- o di-acil $C_{1-3}$-amino, amino-$S(O)_m$- o $S(O)_m$amino, en donde el átomo de N está mono- o di-sustituido con alquilo $C_{1-3}$ o fenilo, bromo, cloro, flúor, nitrilo, ni-tro, amino, metilsulfonilo opcionalmente parcial o totalmente halogenado o fenilsulfonilo;

cada $R_3$ es, independientemente:

fenilo, morfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, 2,5- pirrolidin-dionilo, imidazolilo, [1,3,4] oxadiazol o

pirazolilo, cada uno está opcionalmente sustituido 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 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 sustituido con $R_{19}$;
$CH_3C(0)NH-$, $R_{22}O-$; $R_{23},R_{24}NC(0)-$; $R_{26}CH_2C(0)N(R_{21})-$, $NH_2C(0)$-metoxi o $R_{26}C(0)$ $CH_2N(R_{21})-$;
alquenilo $C_{2-4}$ sustituido con $R_{23}R_{24}NC(0)-$; o
alquinilo $C_{2-4}$ sustituido con pirrolidinilo o pirrolilo;
acilo $C_{1-2}$; y
$R_{23}$ y $R_{24}$ son H, o $R_{23}$ y $R_{24}$, considerados juntos, forman opcionalmente morfolino; y
$R_{26}$ es morfolino.

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

G es

fenilo, piridinilo, 5-indolilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]oxazin-8-ilo, benzooxazolilo, 2,3-dihídrobenzooxazol-7--ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo ó 2-naftilo, en donde G está opcionalmente sustituido con uno o más de $R_1$, $R_2$ o $R_3$;

X es:

imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo;

Y es:

un enlace, $CH_2(CN)CH_2$-NH-$CH_2$, -$CH_2$-, -NH-$CH_2CH_2CH_2$- o -NH-;

Z es morfolin-4-ilo, dioxolan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, piridinilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, metoxifenilpiperazinilo, hidroxi, metilo, N,N-dimetoxietilamino, acetilamino, metilsulfonilo o cianoetilo;

cada $R_1$ es, independientemente:

terc-butilo, sec-butilo, terc-amilo, fenilo, tetrahidropiran-2-iloxipropinilo, hidroxipropinilo, trihalometilo, 2,2-dietilpropionilo o ciclohexanilo;

$R_2$ es cloro, nitro, amino, nitrilo, metilsulfonilamino, diacetilamino, fenilsulfonilamino, N,N-di (metilsulfonil) amino, metilsulfonilo o trihalometilsulfonilo;

$R_3$ es, independientemente:

metilo, alcoxi $C_{1-3}$, metoximetilo, hidroxipropilo, dimetilamino, alquil $C_{1-4}$-amino, $NH_2C(O)$metoxi, acetilo, pirrolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, morfolino o morfolinocarbonilo.

8.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde X es piridinilo.

9.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el piridinilo está fijado a Ar a través de la posición 3-piridinilo.

10. Un compuesto seleccionado de:

1-(3-ciano-fenil)-3-[4-6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)talen-1-il]urea

1-(3-fluro-fenil)-3-[4-6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-i-il]urea

1-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-3-[4(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

313
248

1-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

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

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

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

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

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

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

~~484~~
314

249

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

1-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

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

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

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

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

1-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmeti-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

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

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

1-(4-metoxi-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin -3-il)naftalen-1-il]urea

1-(2-fluoro-5nitro-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

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

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

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

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

éster etílico de ácido 4-{3-[4-(6-morfolin-4-ílmetil -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

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

éster dimetílico de ácido 5-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil- piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-isoftálico

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

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-il-metil-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

1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-píridin-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

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) aftalen-1-il]urea

N-(2,5-dietoxi-4-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-benzamida

1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-i1)naftalen-1-il]-3-3- (3--fenoxi-fenil)urea

1-(5-etanosulfonil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil -piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

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

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

1-(3-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmeti-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

1-(2,4-dimetoxi-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

1-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin -3-il)naftalen-1-il]urea

1-(4-cloro-2-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin--3-il)naftalen-1-il]urea

1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin -3-il)naftalen-1-il]urea

1-(3,5-dimetoxi-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-trifluorometoxi-fenil)urea

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-fenoxi-fenil)urea

1-(2-metoxi-5-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin -3-il)naftalen-1-il]urea

1(5-cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4ilmetil-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

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

318

253

1-(3-metil-naftalen-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridín--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-piridín--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-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

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-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-(6-morfolin-4-ilmetil--piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

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

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-propilamino) 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-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-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

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-
-trifluorometoxi-fenil)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
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-(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-morfo-
lin-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.

11. Un compuesto seleccionado de:

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-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-butyl-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2-metil-3-oxo-
piperazin-1-ilmetil)-Piridin-3-ill-naftalen-1-il}urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(1-oxo-114-tiomorfo-
lin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-tiomorfolin-4-ilme-
til-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-{4-[6-(1-oxo-114-tiomorfo-
lin-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

1-[4-(4-{[bis-(2-ciano-etil)-aminol-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

1-(2-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-3-{4-[2-(4-Oxo-piperidin-1-ilmetil)pirimidin-5-il]-naftalen-1-il}urea

1-(2-metoxi-5-trimetilsilanil-fenil)-3-{4-[4-(tetrahidropiran-4-ilamino)-fenil]-naftalen-1-il}urea

1-(3-metoxi-naftalen-2-il)-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-piperidin-1-il)-naftalen-1-il]urea

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-piperidin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea.

1-(3-terc-butil-fenil)-3-[4-(3-piridin-3-il-propoxi)naftalen--1-il]urea

1-(3-terc-butil-fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)naftalen-1-il]urea

1-(4-metoxi-bifenil-3-il)-3-{4-[4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-imidazol-1-il]naftalen-1-il}urea

1-(4-metil-bifenil-3-il)-3-{4-[4-(2-piridin-4-il-etil)-piperazin-1-il]naftalen-1-il}urea

1-(4-terc-butil-bifenil-2-il)-3-[4-(piridin-4-ilmetoxi)naftalen-1-il]urea

1-(4-terc-butil-bifenil-2-il)-3-{4-[2-(1-oxo-114-tiomorfolin--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-metoxi-3-propil-fenil)-3-{4-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]lnaftalen-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-ilmetil-fenil)naftalen-1-il]urea

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

1-(5-terc-butil-2-metoxi-piridin-3-il)-3-{4-[6-(4-oxo-piperidin-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-morfolili- 4 -ilmetil-fenil)naftalen-1-il]urea

1-(5-terc-butil-2-fenoxi-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

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

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

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

322

257

1-(7-terc-butil-2,4-dimetil-benzooxazol-5-il)-3-[4-(6-morfo lin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

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-ilsulfanil)-fenil]naftalen-1-il}urea

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

1-[3-terc-butil-5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-3-[4- (5--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--[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

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

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

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

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

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

1-[5-terc-butil-3-(2-dietilamino-etoxi)-2-metoxi-fenil]-3-{4--[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]naftalen-1-il}urea

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-(tiomorfolin-4-ilamino)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea

1-{5-terc-butil-2-metoxi-3-[2-(1-metil-piperidin-1-iloxi)--etil)-fenil}-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)naftalen-1--il]urea

2-(4-terc-butil-2-{3-[4-(S-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2--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-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-acrilamida

3-{3-terc-butil-5-[3-(4-{4-[2-(1-oxo-114-tiazolidin-3-il)--etil]-fenil}naftalen-1-il)-ureido]-fenil}-N,N-dimetil-propionamida

3-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureido]-naftalen-1--il}-benzamida

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)-piridin-2-il]naftalen-1-il}-ureido)-fenil]-2-morfolin-4-il-acetamida

N-[4-terc-butil-2-(3-{4-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxí)-fenil]naftalen-1-il}-ureido)-fenil]-acetamida y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

12. 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-ilmetil-piridin--3-il)naftalen-1-il]urea;

1-(3-terc-butil-fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)naf-talen-1-il]urea;

1-(3-terc-butil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-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;

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;

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-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-il-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-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;

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)-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;

1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil--fenil)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-fenil)-3-{4-[6-(3-metoxi-propilamino)-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-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-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-illurea;

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-[2-metoxi-5-(1-metil-ciclopropil)-fenil]-3-[4-(2-morfolin--4-ilmetil-pirimidin-5-il)naftalen-1-il]urea;

1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-il]-3-(3-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-fenill-3-[4-(4-tiomorfolin-4-ilmetil-fenil)naftalen-1-il]urea;

1-[5-(1,1-dimetil-propil)-2-metoxi-fenill-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;

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-piridin-4-ilmetil-piridin-2-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;

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;

2-[4-terc-butil-2-(3-{4-[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-piridin-3-ill-naftalen-1-il}-ureído)-fenoxil-acetamida;

3-{4-[3-(S-terc-butil-2-metoxi~fenil)-ureidol-naftalen-1-il}-benzamida;

4-terc-butil-2-{3-[4-(2-cloro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-naftalen-1-il]-ureido}-benzamida;

y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

13. Un compuesto seleccionado de:

1-(2-terc-butil-5-metil-piridin-4-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;

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-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;
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)-metil-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-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-(1,1-dimetil-propil)-2-metoxi-fenill-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;
1-5-terc-butil-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(3-hidroxi-propil)-fenil]-3-{4-(6-morfolin-4-il-metil-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;
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.

14.- Un compuesto seleccionado de:

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 -il-metil)fenil)naftalen-I-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--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-i1)-2H-pirazol-3-il]-3 -[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

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-p-tolil-2H-pirazol -3-il]-3-[4-(S-(morfolin -4-il-metil)piridin-2-il)naftalen-I-il]urea;

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

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

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

1- [5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-i1)-2H-pirazol-3-il]-3--[4-(4-(morfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]urea;

1- [5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-i1)-2H-pirazol-3-i1]-3-[4-(6-(4-hidroxibutilamino)-piridin-3-il-)naftalen-1-i1]-urea;

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

1- [5-terc-butil-2-(G-metil-piridin-3-i1) -2H-pirazol-3-il]-3--[4-(4-(3-hidroxipiperidin-1-il-metil)fenil) naftalen-1-il]-urea;

1- [5-terc~butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(4-hidroximorfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]-urea;

1- [5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-i1]-3-[4-(3-(morfolin-4-il-metil)ciclohexenil)-naftalen-1-il]-urea;

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

1- [5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il] -3-[4-(4-(N,N-di-(2-metoxietil)aminometil)fenil)naftalen-1-il] urea;

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

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

1- [5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4- (4- (N,N-di- (2-cianoetil) aminometil) fenil) naftalen-1-il]-urea;

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

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

1- [5-terc-butil-2-(G-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(3-carboxamidopiperidin-1-il-metil)fenil)naftalen-1-il] urea;

1- [5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il] -3-[4(4-(2-metil-3-oxo-piperazin-1-il-metil)fenil)naftalen-1- il] urea;

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

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

1- [3-terc-butil-1'H- [1,4']bipirazol-5-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

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

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

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

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

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

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

1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il] -3-[4-(6-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]hept-5-il-metil)piridin-3-il) naftalen-1-il]urea;

1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il] -3--[4- (4- (N- (2-cianoetil) -N- (piridin-3-il-metil) aminometil) -fenil)naftalen-1-il]urea;

1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3- [4 -(4-(N-(2- cianoetil)-N-(tetrahidrofuran- 2- il - metil) aminometil)fenil) naftalen-1-il]urea;

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

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

1-[3-terc-butil-1'-metil-1'H-[1,4']bipirazol-5-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)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-tetrahidrotiopiran-4-il-amino)piridin-3-il) naftalen-1-il]urea;

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

1- [5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3

[4- (5- (tetrahidrotiopiran-4-il-amino)pirazin-2-il) naftalen -1-il]urea;

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

1- [3-terc-butil-1'-(3-metilsulfanilpropil)-1'H- [1, 4']bipirazol-5-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen--1-il]urea;

1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(1-oxo-tiomorfolin -4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3--[4-(6-(tetrahidropiran-4-il-amino)piridin-3-il) naftalen -1-il] urea;

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

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

1-[3-terc-butil-1'-metil-1'H-[1,4']bipirazol -5- il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]urea;

1-[5-terc-butil-2-
p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(1-oxo-te-trahidrotiopiran -4-il-amino) piridin- 3 - il) naftalen- 1 - il] urea;

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

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

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

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il] -3- [4- (6- (1-oxo-tiomorfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3--[4-(2-(morfolin-4-il-metil)pirimidin-5-il)naftalen-1-il]-urea;

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-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-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;

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)-metil-aminol-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 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) -fenill -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;

1- [5-terc-butil-2- (morfolina-4-carbonil) -fenill -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;

1-(3-metil-naftalen-2-il)-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;

1- [5-terc-butil-3- (2,3-dihidroxi-propil) -2-hidroxi-fenil] -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;

1-{5-terc-butil-2-metil-3- [3- (tetrahidro-piran-2-iloxi)prop-1-inil] -fenil}-3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il]urea;

1- (2-metoxi-5-trifluorometil-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1- [5- (2,2-dimetil-propionil) -2-metil-fenill -3- [4- (6-morfolin -4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-[5-terc-butil-3-(3-hidroxi-prop-1-inil)-2-metil-fenil]-3--[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-[5-terc-butil-2-(3-hidroxi- prop-1-inil)-fenill-3-[4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-[5-terc-butil-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-2-metoxi-fenil] -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il]urea;

1-[5-terc-butil-3-(2,3-dihidroxi-propil)-2-metoxi-fenill-3-[4-(6-morfolin -4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-(5-terc-butoxi-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-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1- [5 -terc-butil-3- (2-dietilamino-etil) -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-[1,3]dioxolan- 2-il-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;

1- (5-terc-butil-2-dimetilamino-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-il

metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-(5-terc-butil-2-propoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-hidroximetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea;

1-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-(2,4-dimetoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-(5-terac-butil-2-metoxi-3-nitro-fenil)-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-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

N-acetil-N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-acetamida;

1-(6-terc-butil-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-(5-terc-butil-2-etoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-(5-terc-butil-2-isopropoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-(5-terc-butil-2-imidazol-1-il-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetilpiridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-(5-terc-butil-3-etilamino-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolín-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

N-(S-terc-butil-2-metoxi-3-{3-E4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-ill-ureido}-fenil)-bis(metansulfon)amida;

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

1-(2-metanosulfinil-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-[4-(6-{[bis-(2-metoxi-etil)-aminol-metil}-piridin-3-il)--naftalen-1-il]-3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)urea;

N-[1-(5-{4-[3-(S-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureidol-naftalen-1-il}-piridin-2-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-acetamida;

1-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-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)-propionamida;

1-(5-terc-butil-2-metil-benzooxazol-7-il)-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-trifluorometanosulfonil-fenil)urea;

N- (5-terc-butil-2-metoxi-3-{3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-isobutiramida;

2- (4-terc-butil-2-{3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenoxi)-acetamida;

1- (5-terc-butil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-7-il) -3- [4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-(5-terc-butil-3-ciano-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-I-il]urea;

1-(5-terc-butil-benzooxazol-7-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

N- (5-terc-butil-2-metoxi-3- {3- [4- (6-morf olin-4-ilmetil -piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-bencenosulfonamida;

(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) -naftalen-1-il] -ureido}-fenil) -amida de ácido etanosulfónico;

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-metilsulfanil-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;

1- (5-terc-butil-2-metoxi-piridin-3-il) -3- (4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin--3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-amida de ácido 2,2,2--trifluoro-etanosulfónico;

N-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-ureidol-naftalen- 1-il}- pirazin-2-il)-metanosulfonamida;

1-[4-(6-{[bis-(2-ciano-etil)-aminol-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-(4-metil--piperazin-1-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,

1- (5-terc-butil-2-metoxi-fenil) -3- {4- [6- (2, 6-dimetil-piperidin-1-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;

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-metoxi-fenil)-3-[4-(6-{[(2-ciano-etil)- (tetrahidro-furan-2-ilmetil) -aminol -metil} -piridin-3-il) naftalen-1-]urea;

1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2-metoximetil-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-ill-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;

1- (5-terc-butil~2-metoxi-fenil) -3- {4- [6- (1-oxo-114-tiomorfolin-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-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(3-oxo-piperazin-1--ilmetil)-piridin-3-ill-naftalen-1-il}-urea;

1- (5 -terc-butil-2-metoxi-fenil) -3- (4-{6- [(tetrahidro-furan-3-ilamino)-metill-piridin-3-il}-naftalen-1-il]-urea;

1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-{[(2-ciano-etil)-piridin -3-ilmetil-aminol-metil}-piridin-3-il)-naftalen-1-il] urea;

1- (5-terc-butil-2-metoxi-fenil) -3-{4- [6- (2-oxa- 5 -aza-biciclo[2.2.1]hept- 5 -ilmetil) -piridin-3-il] -naftalen-1-il}-urea; 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2,6-dimetil-morfolin- 4-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;

1- (5-terc-butil-2-metoxi-fenil) -3- (4-{6- [4- (3-metoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetill-piridin-3-il}-naftalen-1-il)-urea;

1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[G~(morfolina-4-carbonil)-piridin-3-ill-naftalen-1-il}-urea;

1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(5-morfolin-4-ilmetil-pirazin-2-il)-naftalen-1-il]-urea;

1- (6-terc-butil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [1, 4] oxazin-8-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;

N- (S- {4- [3- (5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureido] -naftalen-1-il}-piridin-2-il)-acetamida;

N- (5-terc-butil-2-metoxi-3-{3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-N-metil-acetamida;

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 -acetamida;

1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(piridin-3-iloxi)-piridin-3-il-naftalen-1-il}-urea;

Ester 3-terc-butil-fenilico de ácído [4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-carbámico;

N- (5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-metanosulfonamida y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

15:- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2.

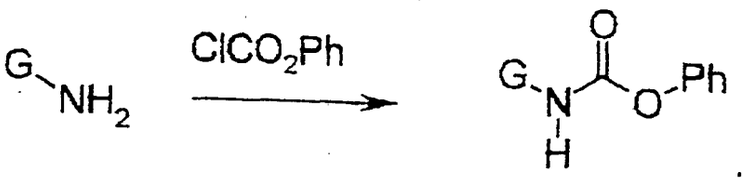
16.- Un método para tratar una enfermedad mediada por citoquinas, que comprende administrar a un paciente que necesita un tratamiento de este tipo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2.

17.- El método de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la enfermedad mediada por citoquínas 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.

18.- 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 2.

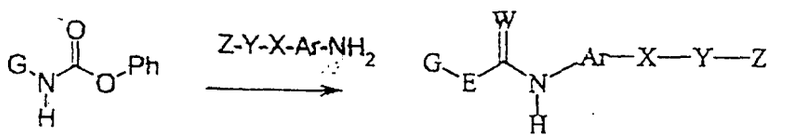
19. Un método de preparar un compuesto de la fórmula (III) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

a) hacer reaccionar una arilamina con cloroformiato de fenilo en un disolvente halogenado adecuado con una base adecuada a 0 - 85°C durante aproximadamente 2 - 24 horas:



;

b) aislar y, subsiguientemente, 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 compuestos de la fórmula (III):



(III);

en donde E es N-H, W es O, y G, Ar, X, Y y Z son como se definen en la reivindicación 1.

COLO 07612-801-018-8
ID-142

**RESUMEN**

Se describen nuevos compuestos aromáticos que son útiles en composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades o estados patológicos que implican inflamación tales como enfermedades inflamatorias crónicas. También se describen procedimientos para preparar tales compuestos.

07612
0569

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª Nº 72-35
BOGOTA, D. - COLOMBIA

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

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

# REPRESENTACION Y PODER

# REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

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

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

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

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

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

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

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

in/en Ridgefield, Connecticut USA

Signature Dr. Robert P. Raymond
Chief Patent Counsel
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.

Firma

96912
ANA MARIA SALVETTI
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ITALIANO - ESPAÑOL
RES. No. 158 MINJUSTICIA

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

05 SET 2000

© CAVELIER ABOGADOS


9/087

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los 29 días del mes de AGOSTO de 19 96

ante mí, Notario Público de Connecticut, EE.UU.

compareció(eron) personalmente Dr. Robert P. Raymond

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

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

Notario Público — Notary Public

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 29 day of August 19 96

before me, a Notary Public of Connecticut, USA

personally appeared Dr. Robert P. Raymond

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

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

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy, 29 de Agosto de 19 96

compareció(eron) ante mí
Dr. Robert P. Raymond

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

denominada BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:*

ESCRITURA DE LA SOCIEDAD, ESTATUTOS Y VARIOS RESOLUCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA , BIL-071 de fecha 29 de noviembre de 1984.

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

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

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

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

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

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

05 SET 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

Ciudad Ridgefield

Estado Connecticut, EE.UU.

Hoy 29 Agosto de 19 96

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 29 day of August 19 96

appeared before me

Dr. Robert P. Raymond

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

named BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.

I Certify:

1. That I have seen the following documents:*

Corporate Charter, By-Laws and various, board resolutions, BIL-071 dated November 29, 1984.

2. That the above documents duly prove the following:

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

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

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

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

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

City Ridgefield

State Connecticut, USA

This 29th day of August 19 96

Notario Público — Notary Public

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

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen.

* Documents muts be identified with date and origin.

STATE OF CONNECTICUT
COUNTY OF FAIRFIELD } ss. RIDGEFIELD

1854
342
277

I, Barbara Serfilippi, Clerk of the Town of Ridgefield

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

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

29th day of August 19 96.

96912
ANA MARIA SALVETTI
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ITALIANO - ESPAÑOL
RES. No. 158 MINJUSTICIA

Barbara Serfilippi
Town Clerk

ADKINS FORM 223

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

STATE OF CONNECTICUT
OFFICE OF THE SECRETARY OF THE STATE

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

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

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

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

Miles S. Rapoport
Secretary of the State

COMO NOTARIO SEPTIMO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, D.C. CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
06 SET 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

96912.
ANA MARIA SALVETTI
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ITALIANO - ESPAÑOL
RES. No 158 MINJUSTICIA

343
778

# CONSULADO DE COLOMBIA

535 Boylston Street 11th Floor Boston, MA 02116 Tel: (617)536-6222 Fax: (617)536-9372

No 1156

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

CERTIFICA:

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

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

El Cónsul no asume responsabilidad por el contenido del documento.

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

**Pagado Impuesto de Timbre US$56.oo**

LUIS FERNANDO LEMAITRE
VICECONSUL

CONSULADO DE COLOMBIA BOSTON

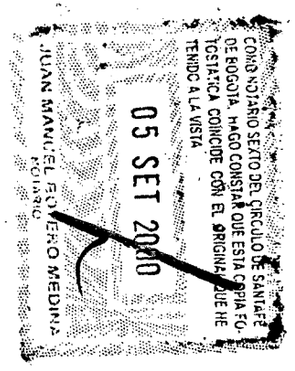
96912

ANA MARIA SALVETTI
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ITALIANO - ESPAÑOL
RES. No. 1 S.J. JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

05 SET 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO




MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

2625 19

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO PRESENTADO LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 SET 25 A 11:45

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO PRESENTADO LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 SET 25 A 11:46

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

~~156~~
344

279

## CERTIFICACION NOTARIAL Y AUTENTICACION CONSULAR

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

1.1. Que la compañía está legalmente constituída y actualmente existente.

1.2. Su domicilio.

1.3. Que el propósito del poder está incluído en el objeto social de la compañía.

1.4. Que el poderdante está autorizado para dar el poder en nombre de la compañía.

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

2.1. Respecto a los puntos 1.1, 1.2 y 1.3 sugerimos referirse a los artículos de constitución con fecha y lugar de otorgamiento; y

2.2. Para el punto 1.4 sugerimos mencionar la resolución de la Junta Directiva o los estatutos, según los cuales la persona que otorga el poder está autorizada para ello.

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

## NOTARIAL CERTIFICATION AND CONSULAR AUTENTIFICATION

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

1.1. That the company is legally constituted and presently existent.

1.2. Its place of business.

1.3. That the purpose of the Power-of-Attorney is included in the activities of the company.

1.4. That the grantor is empowered to give the Power of Attorney in the name of the company he represents.

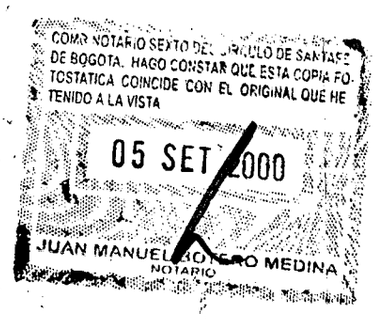
2. The documents which the Notary Public had before him to prove the above points must be listed by him in the Notarial Certificate with dated and origin:

2.1. In connection with points 1.1., 1.2. and 1.3 we suggest referring to the articles of incorporation with date and place of execution.

2.2. For point 1.4 we suggest to mention the resolution of the Board of Directors and/or the by-laws whereby the person who grants the Power of Attorney has been authorized to give it.

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

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



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

---

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

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

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

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

EL NOTARIO SETENTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A VISTA.
05 SET 2000
JUAN MANUEL GUTIERREZ MEDINA
NOTARIO

---

ESTADO DE CONNECTICUT

CONDADO DE FAIRFIELD, ss. RIDGEFIELD

Yo, Barbara Serfilippi, Escribano de la Población de

198
346

281

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

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

---

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

ESTADO DE CONNECTICUT

OFICINA DEL SECRETARIO DEL ESTADO

Yo, Miles S. Rapoport, Secretario del Estado de Connecticut, y guardián de su Sello, POR MEDIO DEL PRESENTE CERTIFICO que BARBARA SERFILIPPI fue debidamente elegida o nombrada para el cargo de ESCRIBANO DEL CONDADO para la población de RIDGEFIELD en el Condado de FAIRFIELD en dicho Estado, para el período que va del lo. de enero de 1996 al 5 de enero de 1998 y que sus actos oficiales en calidad de tal merecen completa fe y crédito dentro y fuera de la Corte. En testimonio de lo cual, he firmado y estampado el Gran Sello del Estado de Connecticut, en Hartford, el 30 de agosto de 1996. (Firma facsimilar), Miles S. Rapoport, Secretario del Estado. Adherido se encuentra sello de oblea del Estado de Connecticut. Sello seco del Consulado de Colombia en Boston,

CONSULADO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
05 SET 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

EE.UU.

---

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

---

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

Santa fe de Bogotá, 30 de septiembre de 1996.

COLO-7612-801-005-5

ams/~~59~~-60

ANA MARIA CALVETTI
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ITALIANO - ESPAÑOL
R.E.L. No. 128 S.I.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
LEGALIZACIONES
DOCUMENTO RECIBIDO PARA LAS FUNCIONES INDICADAS
2 6 3 9 8 1

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE
C.C.
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA) EN ESTA NOTARIA.
30 SET. 1996
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

NOTARIA SEXTA
PABLO EMILIO PAEZ BARRIOS
Notario Sexto Encargado

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

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
25 SET 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

# CAVELIER
ABOGADOS

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

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

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


348
283

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

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.

Poder conferido el: 29-08-96

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

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

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER
T.P.A. No. 832
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:

EMILIO FERRERO
T.P.A. Nº 31.929
C.C. No. 438.019 de Usaquén

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
05 SET 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

2e-780-2

Jc559 U.S. PTO
03/12/99

379

# PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

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

| Docket Number | 9/158PV | | Type a plus sign (+) inside this box | + |
|---|---|---|---|---|

Jc541 U.S. PTO
60/124148
03/12/99

| 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 02-2955<br>A duplicate copy of this request is enclosed for the convenience of the Assistant Commissioner. | | |

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: 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

380

3/5

Docket # 9/158PV

**ADDITIONAL INVENTORS (page 2 of 2)**

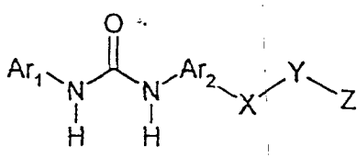
| INVENTORS(S)/APPLICANT(S) | | | |
|---|---|---|---|
| LAST NAME | FIRST NAME | MIDDLE INITIAL | RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY) |
| HICKEY | EUGENE | | Danbury, Connecticut |
| MOSS | NEIL | | Ridgefield, Connecticut |
| PROUDFOOT | JOHN | | Newtown, Connecticut |
| REGAN | JOHN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

60124448 082500

# Aromatic Heterocyclic Compounds as Anti-inflammatory Agents

## TECHNICAL FIELD OF THE INVENTION

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



(I)

wherein $Ar_1$, $Ar_2$, 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. 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, *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 TNFα) and IL-1β. A number of anti-cytokine therapies are currently in clinical trials. Efficacy has been demonstrated with a monoclonal antibody directed against TNFα in a number of autoimmune diseases (Heath, P., "CDP571: An Engineered Human IgG4 Anti-TNFα 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 TNFα and to membrane bound TNF.

A soluble TNFα receptor has been engineered that interacts with TNFα. The approach is similar to that described above for the monoclonal antibodies directed against TNFα; both agents bind to soluble TNFα, 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 TNFα 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 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 mellitis 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. The structural and metabolic damage found in Alzheimer disease is possibly due to a sustained elevation of IL-1 (Holden, *et al.*, 1995, *Med Hypootheses 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 disregulation of both IL-1 and TNF (Howells, 1995, *Oral Dis. 1*, 266).

Proinflammatory cytokines such as TNFα and IL-1β are also important mediators of septic shock and associated cardiopulmonary dysfunction, acute respiratory distress syndrome (ARDS) and multiple organ failure. TNFα 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 TNFα 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 TNFα 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 TNFα 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).

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).

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.

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, leukopherisis, granulocyte transfusion associated syndromes, and necrotizing entrerocolitis.

Rhinovirus triggers the production of various proinflammatory cytokines, predominantly IL-8, which results in symptomatic illnesses such as acute rhinitis (Winther *et al.*, 1998, *Am J Rhinol. 12*, 17).

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

The proinflammatory cytokine IL-6 has been implicated with the acute phase response. IL-6 is a growth factor in a number in oncological diseases including multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias (Treon, *et al.*, 1998, *Current Opinion in Hematology 5*: 42). It has also been shown to be an important mediator of inflammation within the central nervous system. Elevated levels of IL-6 are found in several neurological disorders including AIDS dememtia complex, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, CNS trauma and viral and bacterial meningitis (Gruol, *et al.*, 1997, *Molecular Neurobiology 15*: 307). IL-6 also plays a significant role in osteoporosis. In murine models it has been shown to effect bone resorption and to induce osteoclast activity (Ershler *et al.*, 1997, *Development and Comparative Immunol. 21*: 487). Marked cytokine differences, such as IL-6 levels, exist in vivo between osteoclasts of normal bone and bone from patients with Paget's disease (Mills, *et al.*, 1997, *Calcif Tissue Int. 61*, 16). A number of cytokines 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, *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.*, 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 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,

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 cytokines was observed indicating a role in this disease (Udomsangpetch *et al.*, 1997, *Am J Trop Med Hyg. 57*, 501). The importance of free radical species in the pathogenesis of various infectious diseases has been established. The nitric oxide synthesis pathway is activated in response to infection with certain viruses via the induction of proinflammatory cytokines such as IFN γ (Akaike, *et al.*, 1998, *Proc Soc Exp Biol Med. 217*, 64). Patients, chronically infected with hepatitis B virus (HBV) can develop cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Viral gene expression and replication in HBV transgenic mice can be suppressed by a post-transcriptional mechanism mediated by IFN γ, TNF and IL-2 (Chisari, *et al.*, 1995, *Springer Semin Immunopathol. 17*, 261). IFN γ can selectively inhibit cytokine induced bone resorption. It appears to do this via the intermediacy of nitric oxide (NO) which is an 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 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 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 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 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 atheroclerosis.

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 SUMMARYOF THE INVENTION

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

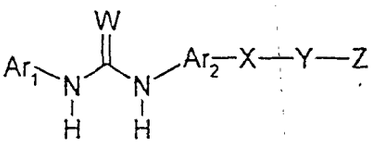
It is therefore an object of the invention to provide novel compounds which inhibit the release of inflammatory cytokines such as interleukin-1 and tumor necrosis factor.

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.

## DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The invention provides compounds of the formula(I):



(I)

wherein:

$Ar_1$ is selected from the group consisting of:

pyrrole, pyrrolidine, pyrazole, imidazole, oxazole, thiazole, furan and thiophene; wherein $Ar_1$ may be substituted by one or more $R_1$, $R_2$ or $R_3$;

$Ar_2$ is:

phenyl, naphthyl, quinoline, isoquinoline, tetrahydronaphthyl, tetrahydroquinoline, tetrahydroisoquinoline, benzimidazole, benzofuran, indanyl, indenyl and indole each being optionally substituted with zero to three $R_2$ groups;

X is:

a) a $C_{5-8}$ cycloalkyl or cycloalkenyl optionally substituted with 0-2 oxo groups or 0-3 $C_{1-4}$ branched or unbranched alkyl, $C_{1-4}$ alkoxy or $C_{1-4}$ alkylamino chains;

b) phenyl, furan, thiophene, pyrrole, imidazolyl, pyridine, pyrimidine, pyridinone, dihydropyridinone, maleimide, dihydromaleimide, piperdine, piperazine or pyrazine each being optionally independently substituted with 0-3 $C_{1-4}$ branched or unbranched alkyl, $C_{1-4}$alkoxy, hydroxy, cyano, mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino, $C_{1-6}$ alkyl-$S(O)_q$, or halogen;

Y is:

a bond or a $C_{1-4}$ 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 $C_{1-4}$ branched or unbranched alkyl which may be substituted by one or more halogen atoms;

Z is:

a) phenyl, pyridine, pyrimidine, pyridazine, imidazole, furan, thiophene, pyran, which are optionally substituted with one to three groups consisting of halogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{1-6}$ alkoxy, hydroxy, mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino, $C_{1-6}$ alkyl-$S(O)_m$ , COOH and phenylamino wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two groups consisting of halogen, $C_{1-6}$ alkyl and $C_{1-6}$ 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, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{1-6}$ alkoxy, hydroxy, mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino-$C_{1-3}$ alkyl, phenylamino-$C_{1-3}$ alkyl and $C_{1-3}$ alkoxy-$C_{1-3}$ alkyl;

c) $C_{1-6}$ alkoxy, secondary or tertiary amine wherein the amino nitrogen is covalently bonded to groups selected from the group consisting of $C_{1-3}$ alkyl, $C_{1-5}$ alkoxyalkyl, pyridinyl-$C_{1-3}$ alkyl, imidazolyl-$C_{1-3}$ alkyl, tetrahydrofuranyl-$C_{1-3}$ alkyl, phenylamino, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, $C_{1-6}$ alkoxy, hydroxy or mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino, $C_{1-6}$ alkyl-$S(O)_t$, and phenyl-$S(O)_t$, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, $C_{1-6}$ alkoxy, hydroxy or mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino;

$R_1$ is :

(a) $C_{3-10}$ 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, $C_{1-6}$ branched or unbranched alkyl which is optionally partially or fully halogenated, $C_{3-8}$ cycloalkyl, $C_{5-8}$ cycloalkenyl, hydroxy, cyano, $C_{1-3}$ alkyloxy which is optionally partially or fully halogenated, $NH_2C(O)$ and di($C_{1-3}$)alkylaminocarbonyl;

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

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

(d) a $C_{5-7}$ cycloalkenyl selected from the group consisting of cyclopentenyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, cycloheptenyl, cycloheptadienyl, bicyclohexenyl and

bicycloheptenyl, wherein such cycloalkenyl group may optionally be substituted with one to three $C_{1-3}$ alkyl groups;

(e) cyano; or

(f) $C_{1-6}$ branched or unbranched alkoxycarbonyl, $C_{1-6}$ branched or unbranched alkylaminocarbonyl, $C_{1-6}$ branched or unbranched alkylcarbonylamino-$C_{1-3}$-alkyl;

$R_2$ is:

a $C_{1-6}$ branched or unbranched alkyl which may optionally be partially or fully halogenated, acetyl, aroyl, $C_{1-4}$ branched or unbranched alkoxy, which may optionally be partially or fully halogenated, halogen, methoxycarbonyl or phenylsulfonyl;

$R_3$ 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 phenyl, naphthyl, heterocycle selected from the group hereinabove described, $C_{1-6}$ branched or unbranched alkyl which is optionally partially or fully halogenated, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, cycloheptanyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl, bicycloheptanyl, phenyl $C_{1-5}$ alkyl, naphthyl $C_{1-5}$ alkyl, halo, hydroxy, cyano, $C_{1-3}$ 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-($C_{1-3}$)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, $C_{1-5}$ alkyl-C(O)-$C_{1-4}$ alkyl,

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, cyclopentanothiophene and cyclohexanothiophene; 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;

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

e) acetyl, aroyl, alkoxycarbonylalkyl or phenylsulfonyl; or

f) $C_{1-6}$ branched or unbranched alkyl which may optionally be partially or fully halogenated;

or $R_1$ and $R_2$ taken together may optionally form a fused phenyl or pyridinyl ring;

each $R_8$ and $R_{13}$ is independently selected from the group consisting of: hydrogen and $C_{1-4}$ branched or unbranched alkyl which may optionally be partially or fully halogenated;

each $R_4$, $R_5$, $R_6$, $R_7$, $R_9$, $R_{10}$, $R_{11}$ and $R_{12}$ 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.

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

$Ar_2$ 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:

$Ar_1$ is thiophene or pyrazole;

X is $C_{5-7}$ cycloalkyl or $C_{5-7}$cycloalkenyl optionally substituted with 0-2 oxo groups or 0-3 $C_{1-4}$ branched or unbranched alkyl, $C_{1-4}$ alkoxy or $C_{1-4}$ alkylamino; or X is phenyl, pyridine, tetrahydropyridine, pyrimidine, furan or thiophene each being optionally independently substituted with 0-3 $C_{1-4}$ branched or unbranched alkyl, $C_{1-4}$alkoxy, hydroxy, cyano, mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino, $C_{1-6}$ alkyl-$S(O)_q$ or halogen;

$R_1$ is $C_{1-4}$alkyl branched or unbranched, cyclopropyl or cyclohexyl which may optionally be partially or fully halogenated and which may optionally be substituted with one to three $C_{1-3}$ alkyl groups;

$R_3$ is $C_{1-4}$alkyl 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:

$Ar_1$ is pyrazole;

X is cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, optionally substituted with an oxo group or 0-3 $C_{1-4}$ branched or unbranched alkyl, $C_{1-4}$alkoxy or $C_{1-4}$alkylamino; or X is phenyl, pyridine, furan or thiophene each being optionally independently substituted with 0-3 $C_{1-4}$ branched or unbranched alkyl, $C_{1-4}$alkoxy, hydroxy, cyano, mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino, $C_{1-6}$ 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

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 $C_{1-3}$ alkyl and $C_{1-5}$ alkoxyalkyl, phenylamino, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, $C_{1-6}$ alkoxy, hydroxy or mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino, $C_{1-6}$ alkyl-$S(O)_t$ and phenyl-$S(O)_t$, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, $C_{1-6}$ alkoxy, hydroxy or mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino.

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

$Ar_1$ is 5-*tert*-butyl-pyrazol-3-yl; wherein the pyrazole ring may be substituted by $R_3$;

$R_3$ is $C_{1-4}$alkyl 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:

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;

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-(4-dimethylaminophenyl)naphthalen-1-yl]urea;

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

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

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;

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;

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-yl-methyl)phenyl)naphthalen-1-yl]urea;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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

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;

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;

2-acetylamino N-(5-*tert*-butyl-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)naphthalen-1-yl]ureido}thiophen-2-ylmethyl)acetamide;

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-cylohept-1-enyl)naphthalen-1-yl]urea;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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

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:

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;

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

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

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

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 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, "$C_{1-6}$alkoxy" is a $C_{1-6}$alkyl 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:

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

~~405~~ 403 338

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

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.

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-($C_1$-$C_4$ 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



WO 2004/014368 PCT/US2003/024148

404
339

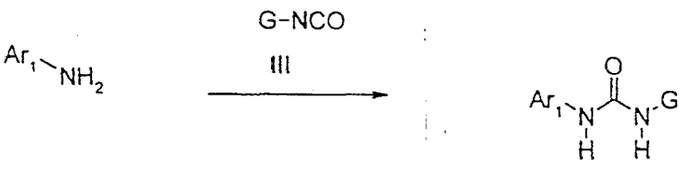
transformation, are modified to produce a compound of formula (I). Simple chemical transformations include hydrolysis, oxidation and reduction. Specifically, when a prodrug of this invention is administered to a patient, the prodrug may be transformed into a compound of formula (I), thereby imparting the desired pharmacological effect.

GENERAL SYNTHETIC METHODS

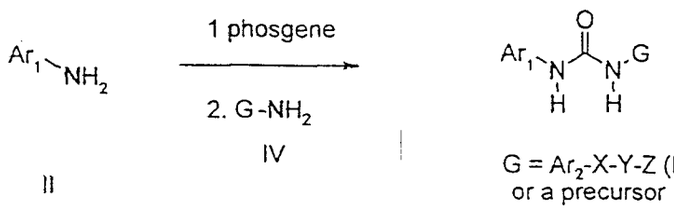
The compounds of the invention may be prepared by Method A, B, or C as illustrated in Scheme I, preferably method C.

Scheme I

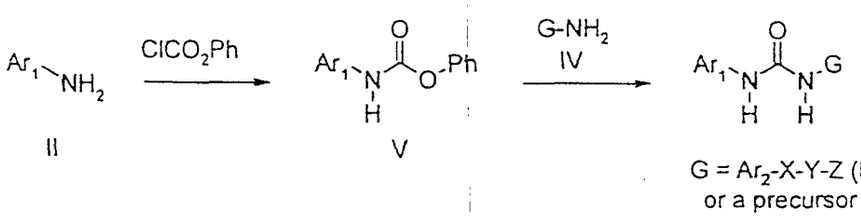
Method A




Method B




Method C



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

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

In Method C, an aminoheterocycle of formula II is dissolved in a 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

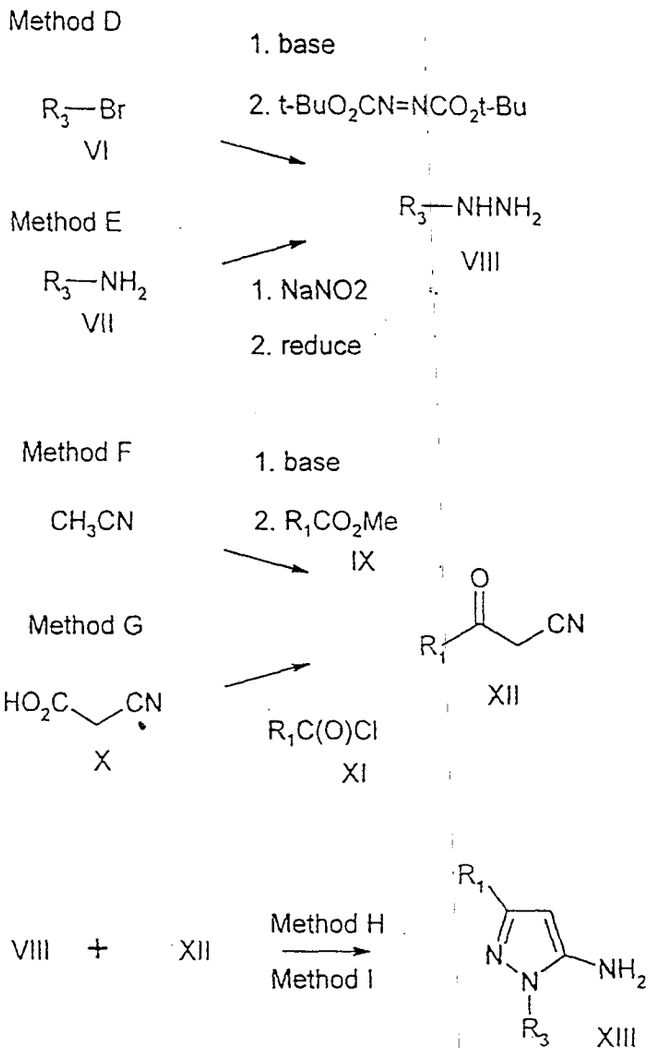
reflux temperature, for 2 - 24 hr, and the volatiles are removed. Purification of the residue as above provides the product of formula I.

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-$NH_2$ 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 $Ar_2$-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 $R_3$, 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 maintaing a reaction temperature below 0° C and preferrably 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 preferrably 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 $MgSO_4$ or $Na_2SO_4$ 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




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

400
343

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 maintaing cold temperatures. The preferred temperature is 0-5° C. Reducing agents include zinc, iron, samarium iodide and tin(II) chloride. The most preferred agent is tin(II) chlroride 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 hydroxide. The most preferred alkali reagent is potassium hydroxide. The aqueous solution is extracted with a non-protic organic solvent, such as diethyl ether, chloroform, ethyl acetate and methylene chloride. The organic layers are dried with agents such as $MgSO_4$ and $Na_2SO_4$ and the volatiles removed to provide the aryl-hydrazine (VIII) which can be carried forward without further purification.

60215404-040502

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

Alternatively, following Method G, a solution of a strong base, such as alkyl lithium reagents and metal amide reagents, such as n-butyl lithium, *sec*-butyl lithium, methyl

3/409 344

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 preferrably THF, is added dropwise while maintaining a reaction temperature below 0° C and preferrably 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 preferrably 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 preferrably THF, is added. The reaction mixture is warmed to 0° C betweeen 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 $MgSO_4$ and $Na_2SO_4$, and the volatiles removed to provide the β-ketonitrile (XII) which could be used without further purification.

60211360 - 64-1-2-1-09

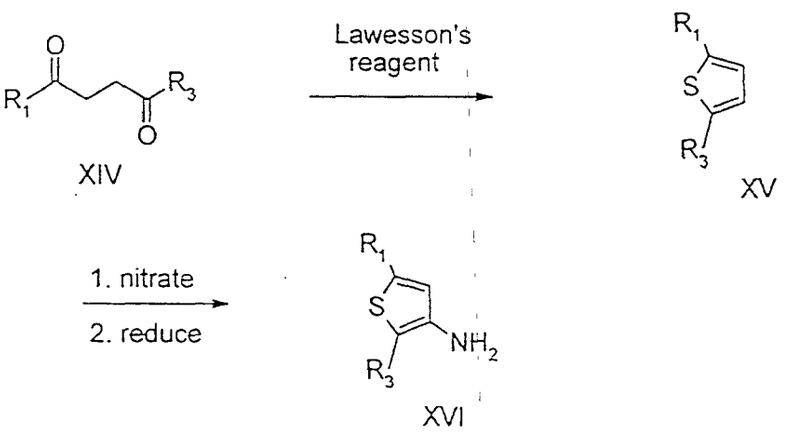
The desired aminopyrazole (XIII) may then be prepared by Method H or I. In Method H, aryl hydrazine VIII and β-ketonitrile XII are mixed in an organic solvent, such as toluene, ethanol, iso-propanol or t-butanol. The preferred solvent is ethanol. An acid, such as hydrochloric acid, p-toluene sulfonic acid or sulfuric acid, is added, The preferred acid is concentrated hydrochloric acid. The mixture is heated to temperatures between 50 - 100° C, preferrably 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 $MgSO_4$ and $Na_2SO_4$, 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 amonopyrazole (XIII).

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



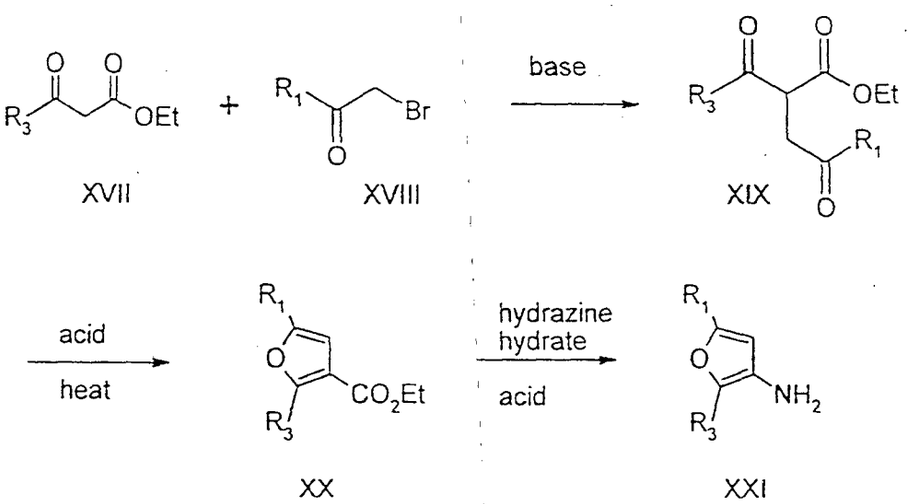

A mixture of 1-aryl-5-alkyl-butane-1,4-dione (XIV) and a sulfating reagent, such as Lawesson's reagent or phosphorous (V) sulfide, and preferrably Lawesson's reagent, is dissolved in a non-protic, anhydrous solvent , such as toluene, THF and dioxane. The preferred solvent is toluene. The mixture is heated 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 preferrably 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 preferrably to –10° C. The mixture is stirred between 10 – 120 min, poured onto ice and extracted with a non-protic solvent such as diethyl ether, chloroform, ethyl acetate or methylene chloride. The organic extracts are washed with aqueous alkali, dried with agents such as $MgSO_4$ and $Na_2SO_4$ and the volatiles removed. The residue is purified by silica gel 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 preferrably 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 $MgSO_4$ and $Na_2SO_4$ 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 orTHF, 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 $0^0$ 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 $MgSO_4$ or $Na_2SO_4$. 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 $MgSO_4$ or $Na_2SO_4$. 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 isloated as above and treated with hot formic acid and the resulting furan-amine (XXI) purified by distillation or silica gel chromatography.

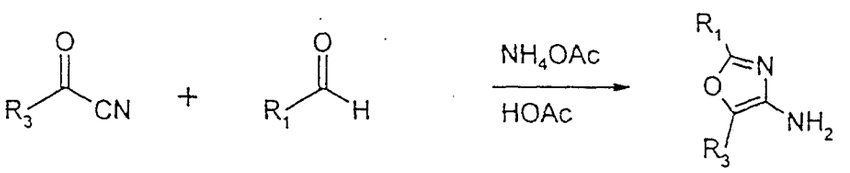
Scheme IV




XVII XVIII XIX XX XXI

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$^0$ 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.

Scheme V

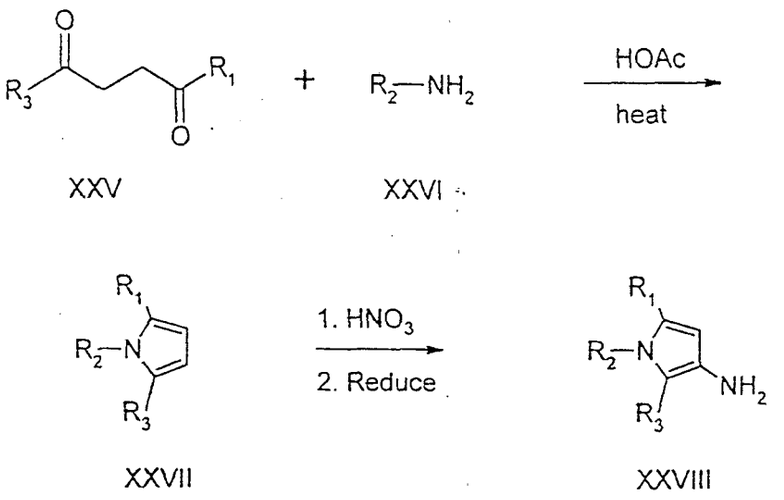



XXII XXIII XXIV

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$^0$ 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.

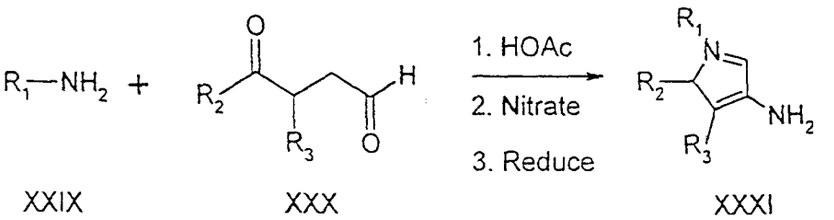
414
349

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$^0$ 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 $MgSO_4$ or $Na_2SO_4$ 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.

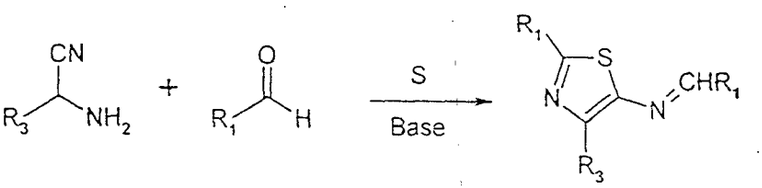
Scheme VII



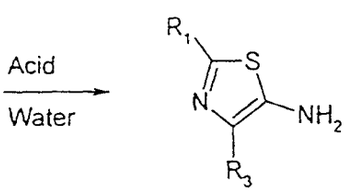

XXIX XXX XXXI

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 $50^0$ 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 hydrchloric 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.

Scheme VIII



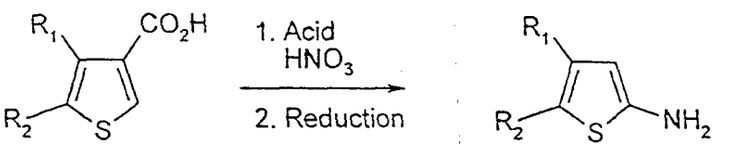

XXXII XXXIII XXXIV




XXXV

A synthesis of substituted 2-aminothiophenes (XXXVII), analogous to a procedure described by Gewald et al. (*J. Prakt. Chem.*, 1973, *315*, 539) is illustrated in Scheme IX. A mixture of disubstituted thiophene-3-carboxylic acid (XXXVI) in a protic solvent, such as acetic acid, at a temperature of 0-50$^0$ C is treated with a nitrating agent, such as nitric acid or potassium nitrate in concentrated sulfuric acid. After the starting material has been consumed the reaction is poured onto ice and the product extracted with a non-protic solvent. The combined extracts are dried with agents such as $MgSO_4$ and $Na_2SO_4$ and the volatiles removed. The nitrothiophene is reduced to the amine with iron in acetic acid or by catalytic hydrogenation using palladium on activated carbon. The amino-thiophene may be carried forward without further purification or purified by recrystallization or silica gel chromatography.

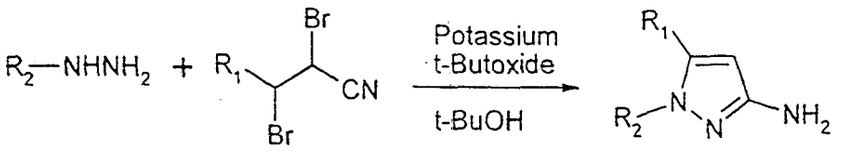
Scheme IX




XXXVI XXXVII

1,5-Disubstituted-3-aminopyrazoles (XL) may be prepared as shown in Scheme X, in a fashion analogous to the procedure described by Ege et al. (J. Het. Chem., 1982, 19, 1267). Potassium is added to anhydrous t-butanol and the mixture cooled to 5$^0$ C. Hydrazine XXXVIII is added, followed by cyanodibromoalkane XXXIX. The mixture is heated at refluxing temperatures for 3-10 hr. The mixture is cooled to room temperature and poured onto ice water. The product is extracted with an organic solvent. The combined extracts are dried with agents such as $MgSO_4$ or $Na_2SO_4$ and the volatiles removed. The product XL may be carried forward without further purification or purified by recrystallization or silica gel chromatography.

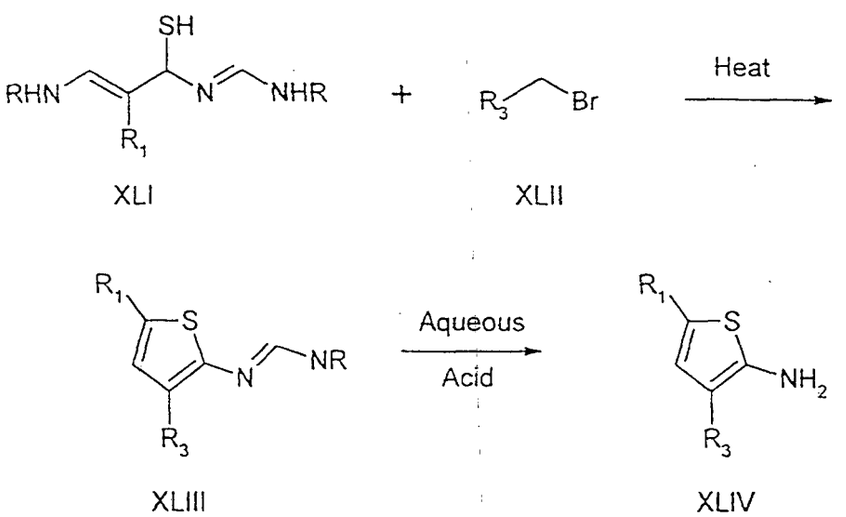
Scheme X




XXXVIII XXXIX XL

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.

Scheme XI

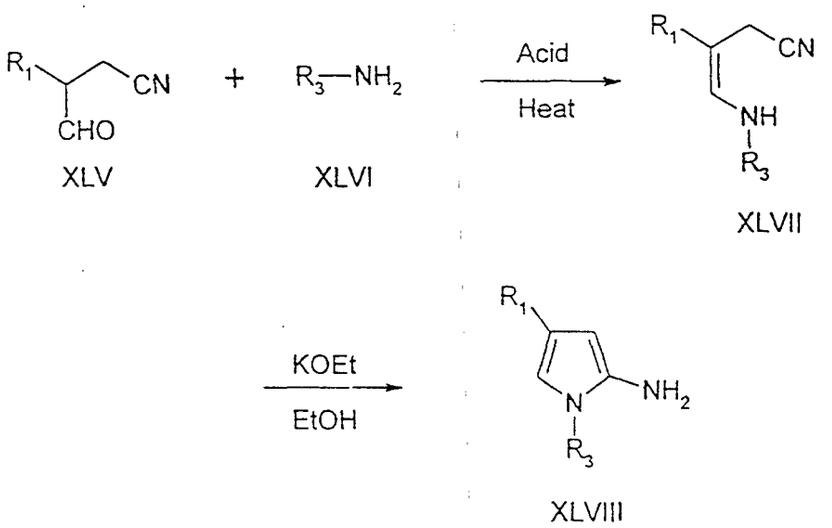



XLI XLII

XLIII XLIV

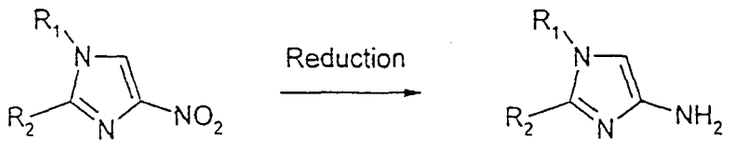
The synthesis of 1,4-disubstituted-2-aminopyrroles (XLVIII) may be accomplished in a manner analogous to Brodrick et al. (*J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1975, 1910), and as illustrated in Scheme XII. The potassium salt of formylnitrile XLV in water is treated with amine XLVI and acetic acid and the mixture heated at 50-90$^0$ 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 $MgSO_4$ and $Na_2SO_4$ 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.

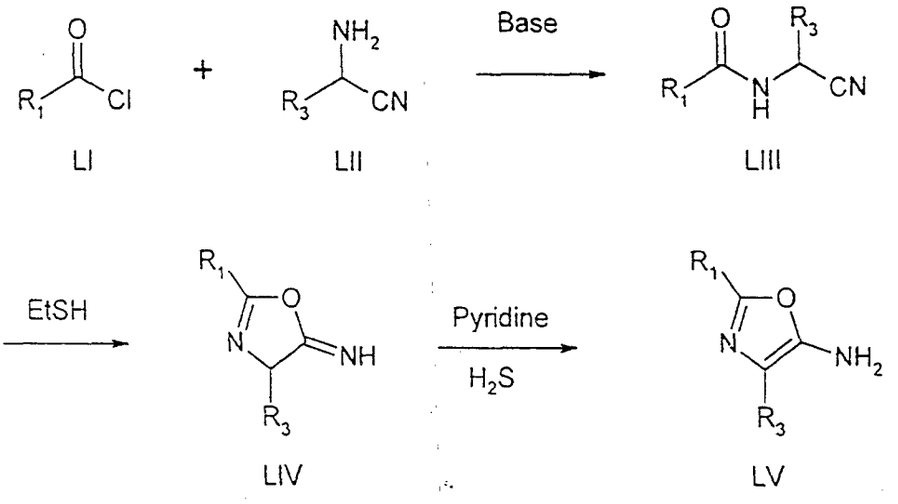
Scheme XIII




XLIX L

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 $0^0$ 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 $0^0$ 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.

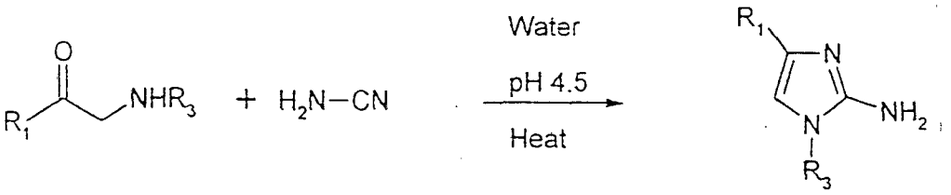
Scheme XIV




LI LII LIII LIV LV

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

Scheme XV



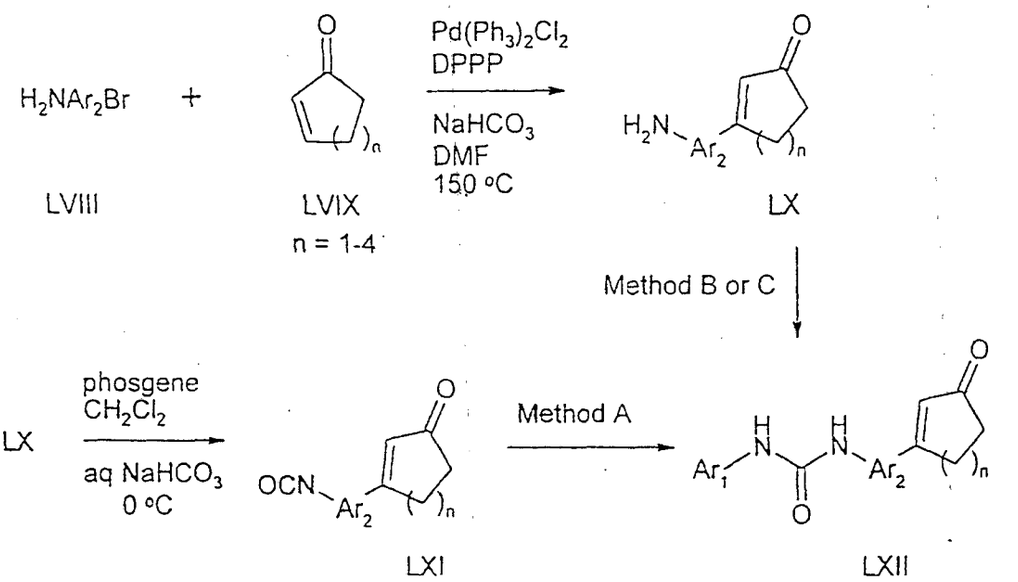

LVI LVII

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

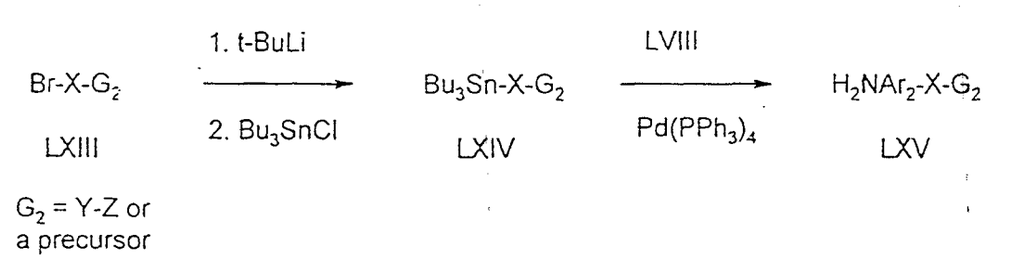
cycloalkenone LVIX in the presence of a transition metal catalyst, for example a palladium(II) catalyst such as bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride, in the

Scheme XVI

Method K




Method L




presence of a bis(triphenylphosphine) chelator, such as 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane (DPPE), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (DPPF) and 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (DPPP), preferably DPPP, and a base, preferably sodiun bicarbonate, in a suitable solvent, preferably DMF at a temperature of

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 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.

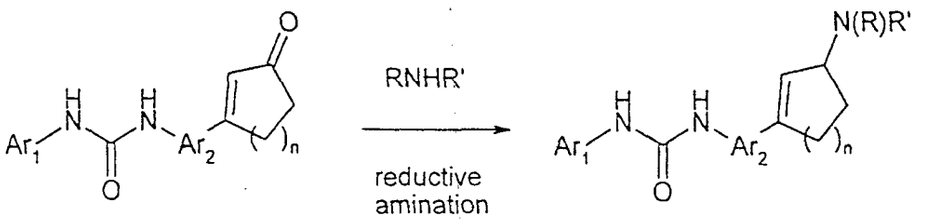
In Method L, bromide LXIII is reacted with a strong base, such as *t*-butyl lithium, in a suitable solvent, such as THF, with tributyltin chloride at a temperature of about –50 °C to –100 °C, preferably about –78 °C to give LXIV. LXIV is then reacted with LVIII in a suitable solvent, such as THF or 1,4-dioxane, 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 (triacetoxy)borohydride, to provide the desired product LXVI

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 may then be used as described in Method L.

Scheme XVII

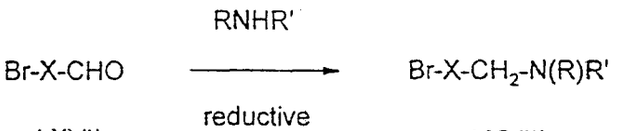
Method M




LXII
n = 1-4

LXVI
-N(R)R' = -Y-Z
n = 1-4

Method N




LXVII

LXVIII

-$CH_2$N(R)R' = -Y-Z

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, leukopherisis, granulocyte transfusion associated syndromes, and necrotizing entrerocolitis.

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

425
366

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

05124409.030704

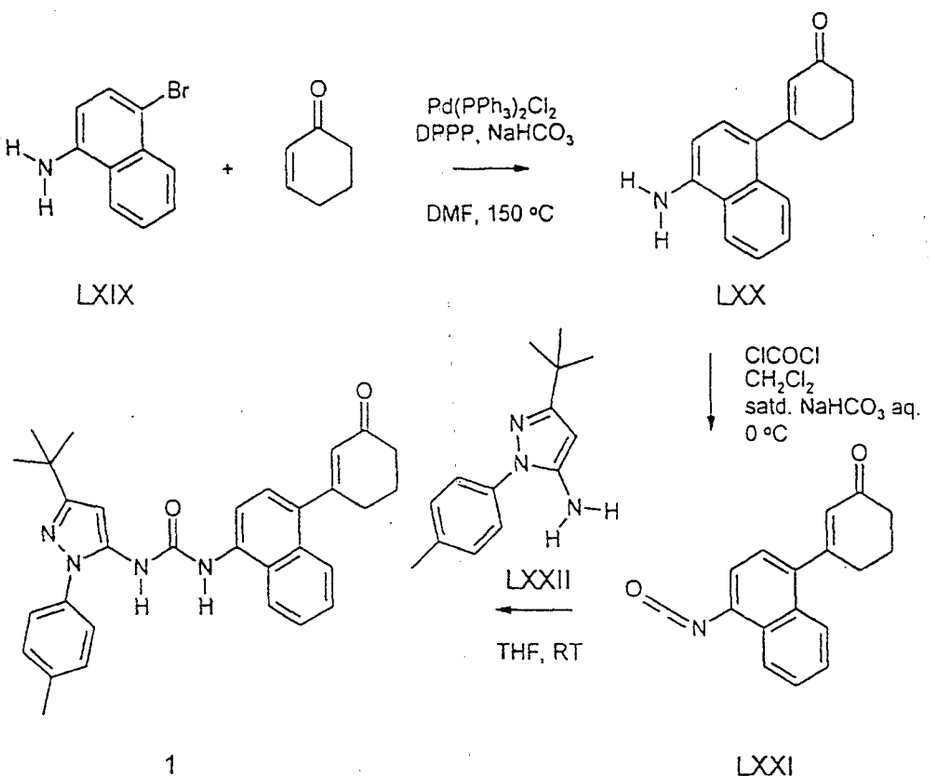
As mentioned above, dosage forms of the compounds of this invention include pharmaceutically acceptable carriers and adjuvants known to those of ordinary skill in the art. These carriers and adjuvants include, for example, ion exchangers, alumina, aluminum stearate, lecithin, serum proteins, buffer substances, water, salts or electrolytes and cellulose-based substances. Preferred dosage forms include, tablet, 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. Popovish, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th ed., Lea and Febiger (1990)). Dosage levels and requirements are well-recognized in the art and may be selected by those of ordinary skill

in the art from available methods and techniques suitable for a particular patient. In some embodiments, dosage levels range from about 10-1000 mg/dose for a 70 kg patient. Although one dose per day may be sufficient, up to 5 doses per day may be given. For oral doses, up to 2000 mg/day may be required. As the skilled artisan will appreciate, lower or higher doses may be required depending on particular factors. For instance, specific dosage and treatment regimens will depend on factors such as the patient's general health profile, the severity and course of the patient's disorder or disposition thereto, and the judgment of the treating physician.

## SYNTHETIC EXAMPLES

### EXAMPLE 1

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

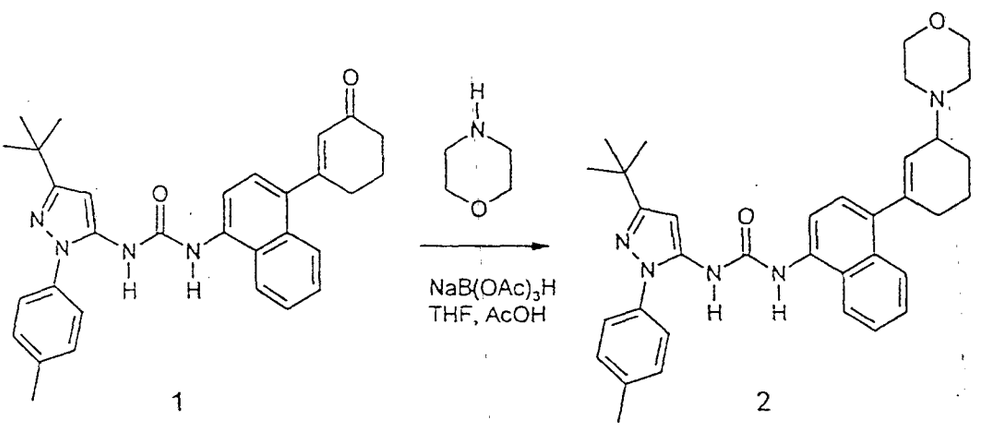



As outlined in Method K, a 350 mL sealed tube under inert atmosphere was charged with 4-bromo-1-naphthylamine (LXIX) (1.97 g; 8.9 mmol; 1 equiv.), 2-cyclohexenone (1.65 g; 17.2 mmol; 1.9 equiv.), sodium bicarbonate powder (2.17 g; 25.8 mmol; 2.9 equiv.), 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (177 mg; 0.43 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 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 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 ($Na_2SO_4$), 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; 0.41mmol; 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:**



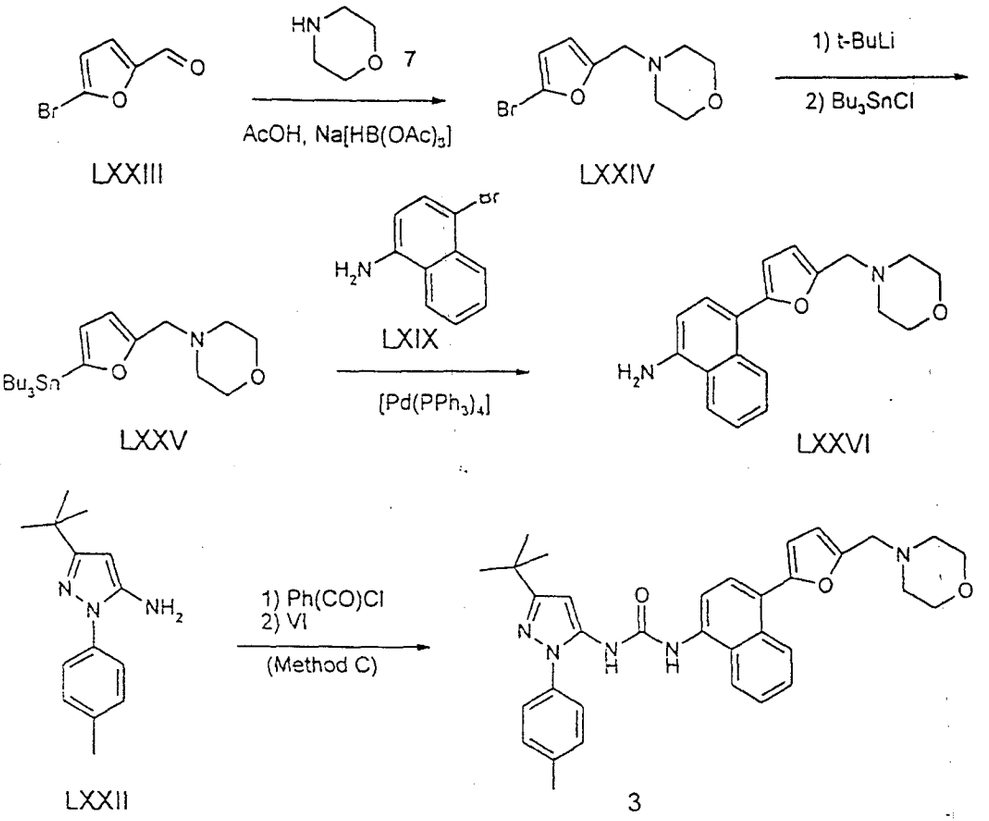

1 2

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

and treated with acetic acid (16 uL; 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 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).

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:**




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

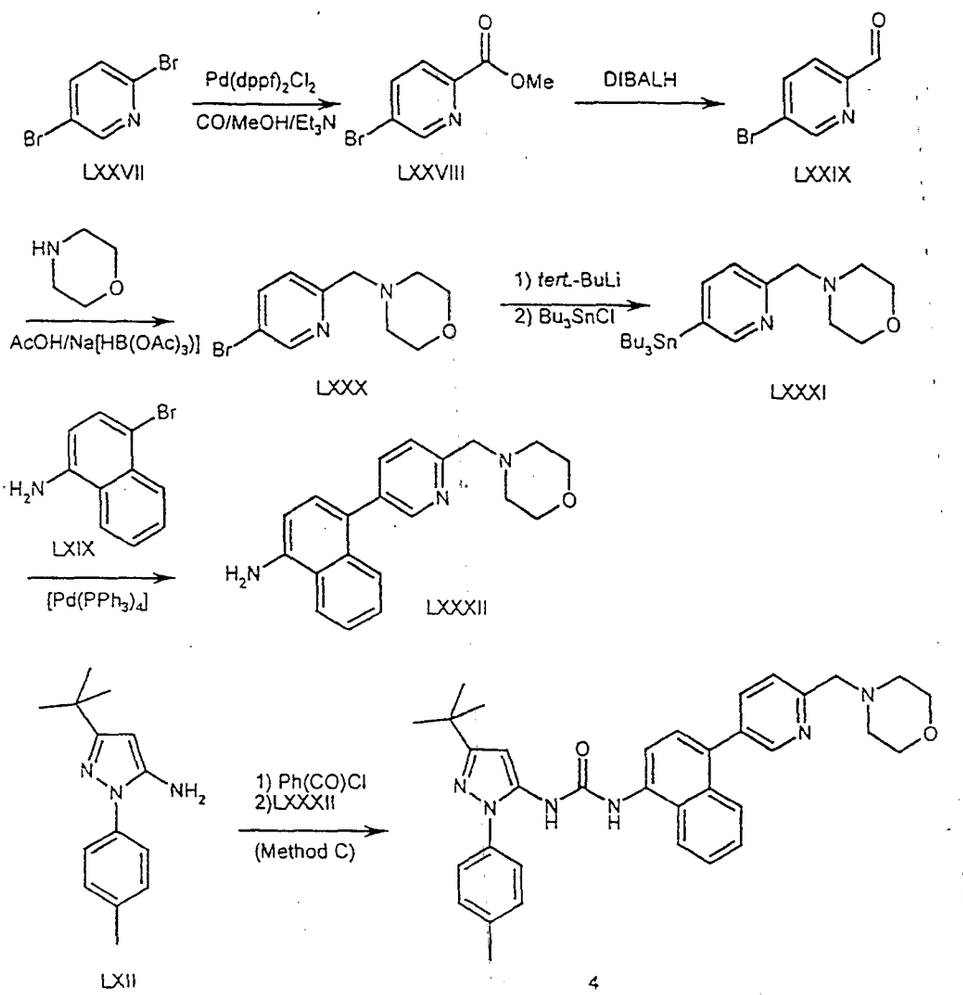
solution was stirred at -78°C for 30 min. Tributyltinchloride (0.60 mL, 0.72g, 2.2 mmol) was added and the solution was stirred for another 30 min at -78°C. pH7 buffer ($NaH_2PO_4/Na_2HPO_4$ sat.) was added (10 mL) and the mixture was warmed to room temperature. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried ($Na_2SO_4$), 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 ($Na_2SO_4$), filtered an 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), $Pd(dppf)Cl_2$ (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%).

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%).

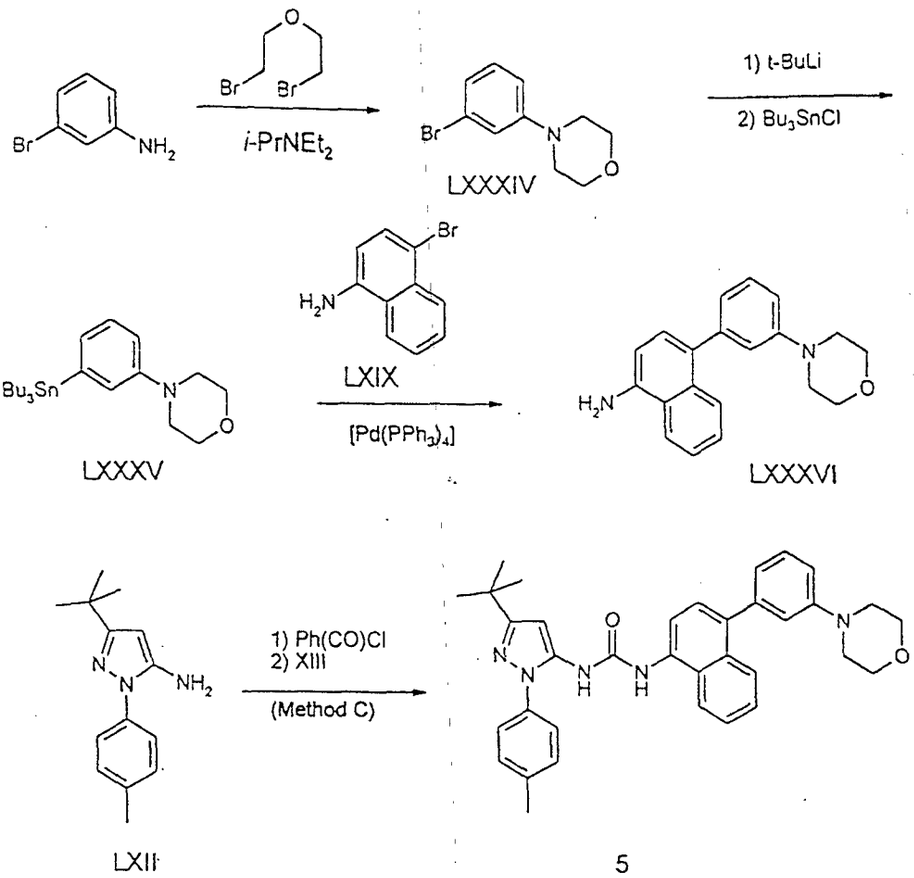
To a solution of *tert.*-butyllithium (1.42M in pentane) (2.80 mL, 3.98 mmol) in anhydrous THF (20 mL) at –78 °C was added dropwise a solution of LXXX (460.8 mg, 1.792 mmol) in anhydrous THF (10 mL) and the mixture was stirred at -78°C for 10 min. Tributyltin chloride (0.49 mL, 0.59 g, 1.8 mmol) was added and the mixture was stirred at –78 °C for another 15 min. pH 7 buffer ($Na_2HPO_4/NaH_2PO_4$ 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%).

A degassed solution of LXXXI (302 mg, 0.646 mmol), LXIX (177 mg, 0.797 mmol) and $Pd(PPh_3)_4$ (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:**




3-Bromoaniline (3.0 mL, 4.7 g, 28 mmol), 2-bromoethylether (4.2 mL, 7.7 g, 33 mmol) and diisopropylethylamine (15 mL, 11g, 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 (300mL) 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

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 ($NaH_2PO_4/Na_2HPO_4$ 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 ($Na_2SO_4$), filtered an evaporated to dryness. Purification of the residue by flash chromatography afforded 2.28 g (5.36 mmol, 77% yield) of LXXXV.

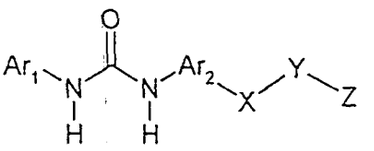
LXXXV (1.49 g, 3.51 mmol) and LXIX (0.69 g, 3.11 mmol) were dissolved in 20 mL anhydrous 1,4-dioxane in a sealable tube under inert gas atmosphere. The solution was degased and purged with nitrogen (2x). Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.21 g, 0.18 mmol) was added and the solution was degassed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

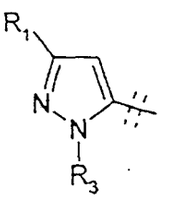
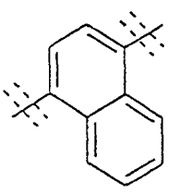
LXXXVI (0.360 g, 1.18 mmol) was reacted with the phenylcarbamate of LXII (0.69 g, 1.97 mmol) according to Method C. The product was purified by flash chromatography to give a colorless solid (0.433 g, 0.77 mmol, 66% yield) that was further purified by recrystallization from ethyl acetate - hexanes to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

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

229
437
372

TABLE 1



Ar$_1$ =  Ar$_2$ = 

| Ex. No. | $R_1$ | $R_3$ | X[a] | Y[b] | Z[c] | m.p. °C |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 6 | *t*-Bu | 4-MePh | phenyl | 4-$CH_2$ | 4-morpholinyl | 146-148 |
| 7 | *t*-Bu | 4-MePh | phenyl | 3-$CH_2$ | 4-morpholinyl | 120-122 |
| 8 | *t*-Bu | 4-MePh | phenyl | Bond | 4[d]-(4-morpholinyl) | >230 |
| 9 | *t*-Bu | 4-MePh | phenyl | 4-$CH_2$ | 4-morpholinyl | 183-186 |
| 10 | *t*-Bu | 4-MePh | phenyl | 4-$CH_2$ | $NMe_2$ | 108-114 |
| 11 | *t*-Bu | 4-MePh | 2-pyridyl | 5-$CH_2$ | 4-morpholinyl | foam |
| 12 | *t*-Bu | 4-MePh | 1-cycloheptenyl | Bond | 3[d]-(4-morpholinyl) | 133-135 |
| 13 | *t*-Bu | 6-Me-3-pyridyl | 3-pyridyl | 6-($CH_2$) | 4-morpholinyl | 162-165 |
| 14 | *t*-Bu | Me | 3-pyridyl | 6-($CH_2$) | 4-morpholinyl | foam |
| 15 | *t*-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 napthalene ring ($Ar_2$). [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.

## ASSESSMENT OF BIOLOGICAL PROPERTIES

### Inhibition of TNF Production in THP Cells

The inhibition of cytokine production can be observed by measuring inhibition of TNFα in lipopolysaccharide stimulated THP cells. All cells and reagents were diluted in RPMI 1640 with phenol red and L-glutamine, supplemented with additional L-glutamine (total: 4 mM), penicillin and streptomycin (50 units/ml each) and fetal bovine serum (FBS, 3%) (GIBCO, all conc. final). Assay was performed under sterile conditions; only test compound preparation was nonsterile. Initial stock solutions were made in DMSO followed by dilution into RPMI 1640 2-fold higher than the desired final assay concentration. Confluent THP.1 cells ($2x10^6$ 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 µl 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% $CO_2$ prior to stimulation with lipopolysaccharide (LPS; 1 µg/ml final; Siga L-2630, from E.coli serotype 0111.B4; stored as 1 mg/ml stock in endotoxin screened distilled $H_2O$ at -80°C). Blanks (unstimulated) received $H_2O$ vehicle; final incubation volume was 250 µl. Overnight incubation (18 - 24 hr) proceeded as described above. Assay was terminated by centrifuging plates 5 min, room temperature, 1600 rpm (400 x g); supernatants were transferred to clean 96 well plates and stored -80°C until analyzed for human TNFα by a commercially available ELISA kit (Biosource #KHC3015, Camarillo, CA). Data was analyzed by non-linear regression (Hill equation) to generate a dose response curve using SAS Software System (SAS institute, Inc., Cary, NC). The calculated IC50 value is the concentration of the test compound that caused a 50% decrease in the maximal TNFα production.

Representative compounds from the synthetic examples above and Table 1 were evaluated and all had $IC_{50} < 10$ µM in this assay.

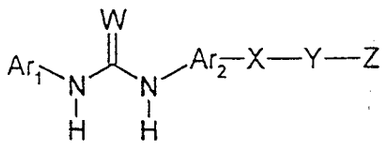
351
439
374

**Inhibition of other cytokines**

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

**What is Claimed is:**

1. A Compound of the formula(I):



(I)

wherein:

$Ar_1$ is selected from the group consisting of:

pyrrole, pyrrolidine, pyrazole, imidazole, oxazole, thiazole, furan and thiophene; wherein $Ar_1$ may be substituted by one or more $R_1$, $R_2$ or $R_3$;

$Ar_2$ is:

phenyl, naphthyl, quinoline, isoquinoline, tetrahydronaphthyl, tetrahydroquinoline, tetrahydroisoquinoline, benzimidazole, benzofuran, indanyl, indenyl and indole each being optionally substituted with zero to three $R_2$ groups;

X is:

a) a $C_{5-8}$ cycloalkyl or cycloalkenyl optionally substituted with 0-2 oxo groups or 0-3 $C_{1-4}$ branched or unbranched alkyl, $C_{1-4}$ alkoxy or $C_{1-4}$ 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 $C_{1-4}$ branched or

unbranched alkyl, $C_{1-4}$alkoxy, hydroxy, cyano, mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino, $C_{1-6}$ alkyl-$S(O)_q$, or halogen;

Y is:

a bond or a $C_{1-4}$ 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 $C_{1-4}$ branched or unbranched alkyl which may be substituted by one or more halogen atoms;

Z is:

a) phenyl, pyridine, pyrimidine, pyridazine, imidazole, furan, thiophene, pyran, which are optionally substituted with one to three groups consisting of halogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{1-6}$ alkoxy, hydroxy, mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino, $C_{1-6}$ alkyl-$S(O)_m$ , CN, $CONH_2$, COOH and phenylamino wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two groups consisting of halogen, $C_{1-6}$ alkyl and $C_{1-6}$ 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, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{1-6}$ alkoxy, hydroxy, mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino-$C_{1-3}$ alkyl, phenylamino-$C_{1-3}$ alkyl and $C_{1-3}$ alkoxy-$C_{1-3}$ alkyl;

c) $C_{1-6}$ alkoxy, secondary or tertiary amine wherein the amino nitrogen is covalently bonded to groups selected from the group consisting of $C_{1-3}$ alkyl, $C_{1-5}$ alkoxyalkyl, pyridinyl-$C_{1-3}$ alkyl, imidazolyl-$C_{1-3}$ alkyl, tetrahydrofuranyl-$C_{1-3}$ alkyl, phenylamino, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, $C_{1-6}$ alkoxy, hydroxy or mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino, $C_{1-6}$ alkyl-$S(O)_r$, and phenyl-$S(O)_t$, wherein

the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, $C_{1-6}$ alkoxy, hydroxy or mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino;

$R_1$ is :

a) $C_{3-10}$ 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, $C_{1-6}$ branched or unbranched alkyl which is optionally partially or fully halogenated, $C_{3-8}$ cycloalkyl, $C_{5-8}$ cycloalkenyl, hydroxy, cyano, $C_{1-3}$ alkyloxy which is optionally partially or fully halogenated, $NH_2C(O)$ and di($C_{1-3}$)alkylaminocarbonyl;

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

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

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

e) cyano; or

f) $C_{1-6}$ branched or unbranched alkoxycarbonyl, $C_{1-6}$ branched or unbranched alkylaminocarbonyl, $C_{1-6}$ branched or unbranched alkylcarbonylamino-$C_{1-3}$-alkyl;

$R_2$ is:

a $C_{1-6}$ branched or unbranched alkyl which may optionally be partially or fully halogenated, acetyl, aroyl, $C_{1-4}$ branched or unbranched alkoxy, which may optionally be partially or fully halogenated, halogen, methoxycarbonyl or phenylsulfonyl;

$R_3$ 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, $C_{1-6}$ branched or unbranched alkyl which is optionally partially or fully halogenated, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, cycloheptanyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl, bicycloheptanyl, phenyl $C_{1-5}$ alkyl, naphthyl $C_{1-5}$ alkyl, halo, hydroxy, cyano, $C_{1-3}$ 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-($C_{1-3}$)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, $C_{1-5}$ alkyl-C(O)-$C_{1-4}$ alkyl, 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, cyclopentanothiophene and cyclohexanothiophene; 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;

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

e) acetyl, aroyl, alkoxycarbonylalkyl or phenylsulfonyl; or

f) $C_{1-6}$ branched or unbranched alkyl which may optionally be partially or fully halogenated;

or $R_1$ and $R_2$ taken together may optionally form a fused phenyl or pyridinyl ring;

each $R_8$ and $R_{13}$ is independently selected from the group consisting of: hydrogen and $C_{1-4}$ branched or unbranched alkyl which may optionally be partially or fully halogenated;

each $R_4$, $R_5$, $R_6$, $R_7$, $R_9$, $R_{10}$, $R_{11}$ and $R_{12}$ 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.

2. The compound according to claim 1 wherein:

$Ar_2$ is naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl or indenyl and
W is O.

3. The compound according to claim 2 wherein:

$Ar_1$ is thiophene or pyrazole;

X is $C_{5-7}$ cycloalkyl or $C_{5-7}$cycloalkenyl optionally substituted with 0-2 oxo groups or 0-3 $C_{1-4}$ branched or unbranched alkyl, $C_{1-4}$ alkoxy or $C_{1-4}$ alkylamino; or X is phenyl, pyridine, tetrahydropyridine, pyrimidine, furan or thiophene each being optionally independently substituted with 0-3 $C_{1-4}$ branched or unbranched alkyl, $C_{1-4}$alkoxy, hydroxy, cyano, mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino, $C_{1-6}$ alkyl-$S(O)_q$ or halogen;

$R_1$ is $C_{1-4}$alkyl branched or unbranched, cyclopropyl or cyclohexyl which may optionally be partially or fully halogenated and which may optionally be substituted with one to three $C_{1-3}$ alkyl groups;

$R_3$ is $C_{1-4}$alkyl 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:

$Ar_1$ is pyrazole;

X is cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, optionally substituted with an oxo group or 0-3 $C_{1-4}$ branched or unbranched alkyl, $C_{1-4}$alkoxy or $C_{1-4}$alkylamino; or X is phenyl, pyridine, furan or thiophene each being optionally independently substituted with 0-3 $C_{1-4}$ branched or unbranched alkyl, $C_{1-4}$alkoxy, hydroxy, cyano, mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino, $C_{1-6}$ 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

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 $C_{1-3}$ alkyl and $C_{1-5}$ alkoxyalkyl, phenylamino, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, $C_{1-6}$ alkoxy, hydroxy or mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino, $C_{1-6}$ alkyl-$S(O)_r$ and phenyl-$S(O)_t$, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, $C_{1-6}$ alkoxy, hydroxy or mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino.

6. The Compound according to claim 5 wherein

$Ar_1$ is 5-*tert*-butyl-pyrazol-3-yl; wherein the pyrazole ring may be substituted by $R_3$;

$R_3$ is $C_{1-4}$alkyl 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-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;

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

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;

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

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.

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.

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.

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.

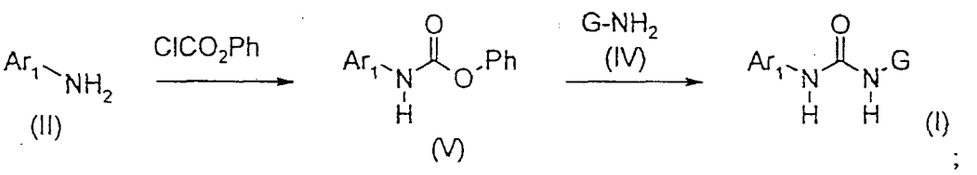
12. A method of treating a disease mediated directly or indirectly by cytokines wherein said disease is selected from the group consisting of osteoporosis, Alzheimer's disease, acute and chronic pain, said method comprises administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective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

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, leukopherisis, granulocyte transfusion associated syndromes and necrotizing entrerocolitis, 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);

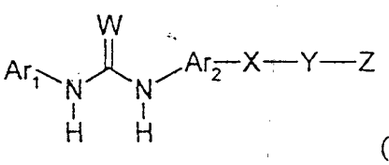



;

wherein G is $Ar_2$-X-Y-Z as defined hereinabove in claim 1.

## ABSTRACT

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 pharmaceutic compositions for treating diseases or pathological conditions involving inflammation such as chronic inflammatory diseases. Also disclosed are processes of making such compounds.



(I)

343
451
386

# LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

## 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

~~240~~ 452

387

# HOJA PORTADA DE SOLICITUD PROVISIONAL

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

| Nº de expediente | 9/158PV | 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 INVENCIÓN (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 Nº de cuenta de depósito 02-2955. Se adjunta una copia duplicada de este documento para conveniencia del Comisionado Adjunto | | |

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.
☐ Sí, 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  Nº 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.

N° de expediente 9/158PV

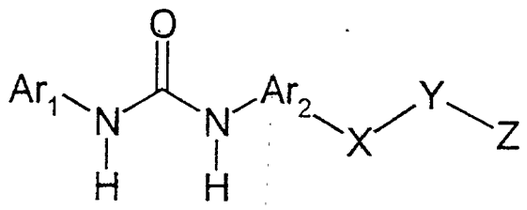
INVENTORES ADICIONALES (página 2 de 2)

| 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 |

# Compuestos heterocíclicos aromáticos como agentes antiinflamatorios

## CAMPO TECNICO DE LA INVENCION

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



(I)

en donde $Ar_1$, $Ar_2$, X, L y Q se definen más abajo, que 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. Esta invención se refiere también a procedimientos para preparar estos compuestos y a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El factor de la necrosis 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 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

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 TNF$\alpha$) e IL-1$\beta$. 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$\alpha$ en un cierto número de enfermedades autoinmunes (Heath, P., "CDP571: An Engineered Human IgG4 Anti-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 TNF$\alpha$ soluble como a TNF unido a la membrana.

Se ha tratado por ingeniería un receptor de TNF$\alpha$ soluble que interactúa con TNF$\alpha$. El método es similar al descrito anteriormente para los anticuerpos monoclonales dirigidos contra TNF$\alpha$; ambos agentes se unen a 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 TNF$\alpha$, 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., 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, Nutrution 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 osteoartríticas. 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 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 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 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 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 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 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

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

Citoquinas proinflamatorias tales como TNFα e IL-1β 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. TNFα 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 TNFα para cada uno de los estados anteriores (Loffreda, et al., 1998, FASEB J. 12, 57). Se ha propuesto que niveles elevados de TNFα 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 TNFα, 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 TNFα 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 alergeno (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 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: 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 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 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, 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 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-

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,

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.

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 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 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.

## BREVE SUMARIO DE LA INVENCIÓN

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

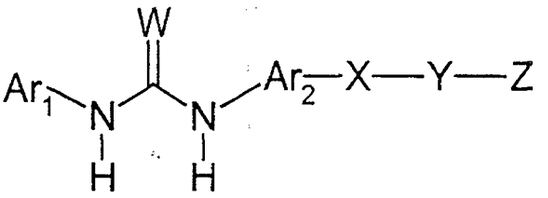
Por lo tanto, es un objeto de la invención proporcionar nuevos compuestos que inhiban la liberación de citoquinas inflamatorias tales como interleuquina-1 y factor de la necrosis de tumores.

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 procedimientos para la preparación de los nuevos compuestos antes mencionados.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona compuestos de la fórmula (I):



(I)

en donde:

$Ar_1$ se selecciona del grupo que consiste en:

pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, furano y tiofeno;
en donde $Ar_1$ puede estar sustituido con uno o más de $R_1$, $R_2$ o $R_3$;

$Ar_2$ es:

fenilo, naftilo, quinolina, isoquinolina, tetrahidronaftilo, tetrahidroquinolina, tetrahidroisoquinolina, bencimidazol, benzofurano, indanilo, indenilo o indol, estando cada uno opcionalmente sustituido con cero a tres grupos $R_2$;

X es:

a) un cicloalquilo o cicloalquenilo $C_{5-8}$ opcionalmente sustituido con 0-2 grupos oxo ó 0-3 cadenas de alquilo $C_{1-4}$ ramificado o no ramificado, alcoxi $C_{1-4}$ o alquil $C_{1-4}$--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:

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;

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 $C_{1-6}$;

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,

que están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos que consisten en ciano, alquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxi, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)amino-alquilo $C_{1-3}$, fenilamino-alquilo $C_{1-3}$ y alcoxi $C_{1-3}$-alquilo $C_{1-3}$;

c) alcoxi $C_{1-6}$, amina secundaria o terciaria, en 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--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 $C_{1-6}$, hidroxis o mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminos, alquil $C_{1-6}$-$S(O)_r$ y fenil--$S(O)_t$, 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;

$R_1$ es:

(a) alquilo $C_{3-10}$ ramificado o no ramificado, opcionalmente 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 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 halógeno, alquilo $C_{1-6}$ ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, cicloalquilo $C_{3-8}$, cicloalquenilo $C_{5-8}$, hidroxi, 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 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y

biciclohexanilo, 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;

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

(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;

$R_2$ 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, que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, metoxicarbonilo o fenilsulfonilo;

$R_3$ es:

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 $C_{1-6}$ ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, fenil-alquilo $C_{1-5}$, naftil-alquilo $C_{1-5}$, halo, hidroxi, ciano, alquiloxi $C_{1-3}$ 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 $(C_{1-3})$-amino, fenilamino, naftilamino, heterociclilamino, en donde el resto hetericiclilo se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente, $NH_2C(O)$, un mono- o di-

alquil ($C_{1-3}$)aminocarbonilo, alquil $C_{1-5}$-C(O)-alquilo $C_{1-4}$, amino-alquilo $C_{1-5}$, mono- o di-alquil ($C_{1-3}$)amino-alquilo $C_{1-5}$, amino-$S(O)_2$, di-alquil($C_{1-3}$)amino-$S(O)_2$, $R_4$-alquilo $C_{1-5}$, $R_5$-alcoxi $C_{1-5}$, $R_6$-C(O)-alquilo $C_{1-5}$ y $R_7$-alquil $C_{1-5}(R_8)N$, carboxi-mono- o di-alquil ($C_{1-5}$)amino;

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, ciclopentanotiofeno y ciclohexanotiofeno; en donde el anillo de 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, nitro, amino, mono- o di-alquil ($C_{1-3}$)amino, fenilamino, naftilamino, heterociclilamino, en donde el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito aquí 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 $C_{1-5}(R_{13})N$;

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

d) cicloalquenilo $C_{5-7}$ seleccionado del grupo 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 $C_{1-3}$;

e) acetilo, aroílo, alcoxicarbonilalquilo o fenilsulfonilo; o

f) alquilo $C_{1-6}$ ramificado o no ramificado, que puede estar 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:

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 seleccionan independientemente del grupo que consiste en morfolina, piperidina, piperazina, imidazol y tetrazol;

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

sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Se prefieren compuestos de la fórmula (I) según se

proporcionan anteriormente, en donde:

$Ar_2$ es naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo o indenilo y

W es O.

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

$Ar_1$ es tiofeno o pirazol;

X es cicloalquilo $C_{5-7}$ o cicloalquenilo $C_{5-7}$ opcionalmente sustituido con 0-2 grupos oxo ó 0-3 alquilos $C_{1-4}$ ramificados o no ramificados, alcoxis $C_{1-4}$ o alquil $C_{1-4}$-aminos; o X es fenilo, piridina, tetrahidropiridina, pirimidina, furano o tiofeno, estando cada uno opcionalmente sustituido de forma independiente 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;

$R_1$ es alquilo $C_{1-4}$ ramificado o no ramificado, ciclopropilo o ciclohexilo opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo $C_{1-3}$;

$R_3$ 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, alcoxicarbonilalquilo o ciclopropilo o ciclopentilo opcionalmente sustituido tal como se describe aquí anteriormente.

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

$Ar_1$ es pirazol;

X es ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, opcionalmente sustituido con un grupo oxo ó 0-3 alquilos $C_{1-4}$ ramificados o no ramificados, alcoxis $C_{1-4}$ o alquil $C_{1-4}$-aminos; o X es fenilo, piridina, furano o tiofeno, estando cada uno opcionalmente sustituido de forma independiente 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.

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

Y es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2CH_2NH-$ o un enlace; y

Z es

fenilo, imidazol, furano, piperazina, tetrahidropirano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-sulfóxido, piperidina, 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 mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminos, alquil $C_{1-6}S(O)_r$ y fenil-$S(O)_t$, 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) 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 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:

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;

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-dimetilaminofenil)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;

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-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;

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-metilpiperazin-1-il)metilfenil)naftalen-1-il]urea;

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

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;

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)naftalen-1-il]urea;

1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-

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

-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;
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-metilpiperazin-1-ilmetil-3-oxo-ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
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]-urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-oxo-1-piridin-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)-naftalen-1-il]urea;
éster metílico de ácido 5-terc-butil-3-{3-[4-(6-oxo-1-piridin-4-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)naftalen-1-il]ureido}tiofeno-2-carboxílico;
éster metílico de ácido 5-terc-butil-1-metil-3-{3-[4-(6-oxo--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-piridin-4-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)naftalen-1-il]--ureido}pirrol-2-carboxílico;
éster metílico de ácido 5-terc-butil-3-{3-[4-(3-morfolin-4--il-ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]ureido}tiofeno-2-carboxílico;
éster metílico de ácido 5-terc-butil-1-metil-3-{3-[4-(3-morfolin-4-il-ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]ureido}pirrol-2--carboxílico; y
metilamida de ácido 5-terc-butil-1-metil-3-{3-[4-(3-morfolin-

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

Compuestos preferidos de la invención son:

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;
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;
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.

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 entenderese en su significado ordinario tal como se conoce en la técnica. Por ejemplo, "alcoxi $C_{1-4}$" es un alquilo $C_{1-4}$ 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:

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, 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 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 paciente, sea capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de esta invención, un metabolito farmacológicamente activo o un residuo farmacológicamente activo del mismo.

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

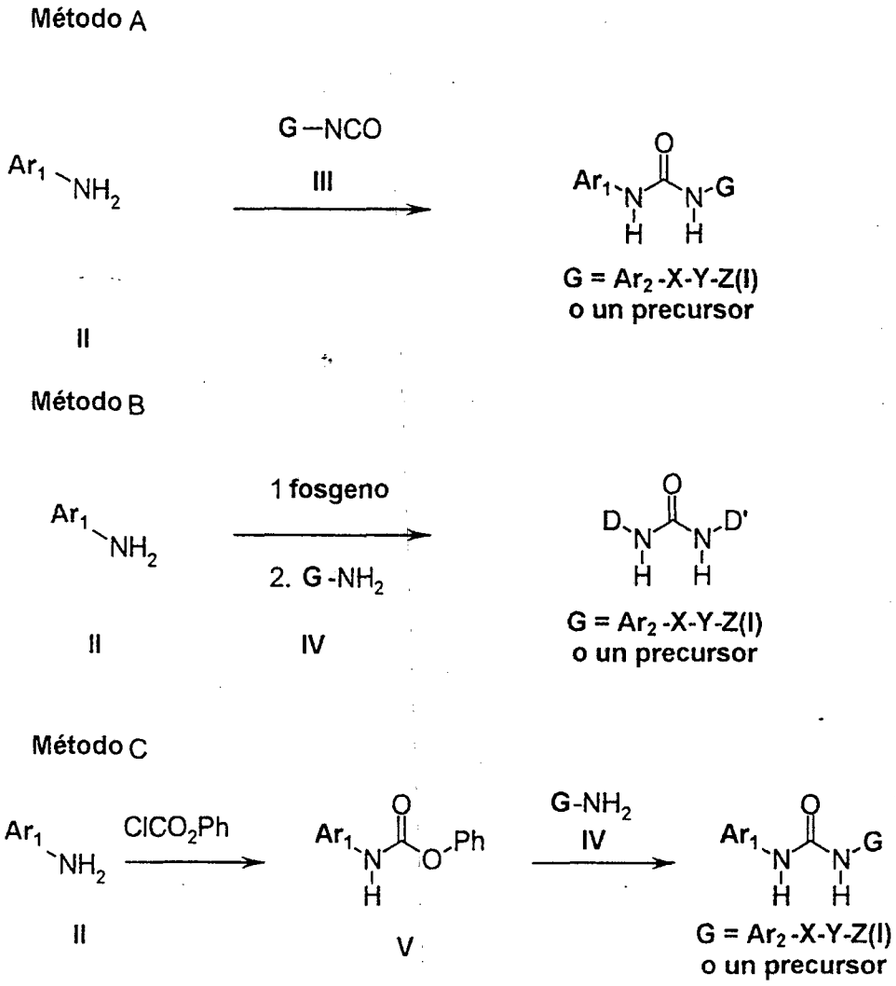
adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo sodio), de metales alcalinotérreos (por ejemplo magnesio), de amonio y de N-(alquilo $C_1$-$C_4$)$_4^+$.

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.

## 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.

Esquema I




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. 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.

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.

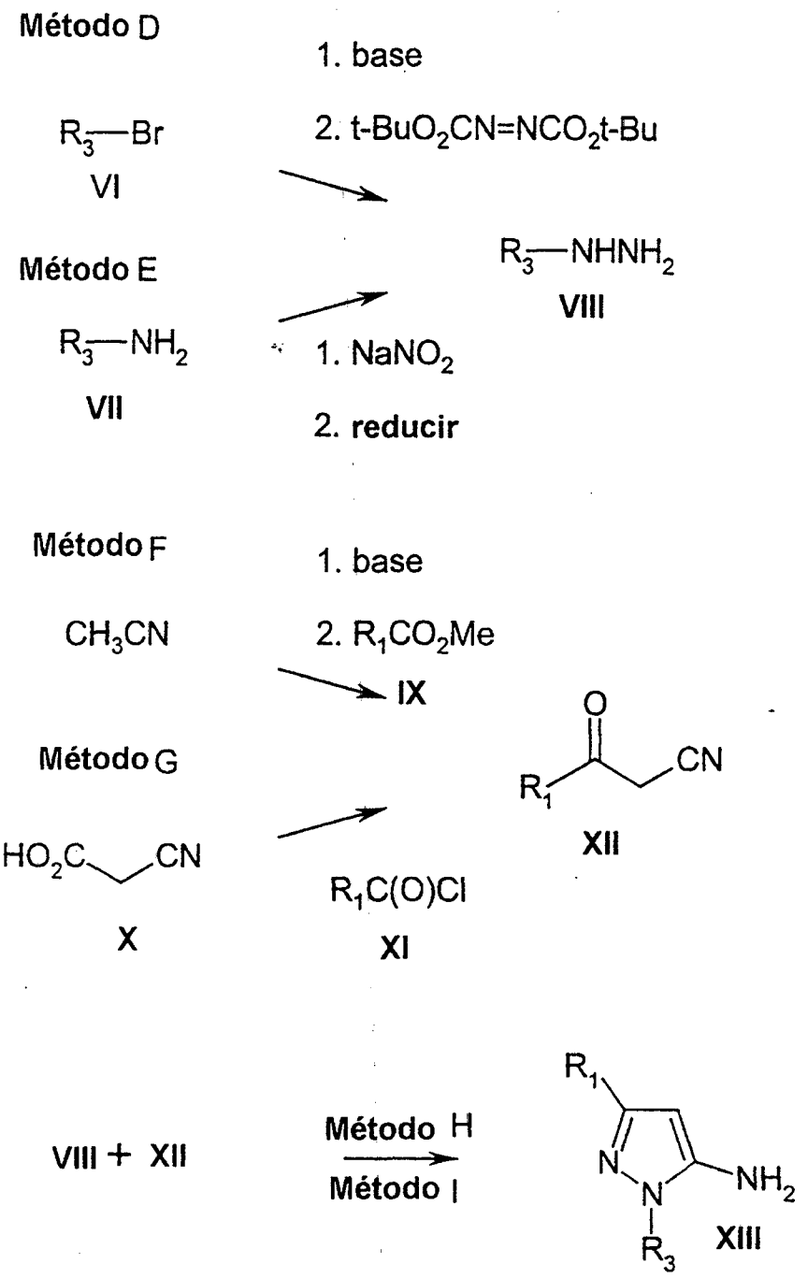
El método utilizado para producir un aminoheterociclo de la fórmula II dependerá de la naturaleza del heterociclo

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 $G-NH_2$ 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 $Ar_2$-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 $R_3$, 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-

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 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 consumido todo el material de partida. Después del enfriamiento, el producto sal de aril-hidrazina de la fórmula VIII se filtra y seca.

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 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 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 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 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 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 $\beta$-cetonitrilo que porta $R_1$ (XII) se puede preparar por el Método F o G. En el Método F, un hidruro de metal tal 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 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 elevadas 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.

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°C en un disolvente anhidro, inerte no prótico tal como dietiléter, THF y dioxano. La base preferida es n-butil--litio, el disolvente preferido es THF y la temperatura preferida es -77°C. Una solución de ácido cianoacético (X) en un disolvente anhidro, inerte y no prótico tal como dietiléter, THF y dioxano y, lo más preferiblemente, THF, se añade gota a gota al tiempo que se mantiene a una temperatura de reacción por debajo de 0°C y, preferiblemente, a -77°C. La reacción se agita entre 10-45 min al tiempo que se calienta hasta 0°C. La solución del dianión de ácido cianoacético se enfría hasta temperaturas por debajo de -25°C y, preferiblemente, a -77°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°C entre 10-30 min y se enfría bruscamente con ácido acuoso. El producto se 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 purificación adicional.

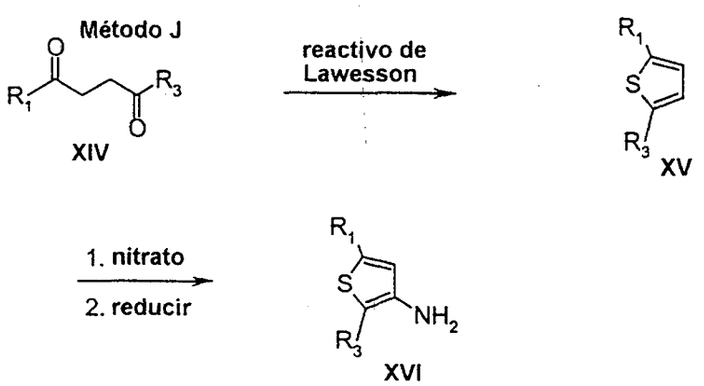
El aminopirazol (XIII) deseado se puede preparar por el Método H o I. En el Método H, aril-hidrazina VIII y β-cetonitrilo XII se mezclan en un disolvente orgánico tal como tolueno, etanol, iso-propanol o t-butanol. El disolvente preferido es etanol. Se añade un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido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

ácido preferido es ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se calienta 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**



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 $MgSO_4$ y $Na_2SO_4$ 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,

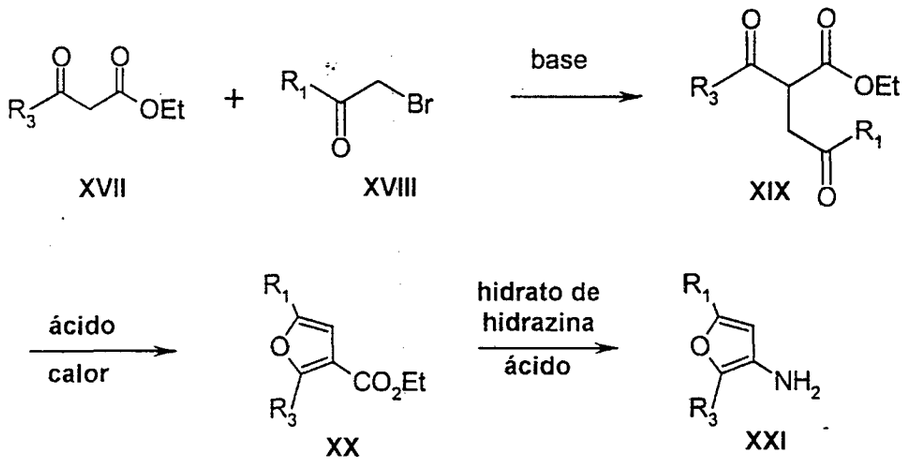
hidróxido de potasio, carbonato de potasio o bicarbonato de sodio, y se extrae con un disolvente no prótico tal como dietiléter, acetato de etilo o cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se secan con agentes tales como $MgSO_4$ y $Na_2SO_4$ y los componentes volátiles se separan para proporcionar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

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 destilación o por cromatografía en gel de sílice.

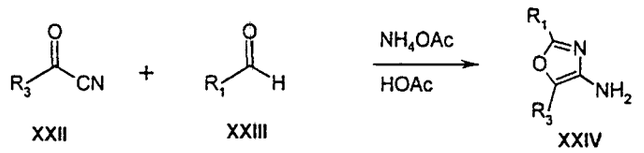
**Esquema IV**




XVII XVIII XIX XX XXI

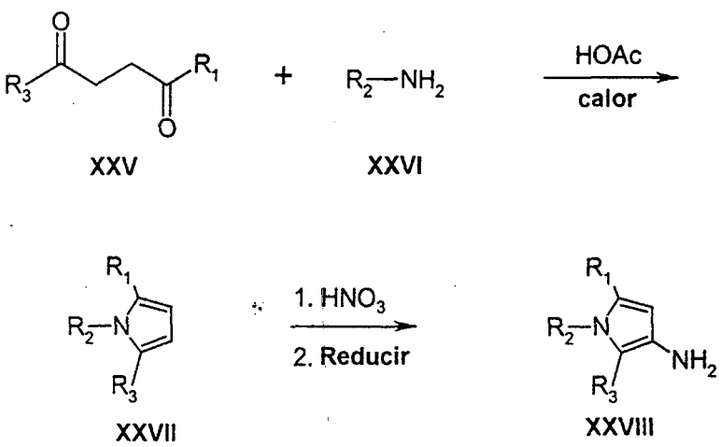
La síntesis de 4-aminooxazoles sustituidos se puede conseguir análogamente a un proceso descrito por Lakhan et al. (J. Het. Chem., 1988, 25, 1413) e ilustrado en el Esquema V. Una mezcla de cianuro de aroílo (XXII), aldehído (XXIII) y acetato de amonio anhidro en ácido acético se calienta a 100-110°C 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 XXIV que se puede trasladar sin purificación adicional o purificar por recristalización o cromatografía en gel de sílice.

Esquema V



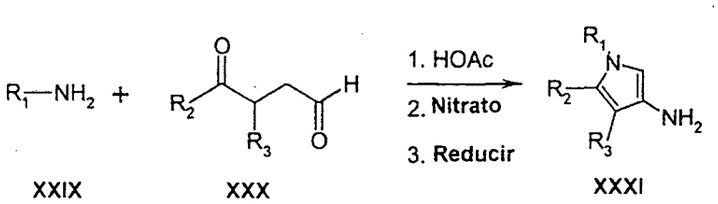

La síntesis de 3-aminopirroles sustituidos (XXVIII) se puede conseguir de una manera análoga a Aiello et al., J. Chem. Soc. Perkins Trans. I, 1981, 1. Esto se esboza en el Esquema VI. Una mezcla de arildioxoalcano (XXV) y amina (XXVI) en ácido acético se calienta a 100-110°C durante 3-6 h y se elabora de la manera usual. El producto (XXVII) en 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 $MgSO_4$ y $Na_2SO_4$. La separación de los componentes volátiles proporciona el nitro-pirrol que se puede trasladar sin purificación adicional o purificar por recristalización 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 activado. El aminopirrol (XXVIII) se puede trasladar sin purificación adicional o purificar por recristalización o cromatografía en gel de sílice.

Esquema VI



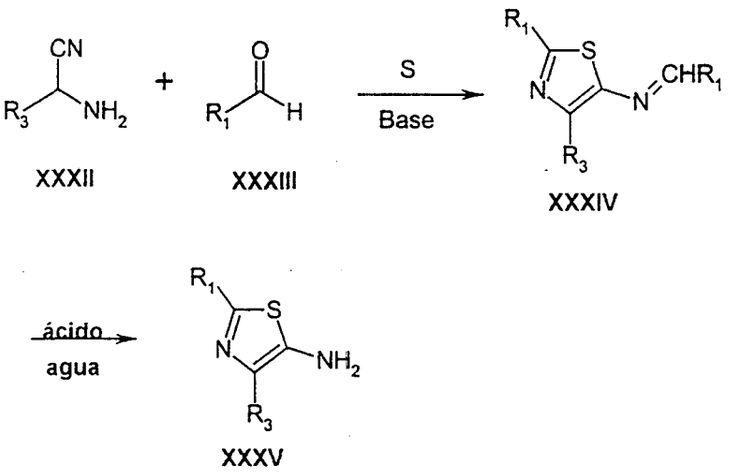

De una manera análoga, una mezcla de la amina XXIX y 3--aril-2,5-dioxoalcano (XXX) en ácido acético se calienta entre 80-110°C durante 2-24 h. La reacción se diluye con agua y se extrae con un disolvente orgánico. Los extractos reunidos se secan con agentes tales como $MgSO_4$ o $Na_2SO_4$ y los componentes 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 recristalización o cromatografía en gel de sílice. Este proceso se ilustra en el Esquema VII.

Esquema VII



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.

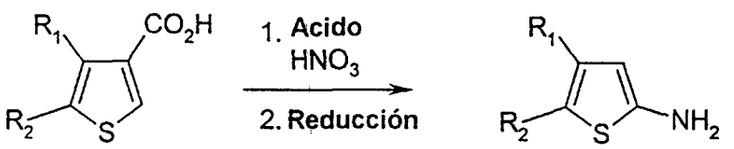
**Esquema VIII**




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.

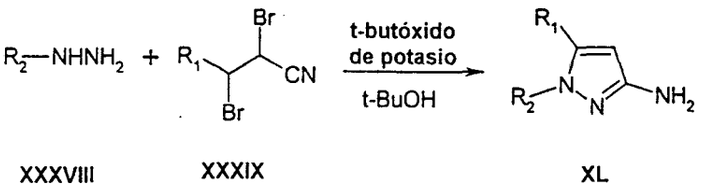
**Esquema IX**




**XXXVI** **XXXVII**

3-aminopirazoles 1,5-disustituidos (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 $Na_2SO_4$ 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.

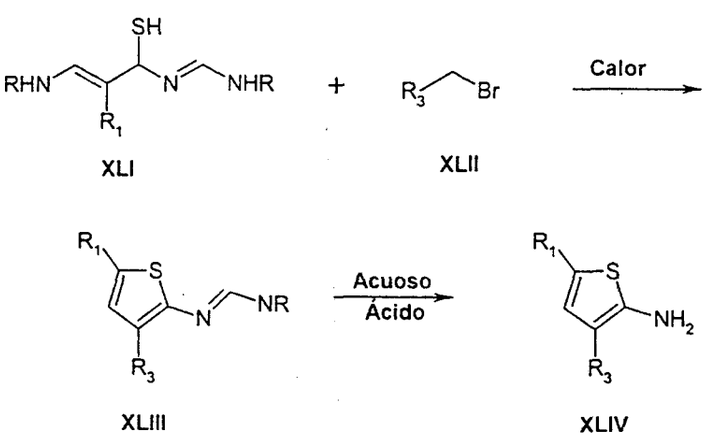
**Esquema X**




XXXVIII XXXIX XL

La síntesis de 2-amino-3,5-tiofenos disustituidos 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-aminotioacriloil)-formamidina sustituida (XLI) y bromuro sustituido (XLII) en un disolvente prótico tal como metanol o etanol se calienta, preferiblemente a la temperatura de 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.

**Esquema XI**

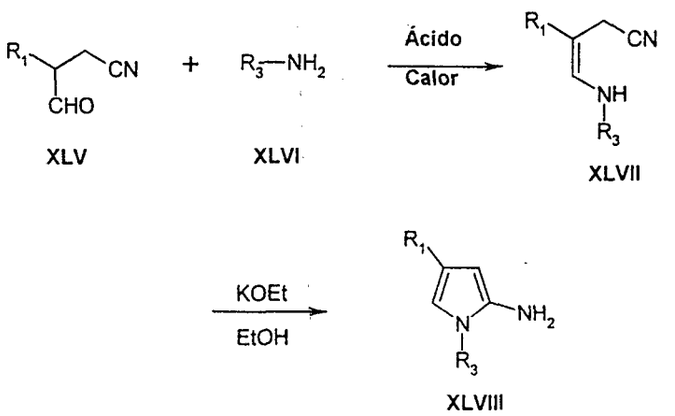



XLI XLII XLIII XLIV

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

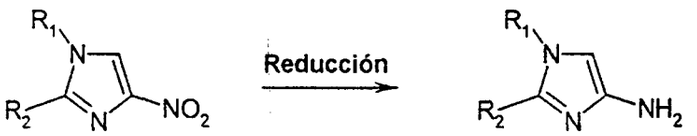
ilustra en el Esquema XII. La sal potasio de formilnitrilo XLV en agua se trata con amina XLVI y ácido acético, y la mezcla se calienta a 50-90°C durante 5-30 min. El aminonitrilo XLVII se recoge por filtración tras el enfriamiento, y luego se agita a temperatura ambiente con una base tal como etóxido 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 $MgSO_4$ y $Na_2SO_4$ 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**




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.

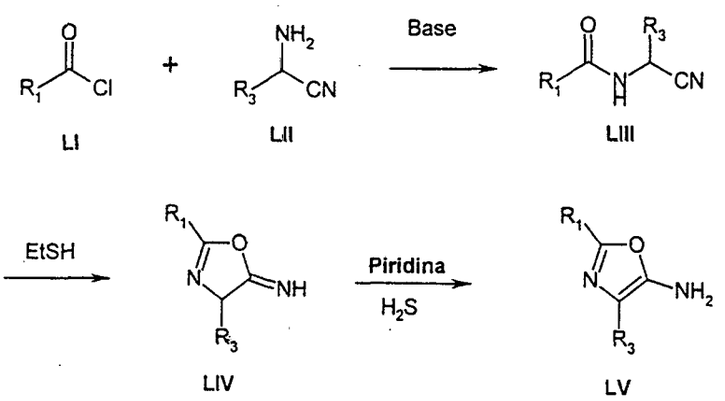
Esquema XIII




XLIX L

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 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 5-30 min. El hidrocloruro 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 volátiles 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.

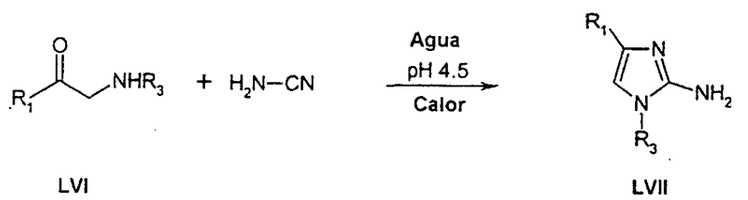
Esquema XIV




LI LII LIII LIV LV

La síntesis de 1,4-disustituido-2-aminopirazoles se 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 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

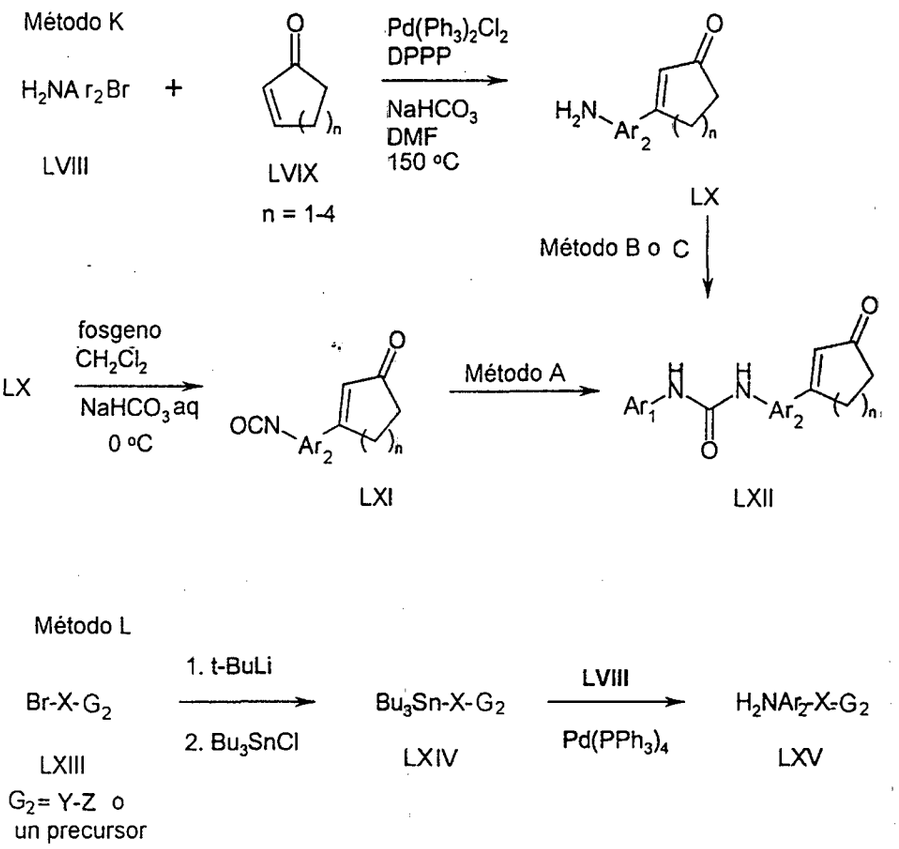



LVI LVII

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

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(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 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 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 síntesis que figuran más adelante.

Esquema XVI



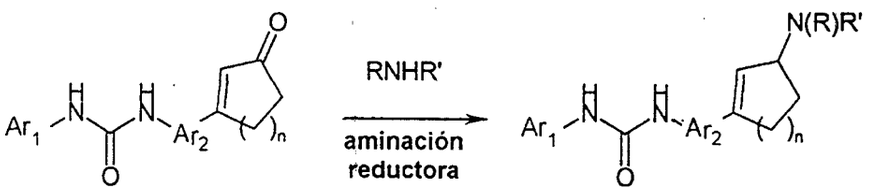

En el Método L, el bromuro LXIII se hace reaccionar con una base fuerte tal como t-butil-litio, en un disolvente adecuado tal como THF, con cloruro de tributilestaño a una temperatura de aproximadamente -50°C a -100°C, de preferencia aproximadamente -78°C, para dar LXIV. A continuación, LXIV se hace 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)paladio(0), a una temperatura de aproximadamente 50°C a 150°C, de preferencia aproximadamente 100°C y en un tubo cerrado herméticamente, proporcionndo LXV. A continuación, LXV 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 K, 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 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 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 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 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 describe en el Método L.

Esquema XVII

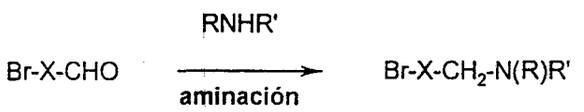
Método M




LXII
n = 1-4

LXVI
-N(R)R' = -Y-Z
n = 1-4

Método N




LXVII

LXVIII
-$CH_2$N(R)R' = -Y-Z

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

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 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.

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, intrasinovial, 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 parale-

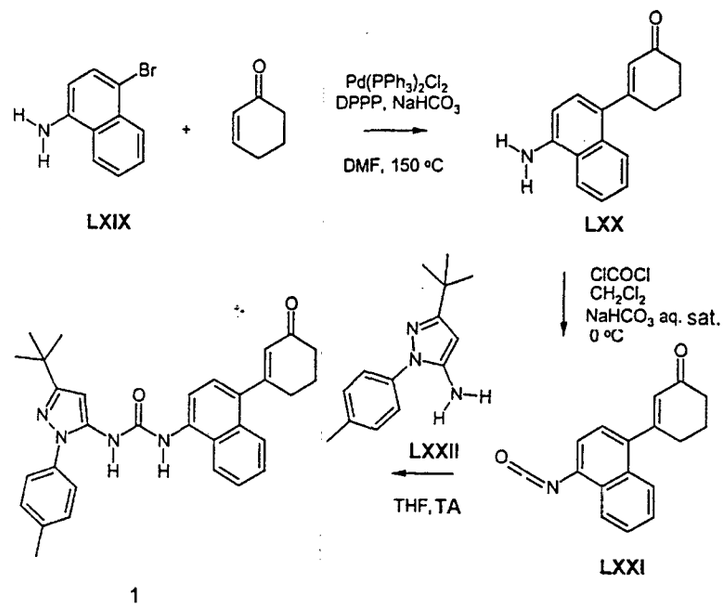
lo). La dosificación separada permite una mayor flexibilidad en el regimen de dosificación.

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. Popovish, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 5° 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

### EJEMPLO 1

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



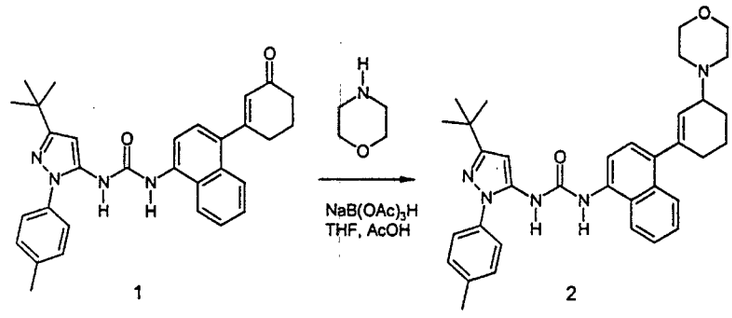

Tal como se esboza en el Método K, un tubo cerrado herméticamente de 350 ml se cargó, bajo una atmósfera inerte, con 4-bromo-1-naftilamina (LXIX) (1,97 g; 8,9 mmol; 1 equiv.), 2-ciclohexenona (1,65 g; 17,2 mmol; 1,9 equiv.), polvo de bicarbonato de sodio (2,17 g; 25,8 mmol; 2,9 equiv.), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (177 mg; 0,43 mmol; 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 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 $MgSO_4$, los componentes volátiles se separaron en vacío. Después, el producto se purificó por cromatografía en columna utilizando EtOAc (al 10 a 50%) en hexanos como eluyente para proporcionar 1,3 g de material que se recristalizó en EtOAc/hexanos caliente para

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 ($Na_2SO_4$), 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 recristalizó durante una noche en EtOAc dos veces para proporcionar 49 mg de cristales amarillos (p.f.: 168-170°C).

**EJEMPLO 2**

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

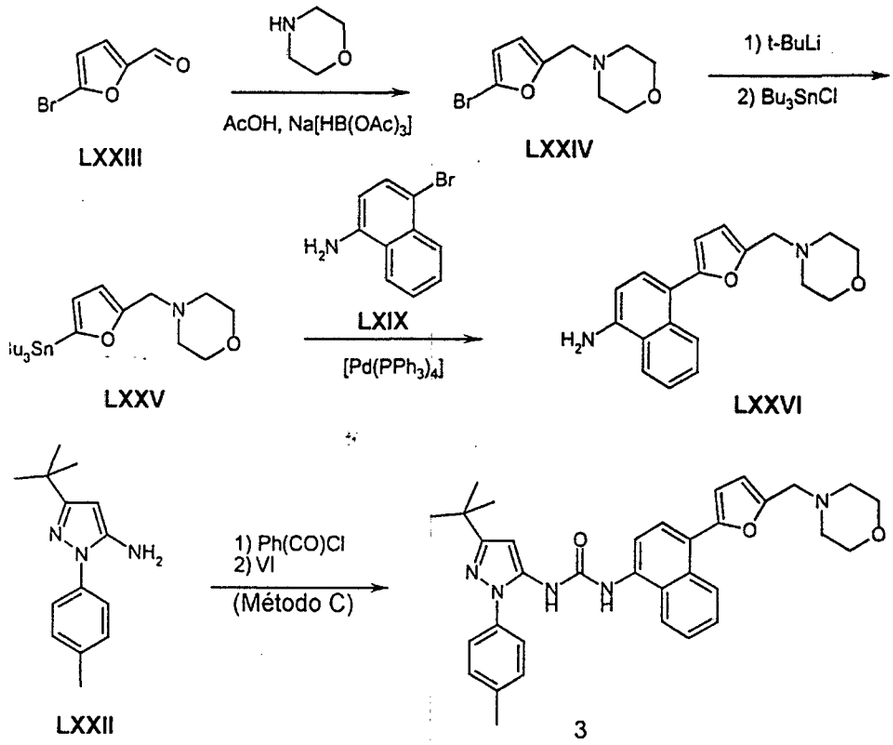



1 2

Tal como se describe en el Método M, el producto del 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 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 ($Na_2SO_4$), filtraron y los disolventes se separaron en vacío. La 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 (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:**




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

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 ($NaH_2PO_4/Na_2HPO_4$ sat.) (10 ml), y la 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 proporcionó 0,526 g (1,15 mmol, rendimiento del 42%) de LXXV.

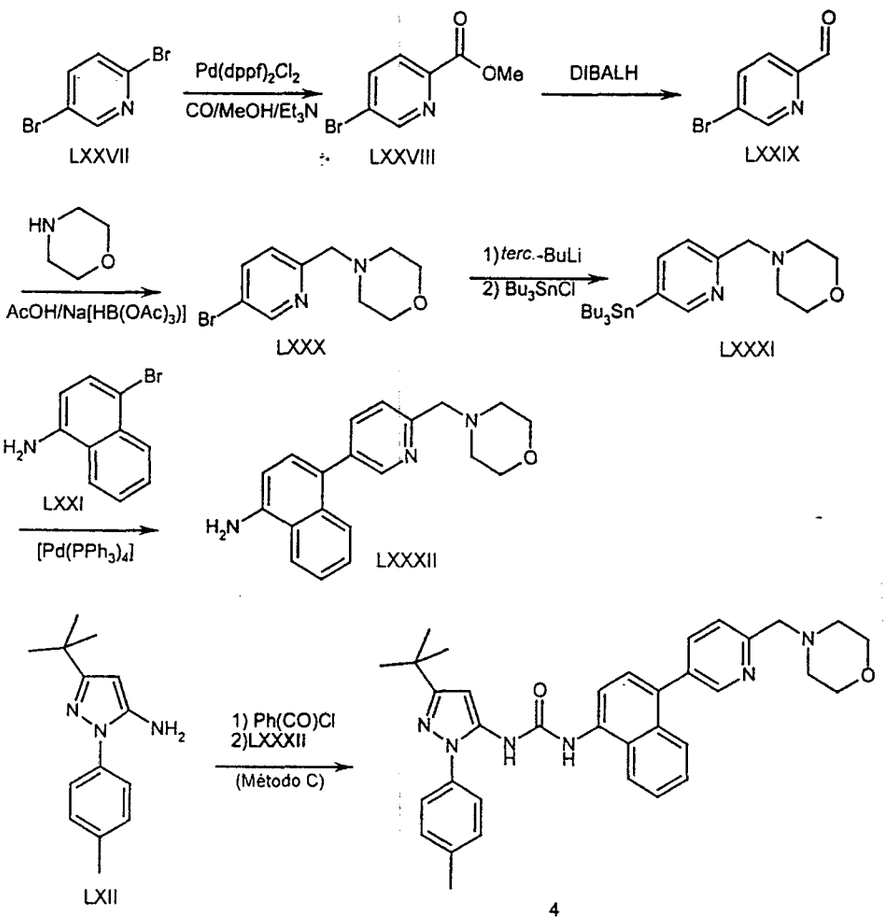
Tal como se esboza en el Método L, LXXV (0,399 g, 0,874 mmol) y LXIX (0,200 g, 0,901 mmol) se disolvieron en 10 ml de 1,4-dioxano anhidro en un tubo que se podía cerrar herméticamente, bajo una atmósfera de gas inerte. La solución se desgasificó y se purgó con nitrógeno (2 veces). Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (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 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 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 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 de un sólido amarillo (0,338 g, 0,600 mmol, rendimiento del 65%) que se purificó adicionalmente por recristalización para

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-4-ilmetil)piridin-3-il]naftalen-1-il}urea:**




Según se describe por R.J. Chambers y A. Marfat, (Synthetic Communications, 1997, 27, 515) una mezcla de 2,5-dibromopiridina (LXXVII) (9,90 g, 41,78 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (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 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

305
513
948



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 (trietilamina 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 ($Na_2HPO_4/NaH_2PO_4$ 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 (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 rápida (acetato de etilo) del residuo dió LXXXI en forma de un aceite incoloro (548,8 mg 1,17 mmol, 65%).

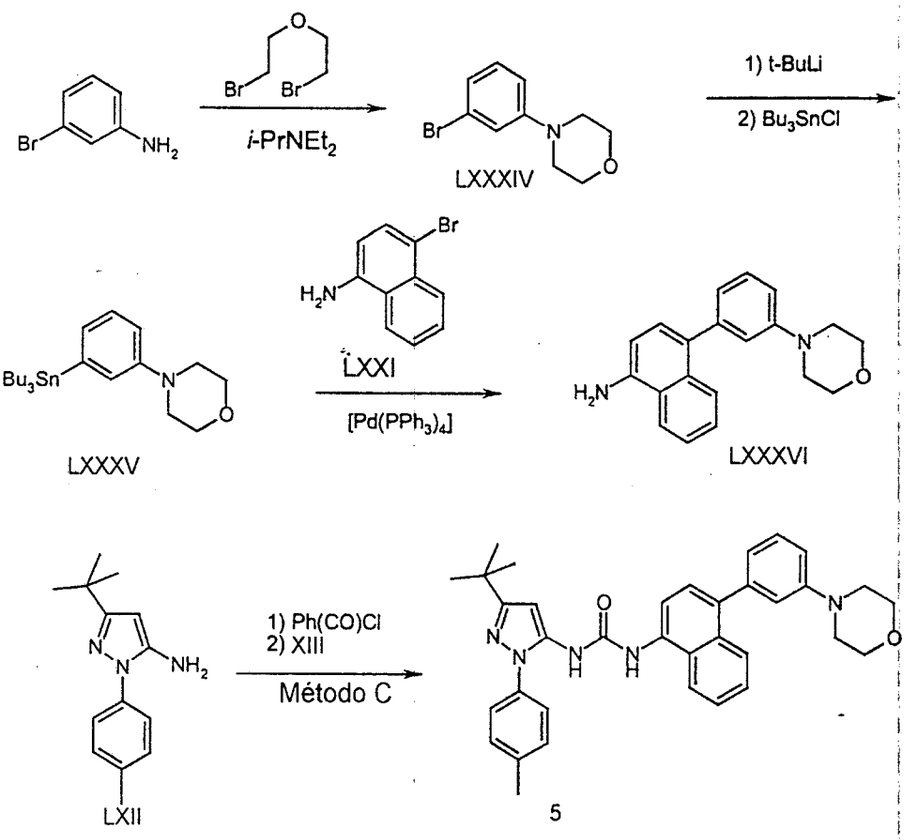
Una solución desgasificada de LXXXI (302 mg, 0,646 mmol), LXIX (177 mg, 0,797 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (55 mg, 0,48 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (10 ml) se calentó hasta 100°C en un tubo cerrado herméticamente durante 16 h. El precipitado negro se separó por filtración y el tubo se lavó con acetato de etilo. 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 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 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 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°C).

**EJEMPLO 5**

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

-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 ($Na_2SO_4$), 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 tributilestaño (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 ($NaH_2PO_4/Na_2HPO_4$ 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.

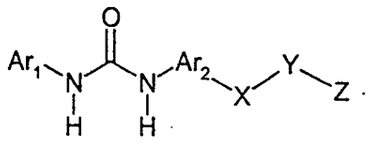
LXXXV (1,49 g, 3,51 mmol) y LXIX (0,69 g, 3,11 mmol) se disolvieron en 20 ml de 1,4-dioxano anhidro en un tubo susceptible de ser cerrado herméticamente, bajo una atmósfera de gas inerte. La solución se desgasificó y se purgó con nitrógeno (2 veces). Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,21 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.

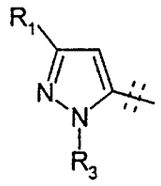
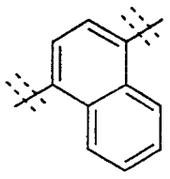
LXXXVI (0,360 g, 1,18 mmol) se hizo reaccionar con el fenilcarbamato de LXII (0,69 g, 1,97 mmol) de acuerdo con el Método C. El producto se purificó por cromatografía de resolución rápida para dar un sólido incoloro (0,433 g, 0,77 mmol, rendimiento del 66%) que se purificó adicionalmente mediante recristalización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

La Tabla 1 ilustra compuestos adicionales de la inven-

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

**TABLA 1**



$Ar_1$ =  $Ar_2$ = 

| Ej. No. | $R_1$ | $R_3$ | X[a] | Y[b] | Z[c] | p.f. °C |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 6 | *t*-Bu | 4-MePh | fenilo | 4-$CH_2$ | 4-morfolinilo | 146-148 |
| 7 | *t*-Bu | 4-MePh | fenilo | 3-$CH_2$ | 4-morfolinilo | 120-122 |
| 8 | *t*-Bu | 4-MePh | fenilo | **enlace** | 4[d]-(4-morfolinilo) | >230 |
| 9 | *t*-Bu | 4-MePh | fenilo | 4-$CH_2$ | 4-morfolinilo | 183-186 |
| 10 | *t*-Bu | 4-MePh | fenilo | 4-$CH_2$ | $NMe_2$ | 108-114 |
| 11 | *t*-Bu | 4-MePh | 2-piridilo | 5-$CH_2$ | 4-morfolinilo | espuma |
| 12 | *t*-Bu | 4-MePh | 1-cicloheptenilo | **enlace** | 3[d]-(4-morfolinilo) | 133-135 |
| 13 | *t*-Bu | 6-Me-3-piridilo | 3-piridilo | 6-($CH_2$) | 4-morfolinilo | 162-165 |
| 14 | *t*-Bu | Me | 3-piridilo | 6-($CH_2$) | 4-morfolinilo | espuma |
| 15 | *t*-Bu | 6-Me-3-piridilo | 1-ciclohexenilo | 3-[NH-($CH_2$)$_2$] | 4-morfolinilo | |

[a] el número se refiere a la posición en X que está unida al anillo de naftaleno ($Ar_2$). [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.

## EVALUACIÓN DE PROPIEDADES BIOLÓGICAS

### Inhibición de la producción de TNF en células THP

La inhibición de la producción de citoquinas se puede observar midiendo la inhibición de TNFα 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 mM), peniclina 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 de dilución en RPMI 1640 2 veces mayor que la concentración de ensayo final deseada. Células THP.1 confluentes (2 x $10^6$ 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; estériles) que contenían 125 µl 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 $CO_2$ antes de la estimulación con lipopolisacárido (LPS; 1 µg/ml final; Siga L-2630 del serotipo 0111.B4 de E. coli; almacenada como 1 mg/ml de material en $H_2O$ destilada y rastreada en cuanto a endotoxina a -80°C). Las células en blanco (no estimuladas) recibieron vehículo $H_2O$; el volumen de incubación final era 250 µl. La incubación durante una 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 cuanto a TNFα 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 $CI_{50}$ calculado es la concentración del compuesto de ensayo que provocó una disminución del 50% en la producción máxima de TNF$\alpha$.

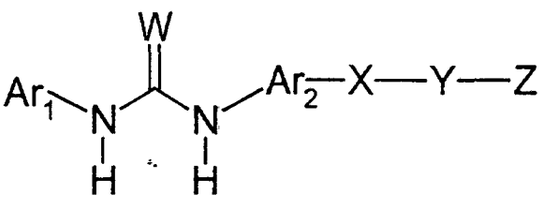
Se evaluaron compuestos preferidos incluidos los de los Ejemplos de síntesis anteriores, y en este ensayo tenían una $CI_{50}$ > 10 $\mu$M.

**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.

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

en donde:

$Ar_1$ se selecciona del grupo que consiste en:

pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, furano y tiofeno;
en donde $Ar_1$ puede estar sustituido con uno o más de $R_1$, $R_2$ o $R_3$;

$Ar_2$ es:

fenilo, naftilo, quinolina, isoquinolina, tetrahidronaftilo, tetrahidroquinolina, tetrahidroisoquinolina, bencimidazol, benzofurano, indanilo, indenilo o indol, estando cada uno opcionalmente sustituido con cero a tres grupos $R_2$;

X es:

a) un cicloalquilo o cicloalquenilo $C_{5-8}$ opcionalmente sustituido con 0-2 grupos oxo ó 0-3 cadenas de alquilo $C_{1-4}$ ramificado o no ramificado, alcoxi $C_{1-4}$ o alquil $C_{1-4}$--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:

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;

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 $C_{1-6}$-$S(O)_m$, CN, $CONH_2$, 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 $C_{1-6}$;

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,

que están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos que consisten en ciano, alquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, hidroxi, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)amino-alquilo $C_{1-3}$, fenilamino-alquilo $C_{1-3}$ y alcoxi $C_{1-3}$-alquilo $C_{1-3}$;

c) alcoxi $C_{1-6}$, amina secundaria o terciaria, en 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--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 $C_{1-6}$, hidroxis o mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminos, alquil $C_{1-6}$-$S(O)_r$ y fenil--$S(O)_t$, 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;

$R_1$ es:

(a) alquilo $C_{3-10}$ ramificado o no ramificado, opcionalmente 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 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 halógeno, alquilo $C_{1-6}$ ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, cicloalquilo $C_{3-8}$, cicloalquenilo $C_{5-8}$, hidroxi, 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 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y

biciclohepta nilo, 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;

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

(d) un cicloalquenilo $C_{5-7}$ seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y biciclohepteno nilo, en donde el grupo cicloalquenilo de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo $C_{1-3}$;

(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;

$R_2$ 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, que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, metoxicarbonilo o fenilsulfonilo;

$R_3$ es:

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 $C_{1-6}$ ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, fenil-alquilo $C_{1-5}$, naftil-alquilo $C_{1-5}$, halo, hidroxi, ciano, alquiloxi $C_{1-3}$ 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 $(C_{1-3})$-amino, fenilamino, naftilamino, heterociclilamino, en donde el resto hetericiclilo se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente, $NH_2C(O)$, un mono- o di-

alquil ($C_{1-3}$)aminocarbonilo, alquil $C_{1-5}$-C(O)-alquilo $C_{1-4}$, amino-alquilo $C_{1-5}$, mono- o di-alquil ($C_{1-3}$)amino-alquilo $C_{1-5}$, amino-S(O)$_2$, di-alquil($C_{1-3}$)amino-S(O)$_2$, $R_4$-alquilo $C_{1-5}$, $R_5$-alcoxi $C_{1-5}$, $R_6$-C(O)-alquilo $C_{1-5}$ y $R_7$-alquil $C_{1-5}$($R_8$)N, carboxi-mono- o di-alquil ($C_{1-5}$)amino;

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, ciclopentanotiofeno y ciclohexanotiofeno; en donde el anillo de 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, nitro, amino, mono- o di-alquil ($C_{1-3}$)amino, fenilamino, naftilamino, heterociclilamino, en donde el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito aquí 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 $C_{1-5}(R_{13})N$;

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

d) cicloalquenilo $C_{5-7}$ seleccionado del grupo 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 $C_{1-3}$;

e) acetilo, aroílo, alcoxicarbonilalquilo o fenilsulfonilo; o

f) alquilo $C_{1-6}$ ramificado o no ramificado, que puede estar 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:

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 seleccionan independientemente del grupo que consiste en morfolina, piperidina, piperazina, imidazol y tetrazol;

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

sus derivados farmacéuticamente aceptables.

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

donde:

$Ar_2$ es naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo o indenilo

y

W es O.

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

$Ar_1$ es tiofeno o pirazol;

X es cicloalquilo $C_{5-7}$ o cicloalquenilo $C_{5-7}$ opcionalmente sustituido con 0-2 grupos oxo ó 0-3 alquilos $C_{1-4}$ ramificados o no ramificados, alcoxis $C_{1-4}$ o alquil $C_{1-4}$-aminos; o X es fenilo, piridina, tetrahidropiridina, pirimidina, furano o tiofeno, estando cada uno opcionalmente sustituido de forma independiente 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;

$R_1$ es alquilo $C_{1-4}$ ramificado o no ramificado, ciclopropilo o ciclohexilo opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo $C_{1-3}$;

$R_3$ 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, alcoxicarbonilalquilo o ciclopropilo o ciclopentilo opcionalmente sustituido tal como se ha descrito aquí anteriormente en la reivindicación 1.

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

$Ar_1$ es pirazol;

X es ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, opcionalmente sustituido con un grupo oxo ó 0-3 alquilos $C_{1-4}$ ramificados o no ramificados, alcoxis $C_{1-4}$ o alquil $C_{1-4}$-aminos; o X es fenilo, piridina, furano o tiofeno, estando cada uno opcionalmente sustituido de forma independiente 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.

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

Y es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2CH_2NH-$ o un enlace;

y

Z es

fenilo, imidazol, furano, piperazina, tetrahidropirano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-sulfóxido, piperidina, 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 mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminos, alquil $C_{1-6}S(O)_r$ y fenil-$S(O)_t$, 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.

6.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, 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 ha descrito aquí anteriormente en la reivindicación 1, 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-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;

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;

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.

8.- Un método para tratar una enfermedad inflamatoria, 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 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, 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 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, 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.

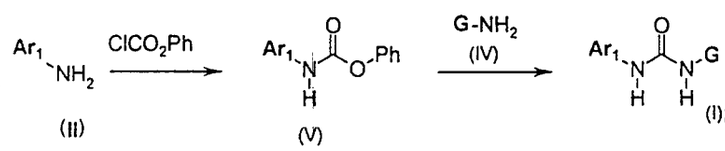
13.- Un método para tratar una enfermedad mediada por neutrófilos, seleccionada del grupo que consiste en apoplejía, infarto de miocardio, lesión térmica, síndrome del dolor

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, 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

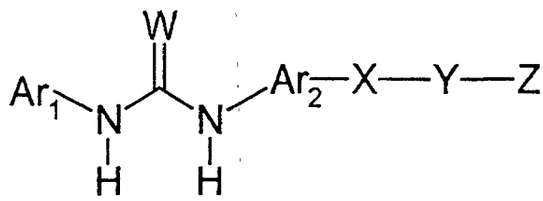
hacera reaccionar, en condiciones de reacción adecuadas, el compuesto (V) con un compuesto de arilamina (IV) en un disolvente no prótico, para producir un compuesto de la fórmula (I):




en donde G es $Ar_2$-X-Y-Z como se define aquí antes en la reivindicación 1.

## RESUMEN

Se describen nuevos compuestos heterocíclicos aromáticos de la fórmula (I), en donde $Ar_1$, $Ar_2$, 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 procedimientos para preparar tales compuestos.



(I)

PA 204630

# 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 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

533

01/PRO

462

11/16/99 JC600 U.S. PTO

JC933 U.S. PTO 60/165867 11/18/99

# 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 02-2955. A duplicate copy of this request is enclosed for the convenience of the Assistant Commissioner. | | - |

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

60165867 111699

425 534
6/8/99

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 |

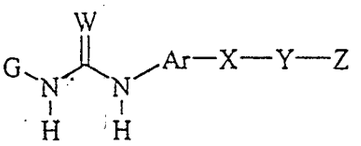
09161PV.050

Docket No. 9/161 PV

# Compounds Useful as Anti-inflammatory Agents

## 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,

*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 TNFα) and IL-1β. A number of anti-cytokine therapies are currently in clinical trials. Efficacy has been demonstrated with a monoclonal antibody directed against TNFα in a number of autoimmune diseases (Heath, P., "CDP571: An Engineered Human IgG4 Anti-TNFα 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 TNFα and to membrane bound TNF.

A soluble TNFα receptor has been engineered that interacts with TNFα. The approach is similar to that described above for the monoclonal antibodies directed against TNFα; both agents bind to soluble TNFα, 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 TNFα 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

patients with septic shock syndrome (Dinarello, 1995, *Nutrution 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.

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 disregulation of both IL-1 and TNF (Howells, 1995, *Oral Dis. 1*, 266).

Proinflammatory cytokines such as TNFα and IL-1β are also important mediators of septic shock and associated cardiopulmonary dysfunction, acute respiratory distress syndrome (ARDS) and multiple organ failure. TNFα 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 TNFα 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 TNFα 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 TNFα 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).

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).

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.

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, leukopherisis, 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).

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

The proinflammatory cytokine IL-6 has been implicated with the acute phase response. IL-6 is a growth factor in a number in oncological diseases including multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias (Treon, *et al.*, 1998, *Current Opinion in Hematology 5*: 42). It has also been shown to be an important mediator of inflammation within the central nervous system. Elevated levels of IL-6 are found in several neurological disorders including AIDS dementia complex, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, CNS trauma and viral and bacterial meningitis (Gruol, *et al.*, 1997, *Molecular Neurobiology.15*: 307). IL-6 also plays a significant role in osteoporosis. In murine models it has been shown to effect bone resorption and to induce osteoclast activity (Ershler *et al.*, 1997, *Development and Comparative Immunol. 21*: 487). Marked cytokine differences, such as IL-6 levels, exist in vivo between osteoclasts of normal bone and bone from patients with Paget's disease (Mills, *et al.*, 1997, *Calcif Tissue Int. 61*, 16). A number of cytokines 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, *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.*, 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 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, 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

cytokines was observed indicating a role in this disease (Udomsangpetch *et al.*, 1997, *Am J Trop Med Hyg. 57*, 501). The importance of free radical species in the pathogenesis of various infectious diseases has been established. The nitric oxide synthesis pathway is activated in response to infection with certain viruses via the induction of proinflammatory cytokines such as IFN γ (Akaike, *et al.*, 1998, *Proc Soc Exp Biol Med. 217*, 64). Patients, chronically infected with hepatitis B virus (HBV) can develop cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Viral gene expression and replication in HBV transgenic mice can be suppressed by a post-transcriptional mechanism mediated by IFN γ, TNF and IL-2 (Chisari, *et al.*, 1995, *Springer Semin Immunopathol. 17*, 261). IFN γ can selectively inhibit cytokine induced bone resorption. It appears to do this via the intermediacy of nitric oxide (NO) which is an 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 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 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 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 example, WO 98/52558 discloses heteroaryl urea compounds which are indicated to be

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 atheroclerosis.

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 SUMMARYOF 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.

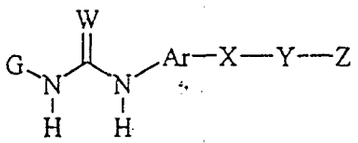
It is therefore an object of the invention to provide novel compounds which inhibit the release of inflammatory cytokines such as interleukin-1 and tumor necrosis factor.

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.

## DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

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



(I)

wherein:

G is :

an aromatic $C_{6-10}$ carbocycle or a nonaromatic $C_{3-10}$ 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 $R_1$, $R_2$ or $R_3$;

Ar is:

phenyl, naphthyl, quinolinyl, isoquinolinyl, tetrahydronaphthyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, indolinyl, benzothienyl, dihydrobenzothienyl, indanyl, indenyl or indolyl each being optionally substituted by one or more $R_4$ or $R_5$;

X is:

a $C_{5-8}$ cycloalkyl or cycloalkenyl optionally substituted with one to two oxo groups or one to three $C_{1-4}$ alkyl, $C_{1-4}$ alkoxy or $C_{1-4}$ alkylamino chains;

phenyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridinonyl, dihydropyridinonyl, maleimidyl, dihydromaleimidyl, piperdinyl, benzimidazole, 3H-imidazo[4,5-b]pyridine, piperazinyl, pyridazinyl or pyrazinyl;

Y is:

a bond or a $C_{1-4}$ 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 $C_{1-4}$ alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

Z is:

phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furanyl, thienyl, pyranyl each being optionally substituted with one to three halogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{1-6}$ alkoxy, hydroxy, amino, mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino, $C_{1-6}$

alkyl-$S(O)_m$, CN, $CONH_2$, COOH or phenylamino wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, $C_{1-6}$ alkyl or $C_{1-6}$ alkoxy;

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, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{1-6}$ alkoxy, hydroxy, amino, mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino-$C_{1-3}$ alkyl, $CONH_2$, phenylamino-$C_{1-3}$ alkyl or $C_{1-3}$ alkoxy-$C_{1-3}$ alkyl;

halogen, $C_{1-4}$ alkyl, cyano, amino, hydroxy, $C_{1-6}$ alkoxy, $NH_2C(O)$, mono- or di($C_{1-3}$alkyl) aminocarbonyl, mono- or di($C_{1-6}$alkyl)amino, secondary or tertiary amine wherein the amino nitrogen is covalently bonded to $C_{1-3}$ alkyl or $C_{1-5}$ alkoxyalkyl, pyridinyl-$C_{1-3}$ alkyl, imidazolyl-$C_{1-3}$ alkyl, tetrahydrofuranyl-$C_{1-3}$ alkyl, nitrile-$C_{1-3}$ alkyl, carboxamide-$C_{1-3}$ alkyl, phenyl, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, $C_{1-6}$ alkoxy, hydroxy or mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino, $C_{1-6}$ alkyl-$S(O)_m$, or phenyl-$S(O)_m$, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, $C_{1-6}$ alkoxy, hydroxy, halogen or mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino;

$C_{1-6}$ alkyl-$S(O)_m$, and phenyl-$S(O)_m$, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, $C_{1-6}$ alkoxy, hydroxy or mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino;

each $R_1$ is independently:

$C_{1-10}$ alkyl optionally be partially or fully halogenated, and optionally substituted with one to three $C_{3-10}$ 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, $C_{1-6}$ alkyl which is optionally partially or fully

halogenated, $C_{3-8}$ cycloalkanyl, $C_{5-8}$ cycloalkenyl, hydroxy, cyano, $C_{1-3}$ alkoxy which is optionally partially or fully halogenated or $NH_2C(O)$, mono- or di($C_{1-3}$alkyl)amino, and mono- or di($C_{1-3}$alkyl)aminocarbonyl;

cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, or cycloheptyloxy each being optionally partially or fully halogenated and optionally substituted with one to three $C_{1-3}$ alkyl groups optionally partially or fully halogenated, CN, hydroxy$C_{1-3}$alkyl 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;

phenyloxy or benzyloxy each being optionally partially or fully halogenated and optionally substituted with one to three $C_{1-3}$ alkyl groups optionally partially or fully halogenated, CN, hydroxy$C_{1-3}$alkyl 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, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl or bicycloheptanyl, each being optionally partially or fully halogenated and optionally substituted with one to three $C_{1-3}$ alkyl groups optionally partially or fully halogenated, CN, hydroxy$C_{1-3}$alkyl 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;

$C_{3-10}$ branched or unbranced alkenyl each being optionally partially or fully halogenated, and optionally be substituted with one to three $C_{1-5}$ branched or unbranched alkyl, phenyl, naphthyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, isoxazolyl or isothiazolyl, each of the aforementioned being substituted with zero to five halogen, $C_{1-6}$ alkyl which is optionally partially or fully halogenated, cyclopropanyl, cyclobutanyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, cycloheptanyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl and bicycloheptanyl, hydroxy, cyano, $C_{1-3}$ alkyloxy which is optionally partially or fully halogenated, $NH_2C(O)$, mono- or di($C_1$.

$_3$alkyl)aminocarbonyl; the $C_{3-10}$ branched or unbranced alkenyl being optionally 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 $C_{1-3}$ alkyl groups;

cyano, halogen;

methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl and propoxycarbonyl;

silyl containing three $C_{1-4}$ alkyl groups optionally partially or fully halogenated;

$C_{3-6}$ 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 $C_{1-4}$ alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, nitrile, morpholino, piperidinyl, piperazinyl, imidazolyl, phenyl, pyridinyl, tetrazolyl, or mono- or di($C_{1-3}$alkyl)amino optionally substituted by one or more halogen atoms;

each $R_2$, $R_4$, and $R_5$ is

a $C_{1-6}$ branched or unbranched alkyl optionally partially or fully halogenated, acetyl, aroyl, $C_{1-4}$ branched or unbranched alkoxy, each being optionally partially or fully halogenated, halogen, methoxycarbonyl, $C_{1-3}$ alkyl-$S(O)_m$ optionally partially or fully halogenated, or phenylsulfonyl;

$C_{1-6}$ alkoxy, hydroxy, amino, or mono- or di-($C_{1-4}$ alkyl)amino, cyano, halogen;

$OR_6$;

nitro; or

mono- or di-($C_{1-4}$ alkyl)amino-$S(O)_2$ optionally partially or fully halogenated, or $H_2NSO_2$;

each $R_3$ is independently:

phenyl, naphthyl, morpholinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxazoyl, triazolyl, tetrazolyl, thienyl, furyl, tetrahydrofuryl, isoxazolyl, isothiazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, 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, $C_{1-6}$ branched or unbranched alkyl which is optionally partially or fully halogenated, cyclopropanyl, cyclobutanyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, cycloheptanyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl, bicycloheptanyl, phenyl $C_{1-5}$ alkyl, naphthyl $C_{1-5}$ alkyl, halogen, hydroxy, oxo, cyano, $C_{1-3}$ alkyloxy optionally partially or fully halogenated, phenyloxy, naphthyloxy, heteroaryloxy or heterocyclicoxy wherein the heterocyclic or heteroaryl moiety is as hereinabove described in this paragraph, nitro, amino, mono- or di-($C_{1-3}$alkyl)amino, phenylamino, naphthylamino, heteroaryl or heterocyclic amino wherein the heteroaryl heterocyclic moiety is as hereinabove described in this paragraph, $NH_2C(O)$, a mono- or di-($C_{1-3}$alkyl) aminocarbonyl, $C_{1-5}$ alkyl-C(O)-$C_{1-4}$ alkyl, amino-$C_{1-5}$ alkyl, mono- or di-($C_{1-3}$alkyl)amino-$C_{1-5}$ alkyl, amino-$S(O)_2$, di-($C_{1-3}$alkyl)amino-$S(O)_2$, $R_7$-$C_{1-5}$ alkyl, $R_8$-$C_{1-5}$ 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;

a fused aryl selected from benzocyclobutanyl, indanyl, indenyl, dihydronaphthyl, tetrahydronaphthyl, benzocycloheptanyl and benzocycloheptenyl, or a fused heteroaryl

selected from cyclopentenopyridinyl, cyclohexanopyridinyl, cyclopentanopyrimidinyl, cyclohexanopyrimidinyl, cyclopentanopyrazinyl, cyclohexanopyrazinyl, cyclopentanopyridazinyl, cyclohexanopyridazinyl, cyclopentanoquinolinyl, cyclohexanoquinolinyl, cyclopentanoisoquinolinyl, cyclohexanoisoquinolinyl, cyclopentanoindolyl, cyclohexanoindolyl, cyclopentanobenzimidazolyl, cyclohexanobenzimidazolyl, cyclopentanobenzoxazolyl, cyclohexanobenzoxazolyl, cyclopentanoimidazolyl, cyclohexanoimidazolyl, cyclopentanothienyl and cyclohexanothienyl; 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, $C_{1-6}$ alkyl which is optionally partially or fully halogenated, halo, cyano, $C_{1-3}$ alkyloxy which is optionally partially or fully halogenated, phenyloxy, naphthyloxy, heteroaryloxy or heterocyclicoxy wherein the heteroaryl or heterocyclic moiety is as hereinabove described in this paragraph, nitro, amino, mono- or di-($C_{1-3}$alkyl)amino, phenylamino, naphthylamino, heteroaryl or heterocyclic amino wherein the heteroaryl or heterocyclic moiety is as hereinabove described in this paragraph, $NH_2C(O)$, mono- or di-($C_{1-3}$alkyl)aminocarbonyl, $C_{1-4}$ alkyl-OC(O), $C_{1-5}$ alkyl-C(O)-$C_{1-4}$ alkyl, amino-$C_{1-5}$ alkyl, mono- or di-($C_{1-3}$)alkylamino-$C_{1-5}$ alkyl, $R_{12}$-$C_{1-5}$ alkyl, $R_{13}$-$C_{1-5}$ alkoxy, $R_{14}$-C(O)-$C_{1-5}$ alkyl or $R_{15}$-$C_{1-5}$ alkyl($R_{16}$)N;

cyclopropanyl, cyclobutanyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, cycloheptanyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl or bicycloheptanyl, each being optionally partially or fully halogenated and optionally substituted with one to three $C_{1-3}$ alkyl groups, or an analog of such cycloalkyl group wherein one to three ring methylene groups are 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 $C_{1-3}$ alkyl groups;

$C_{1-4}$ alkyl-phenyl-C(O)-$C_{1-4}$ alkyl-, $C_{1-4}$ alkyl-C(O)-$C_{1-4}$ alkyl- or $C_{1-4}$ alkyl-phenyl-$S(O)_m$-$C_{1-4}$ alkyl-;

$C_{1-6}$ alkyl or $C_{1-6}$ branched or unbranched alkoxy each of which is optionally partially or fully halogenated or optionally substituted with $R_{17}$;

$OR_{18}$ or $C_{1-6}$ alkyl optionally substituted with $OR_{18}$;

amino or mono- or di-($C_{1-5}$alkyl)amino optionally substituted with $R_{19}$;

$R_{20}C(O)N(R_{21})$-, $R_{22}O$- or $R_{23}R_{24}NC(O)$-; $R_{26}(CH_2)_mC(O)N(R_{21})$- or $R_{26}C(O)(CH_2)_mN(R_{21})$-;

$C_{2-6}$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 two oxo groups, pyrroldinyl, pyrrolyl, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, imidazolyl, phenyl, pyridinyl, tetrazolyl one or more $C_{1-4}$ alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, nitrile, morpholino, piperidinyl, piperazinyl, imidazolyl, phenyl, pyridinyl, tetrazolyl, or mono- or di($C_{1-4}$ alkyl)amino optionally substituted by one or more halogen atoms; or

aroyl;

$R_6$ is a:

$C_{1-4}$ 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, piperidinyl, piperazinyl, imidazolyl, pyridinyl, tetrazolyl, amino or mono- or di-($C_{1-4}$alkyl)amino optionally partially or fully halogenated;

each $R_{11}$ and $R_{16}$ is independently:
hydrogen or $C_{1-4}$ alkyl optionally partially or fully halogenated;

$R_{18}$ is independently:
hydrogen or a $C_{1-4}$ alkyl optionally independently substituted with oxo or $R_{25}$;

$R_{20}$ is independently:
$C_{1-10}$ alkyl optionally partially or fully halogenated, phenyl, or pyridinyl;

$R_{21}$ is independently:
hydrogen or $C_{1-3}$ alkyl optionally partially or fully halogenated;

each $R_{22}$, $R_{23}$ and $R_{24}$ is independently:
hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl optionally partially or fully halogenated, said $C_{1-6}$ alkyl is optionally interrupted by one or more O, N or S, said $C_{1-6}$ alkyl also being independently optionally substituted by mono- or di-($C_{1-3}$alkyl)aminocarbonyl, phenyl, pyridinyl, amino or mono- or di-($C_{1-4}$alkyl)amino each of which is optionally partially or fully halogenated and optionally substituted with mono- or di-($C_{1-3}$alkyl)amino;
or $R_{23}$ and $R_{24}$ taken together optionally form a heterocyclic or heteroaryl ring;

m = 0, 1 or 2;

W is O or S and

pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

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

G is:

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, 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, morpholinyl, tetrahydropyranyl, dioxanyl, tetramethylene sulfonyl, tetramethylene sulfoxidyl, oxazolinyl, thiazolinyl, imidazolinyl, tertrahydropyridinyl, homopiperidinyl, pyrrolinyl, tetrahydropyrimidinyl, decahydroquinolinyl, decahydroisoquinolinyl, thiomorpholinyl, thiazolidinyl, dihydrooxazinyl, dihydropyranyl, oxocanyl, heptacanyl, thioxanyl or dithianyl;

wherein G is substituted by one or more $R_1$, $R_2$ or $R_3$;

In 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, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, benzpyrazolyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothiophenyl, indanyl, indenyl, indolyl, indolinyl, indolonyl or indolinonyl, wherein G is substituted by one or more $R_1$, $R_2$ or $R_3$;

Ar is:

naphthyl, quinolinyl, isoquinolinyl, tetrahydronaphthyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, indanyl, indenyl or indolyl each being optionally substituted by one or more $R_4$ or $R_5$ groups;

X is:

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

Y is:

a bond or

a $C_{1-4}$ 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 $C_{1-4}$ alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

Z is:

phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyl, furanyl, thienyl, dihydrothiazolyl, dihydrothiazolyl sulfoxidyl, pyranyl, pyrrolidinyl which are optionally substituted with one to three cyano, $C_{1-3}$ alkyl, $C_{1-3}$ alkoxy, amino, mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino, $CONH_2$ or OH;

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

tetramethylene sulfonyl which are optionally substituted with one to three cyano, $C_{1-3}$ alkyl, $C_{1-3}$ alkoxy, amino, mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino, $CONH_2$, or OH; cyano, $C_{1-6}$ alkyl-$S(O)_m$, halogen, hydroxy, $C_{1-4}$ alkoxy, amino, mono- or di-($C_{1-6}$ alkyl)amino, mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)aminocarbonyl or $NH_2C(O)$;

each $R_1$ is independently:

$C_{3-6}$ alkyl optionally partially or fully halogenated, and optionally substituted with one to three $C_{3-6}$cycloalkyl, phenyl, thienyl, furyl, isoxazolyl or isothiazolyl; each of the aforementioned being optionally substituted with one to three groups selected from halogen, $C_{1-3}$ alkyl which is optionally partially or fully halogenated, hydroxy, cyano or $C_{1-3}$alkoxy which is optionally partially or fully halogenated;

cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, bicyclopentanyl or bicyclohexanyl, each being optionally partially or fully halogenated and optionally substituted with one to three $C_{1-3}$ alkyl groups optionally partially or fully halogenated, CN, hydroxy$C_{1-3}$alkyl 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 $C_{1-4}$ alkyl groups optionally partially or fully halogenated;

$R_2$ is independently:

halogen, $C_{1-3}$ alkoxy, $C_{1-2}$ alkylsulfonyl or cyano;

$R_3$ 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, $C_{1-6}$ alkyl which is optionally partially or fully halogenated, cyclopropanyl, cyclobutanyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, cycloheptanyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl, bicycloheptanyl, phenyl $C_{1-5}$ alkyl, naphthyl $C_{1-5}$ alkyl, halogen, oxo, hydroxy, cyano, $C_{1-3}$ alkyloxy optionally partially or fully halogenated, phenyloxy, naphthyloxy, heteroaryloxy or heterocyclicoxy wherein the heteroaryl or heterocyclic moiety is as hereinabove described in this paragraph, nitro, amino, mono- or di-($C_{1-3}$alkyl)amino, phenylamino, naphthylamino, heteroaryl or heterocyclic amino wherein the heteroaryl or heterocyclic moiety is as hereinabove described in this paragraph, $NH_2C(O)$, a mono- or di-($C_{1-3}$alkyl)aminocarbonyl, $C_{1-5}$ alkyl-C(O)-$C_{1-4}$ alkyl, mono- or di-($C_{1-3}$alkyl)amino, mono- or di-($C_{1-3}$)alkylamino-$C_{1-5}$ alkyl, mono- or di-($C_{1-3}$alkyl)amino-$S(O)_2$, $R_7$-$C_{1-5}$ alkyl, $R_8$-$C_{1-5}$ 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;

$C_{1-3}$ 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 $OR_{18}$;

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

$C_{2-4}$ 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

$R_{23}$ and $R_{24}$ taken together optionally form imidazolyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl or a pyridinyl ring.

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, 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;

X is

phenyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, piperdinyl, piperazinyl, pyridazinyl or pyrazinyl each being optionally independently substituted with one to three $C_{1-4}$ alkyl, $C_{1-4}$alkoxy, hydroxy, cyano, amino, mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino, mono- or di-($C_{1-3}$ alkylamino)carbonyl, $NH_2C(O)$, $C_{1-6}$ alkyl-$S(O)_m$ or halogen;

Y is:

a bond or

a $C_{1-4}$ 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;

Z is:

phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyl, dihydrothiazolyl, dihydrothiazolyl sulfoxide, pyranyl or pyrrolidinyl which are optionally substituted with one to two $C_{1-2}$ alkyl or $C_{1-2}$ alkoxy;

tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholino sulfoxidyl, piperidinyl, piperidinonyl, piperazinyl or tetrahydropyrimidonyl which are optionally substituted with one to two $C_{1-2}$ alkyl or $C_{1-2}$ alkoxy; or

$C_{1-3}$ alkoxy;

each $R_1$ is independently:

$C_{3-5}$ alkyl optionally partially or fully halogenated, and optionally substituted with phenyl substituted with zero to three halogen, $C_{1-3}$ alkyl which is optionally partially or fully halogenated, hydroxy, cyano or $C_{1-3}$alkoxy which is optionally partially or fully halogenated;

cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, bicyclopentanyl or bicyclohexanyl, each being optionally partially or fully halogenated and optionally 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

silyl containing three $C_{1-2}$ independently alkyl groups optionally partially or fully halogenated;

each $R_2$ is independently:
bromo, chloro, fluoro, methoxy, methylsulfonyl or cyano;

each $R_3$ is independently:

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;

$C_{1-3}$ alkyl or $C_{1-3}$ alkoxy each being optionally partially or fully halogenated or optionally substituted with $R_{17}$;

$OR_{18}$ or $C_{1-3}$ alkyl optionally substituted with $OR_{18}$;

amino or mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino optionally substituted with $R_{19}$;

$R_{20}C(O)N(R_{21})$-, $R_{22}O$- ; $R_{23}R_{24}NC(O)$-; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})$- or $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})$-;

$C_{2-4}$ alkenyl substituted by $R_{23}R_{24}NC(O)$-; or

$C_{2-4}$ alkynyl substituted with pyrroldinyl or pyrrolyl;

and

$R_{23}$ and $R_{24}$ taken together optionally form morpholino.

In yet still 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, dihydrobenzofuranyl, indanyl, indolinyl, indolonyl, or indolinonyl, wherein G is substituted by one or more $R_1$, $R_2$ or $R_3$;

Ar is 1-naphthyl;

X is:

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

Y is:

a bond or
$-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, -C(O)-, -O-, -S-, $-NH-CH_2CH_2CH_2-$, $-N(CH_3)-$, or -NH-;

each $R_1$ is independently:

$C_{3-5}$ alkyl optionally partially or fully halogenated, and optionally substituted with 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
trimethyl silyl;

each $R_3$ is independently:

phenyl, morpholinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrrolylidinyl, 2,5-pyrrolidin-dionyl, imidazolyl or pyrazolyl, wherein any of the aforementioned is optionally substituted with $C_{1-2}$ alkyl which is optionally partially or fully halogenated;

$C_{1-3}$ alkyl or $C_{1-3}$ alkoxy each being optionally partially or fully halogenated or optionally substituted with diethylamino;

$OR_{18}$ or $C_{1-3}$ alkyl optionally substituted with $OR_{18}$;

amino or mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino optionally substituted with $R_{19}$;

$CH_3C(O)NH$-, $R_{22}O$- ; $R_{23}R_{24}NC(O)$-; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})$- or $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})$-;

$C_{2-4}$alkenyl substituted by $R_{23}R_{24}NC(O)$-; or

$C_{2-4}$ alkynyl substituted with pyrroldinyl or pyrrolyl;

$R_{23}$ and $R_{24}$ are H or $R_{23}$ and $R_{24}$ taken together optionally form morpholino; and
$R_{26}$ is morpholino.

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 $R_1$, $R_2$ or $R_3$;

X is:
imidazolyl or pyridinyl;

Y is:
$-CH_2-$, $-NH-CH_2CH_2CH_2-$ or -NH-;

Z is morpholino;

each $R_1$ is independently:
tert-butyl, sec-butyl, tert-amyl or phenyl;

$R_2$ is chloro;

$R_3$ is independently:

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

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

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)-naphthalen-1-yl]-urea

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

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

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

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

1-(2,5-Dichloro-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-naphthalen-2-yl-urea

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3-{3-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido}-benzoic acid ethyl ester

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-(5-Chloro-2,4-dimethoxy-phenyl)-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

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-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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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.

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

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

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

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-(1-oxo-1l4-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

1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-{4-[6-(1-oxo-1l4-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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-(4-tert-Butyl-biphenyl-2-yl)-3-{4-[2-(1-oxo-1l4-thiomorpholin-4-ylmethyl)-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-1-yl}-urea

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

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

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

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

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-benzooxazol-7-yl)-3-[4-(6-pyridin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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-1l4-thiazolidin-3-yl)-ethyl]-phenyl}-naphthalen-1-yl)-ureido]-phenyl}-N,N-dimethyl-propionamide

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

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

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.

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

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;

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;

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;

1-(5-Chloro-2,4-dimethoxy-phenyl)-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;

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-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;

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;

1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-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-phenyl)-naphthalen-1-yl]-urea;

1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[4-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-phenyl]-naphthalen-1-yl}-urea;

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

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;

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;

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;

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;

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

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;

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;

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

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-(5-pyridin-4-ylmethyl-pyridin-2-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;

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-(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;

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;

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

and the pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

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

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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.

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 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, "$C_{1-4}$alkoxy" is a $C_{1-4}$alkyl 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

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, oxazolinyl, thiazolinyl, imidazolinyl, tertrahydropyridinyl, homopiperidinyl, pyrrolinyl, tetrahydropyrimidinyl, decahydroquinolinyl, decahydroisoquinolinyl, thiomorpholinyl, thiazolidinyl, dihydrooxazinyl, 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: pyridinyl, pyridonyl, quinolinyl, dihydroquinolinyl, tetrahydroquinoyl, isoquinolinyl, tetrahydroisoquinoyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, benzpyrazolyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothiophenyl, benzooxazolonyl, benzo[1,4]oxazin-3-onyl, benzodioxolyl, benzo[1,3]dioxol-2-onyl, tetrahydrobenzopyranyl, indolyl, indolinyl, indolonyl, indolinonyl, 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 it's 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.

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-($C_1$-$C_4$ 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

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.

## METHODS OF USE

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 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, leukopherisis, granulocyte transfusion associated syndromes, and necrotizing entrerocolitis.

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 pharmaceutic 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,

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

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.

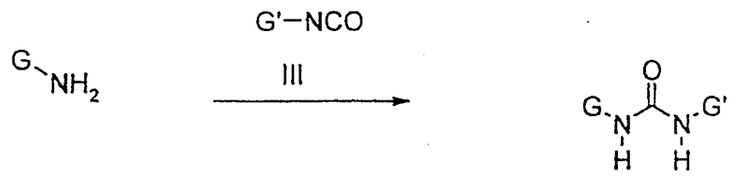
## GENERAL SYNTHETIC METHODS

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 desrcibed 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

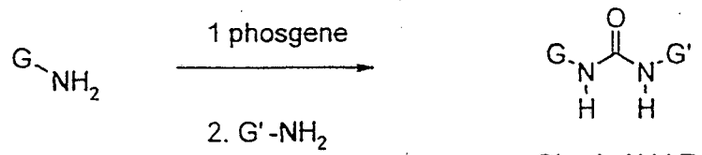
Method A




IIa

G' = Ar-X-Y-Z (I)
or a precursor of I

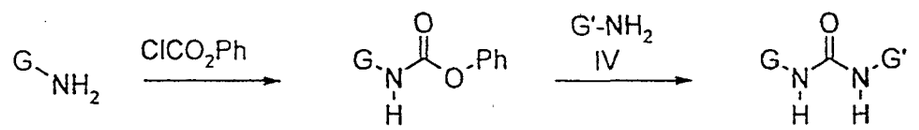
Method B




IIa

G' = Ar-X-Y-Z (I)
or a precursor of I

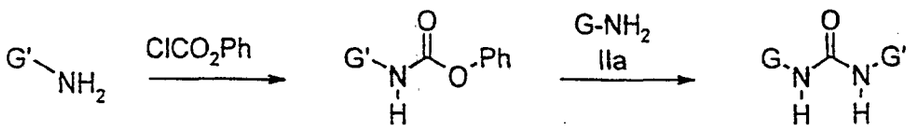
Method C




IIa V

G' = Ar-X-Y-Z (I)
or a precursor of I

Method D




IV Va

G' = Ar-X-Y-Z (I)
or a precursor of I

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.

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 dried, with agents such as $MgSO_4$ or $Na_2SO_4$, 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 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-$CO_2$H 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

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-isocynate resins are added, and the reaction mixture was shaken for 3 days. Filtration and concentration provides the product of formula I or precursors thereof.

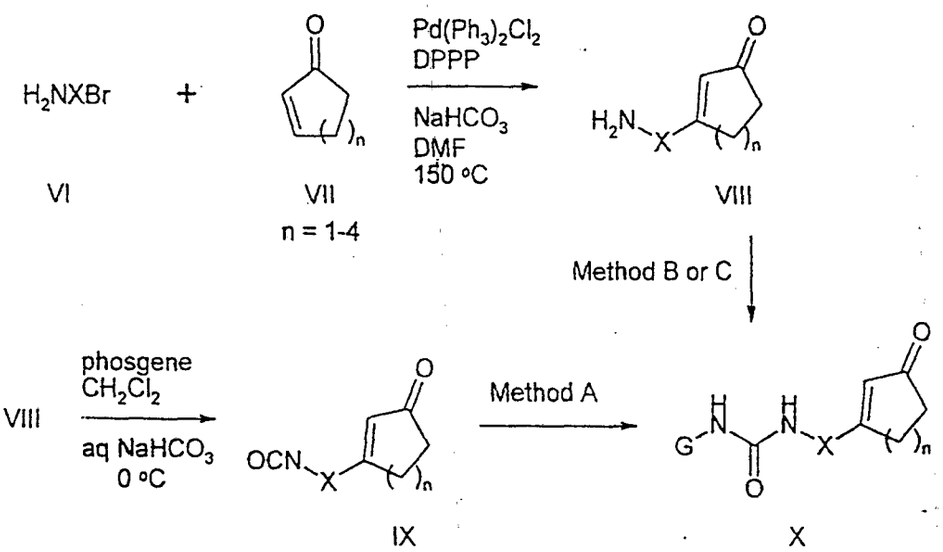
Arylamine intermediates of formula IIa are either commercially available or can be made by methods known to those skilled in the art.

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

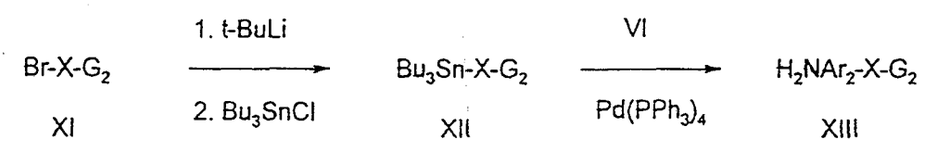
may be commercially available or easily prepared by one skilled in the art, is reacted with a cycloalkenone VII in the presence of a transition metal catalyst, for example a palladium(II) catalyst such as bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride, in the

Scheme II

Method E




Method F




G2 = 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) and 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (DPPP), preferably DPPP, and a base, preferably sodiun bicarbonate, in a suitable solvent, preferably DMF at a temperature of about 150 °C to provide VIII. VIII may then be used (as IV) in Method B (Scheme I), or

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.

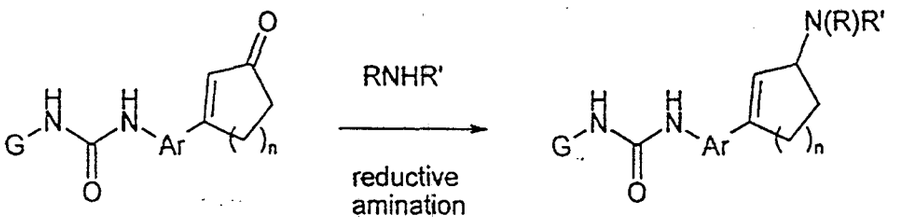
In Method F, bromide XI is reacted with a strong base, such as *t*-butyl lithium, in a suitable solvent, such as THF, with tributyltin chloride at a temperature of about –50 °C to –100 °C, preferably about –78 °C to give XII. XII is then reacted with VI in a suitable solvent, such as THF or 1,4-dioxane, 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.

Scheme III

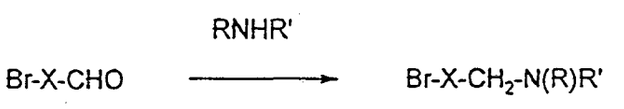
Method G




X
n = 1-4

XIV
-N(R)R' = -Y-Z
n = 1-4

Method H




XV

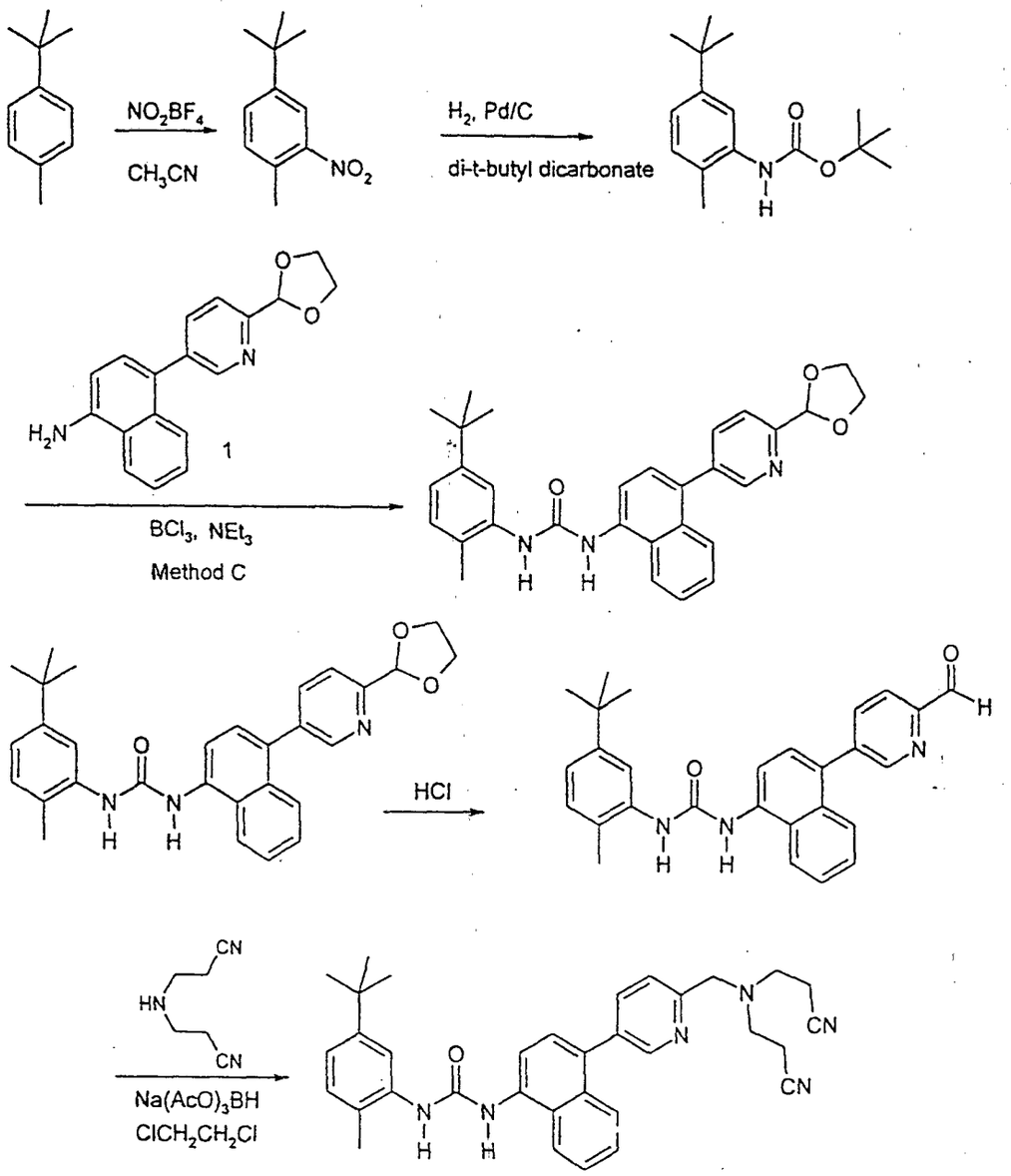
XVI
-$CH_2$N(R)R' = -Y-Z

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.

## SYNTHETIC EXAMPLES

### EXAMPLE 1

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




To a solution of 4-*tert*-butyl toluene (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

volatiles *in vacuo* left a residue; flash chromatography using 10 % methylene chloride / petroleum ether as eluent provided 4-*tert*-butyl-2-nitrotoluene.

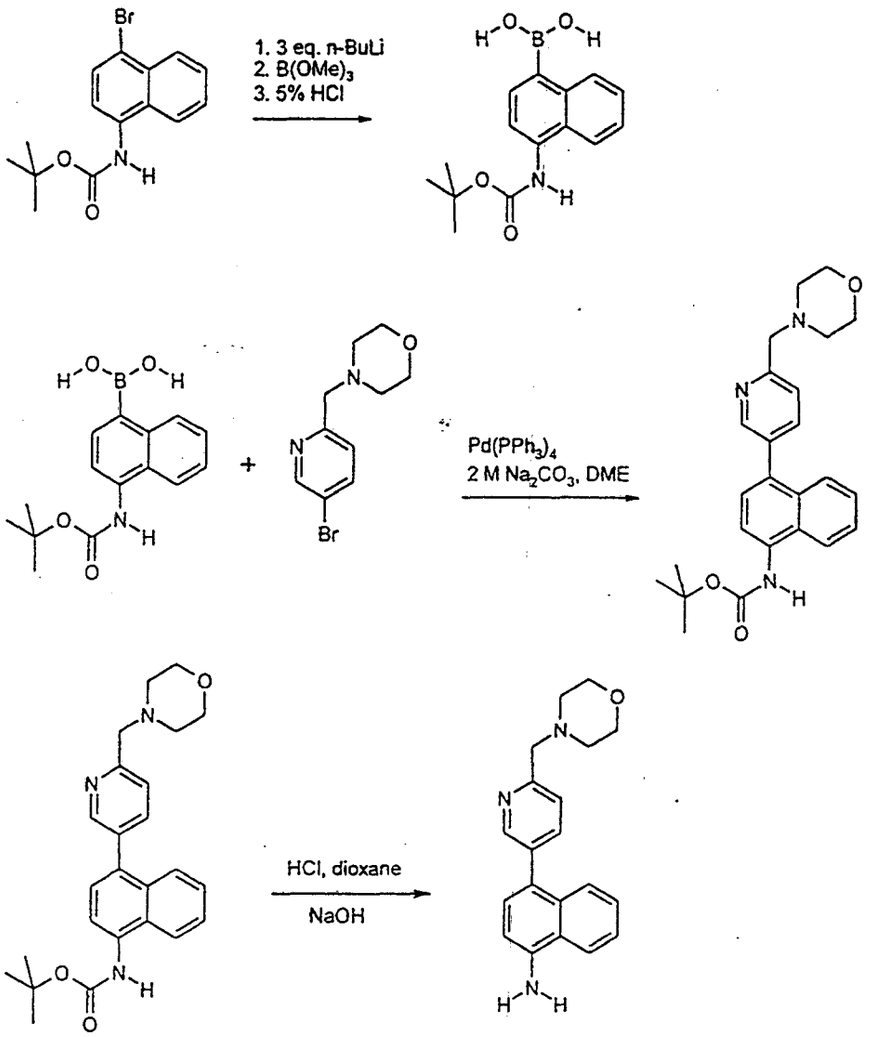
4-*tert*-Butyl-2-nitrotoluene (1.1 mmol) was dissolved in DMF (10 mL). The catalyst (10% Pd/C, 5 mg) was added followed by the addition of di-*tert*-butyl dicarbonate (1.4 mmol). The system was purged with argon then exposed to $H_2$ (1 atm) for 12 h. The mixture was filtered over a pad of celite; the filtrate was diluted with water and extracted with ethyl acetate (3x10mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried ($MgSO_4$). *N*-Boc-5-*tert*-butyl-2-methylaniline was obtained as a crystalline solid, 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 (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 ($MgSO_4$). Removal of the volatiles *in vacuo* left a residue; flash chromatography using 10% MeOH / EtOAc as eluent provided 300 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 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-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-urea:**

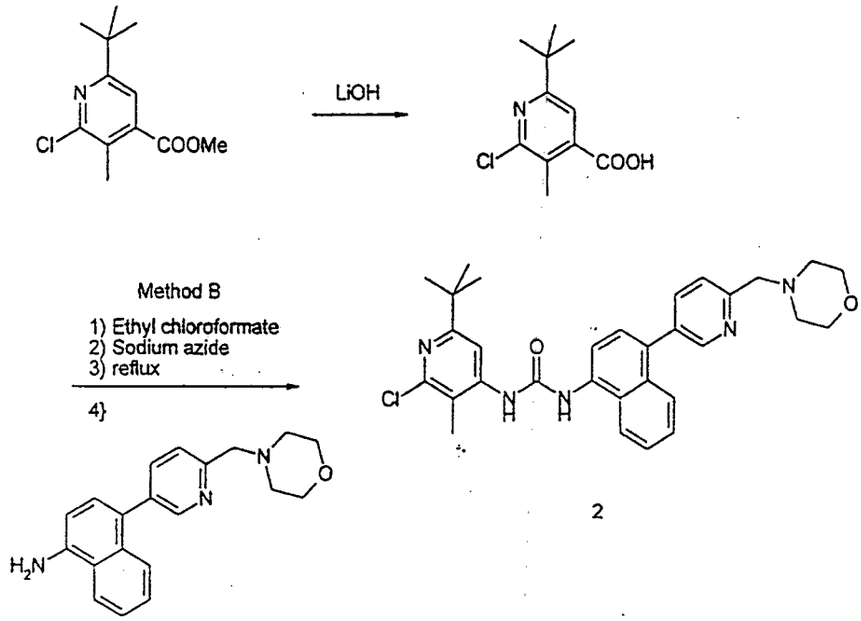



To a stirred solution of N-Boc-1-amino-4-bromo naphthalene (15.5 mmol) in anhydrous THF (40 mL) at –78 °C was added n-BuLi (47 mmol). The resultant yellow-green solution was stirred at –78 °C for two h then was transferred to a solution of trimethylborate (5.64 grams, 54.2 mmol) in anhydrous THF (25 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

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 ($MgSO_4$), 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. $Na_2CO_3$ (1 mL). The reaction was purged with a stream of $N_2$ for 15 min, the Pd catalyst was added, and the mixture was heated at 85 $^{o}$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 ($MgSO_4$), 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 $^{o}$C. Neutralization whith aq. NaOH and filtration afforded 4-[6-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-3-yl]-1-aminonaphthalene as a light brown solid (100 mg).

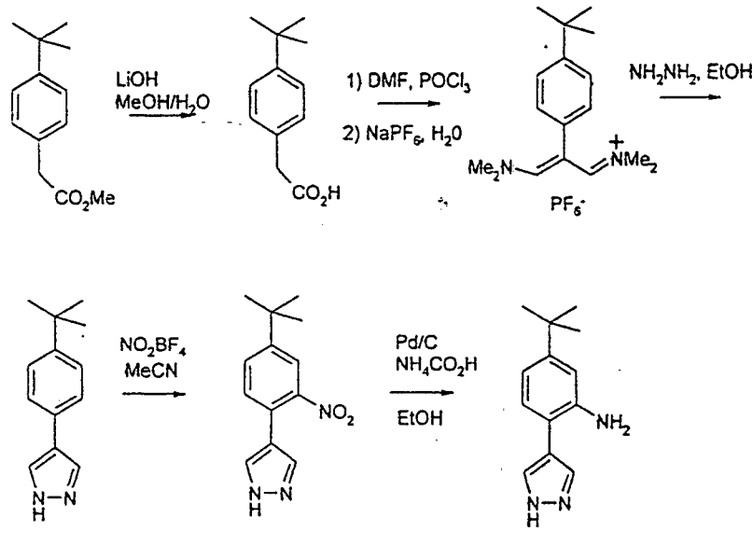



A mixture of 2-*t*-butyl-6-chloro-5-methylpyridine-4-carboxylic acid methyl ester (2.27 g, 9.39 mmol) and LiOH monohydrate (2.36 g, 56.3 mmol) in methanol (30 mL) and water (10 mL) was stirred at room temperature for 24 h. The reaction was then concentrated and purified by chromatography on silica gel (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 %).

## EXAMPLE 3

**1-[5-tert-Butyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]amine**




3

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 $POCl_3$ (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 $NaPF_6$ (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%).

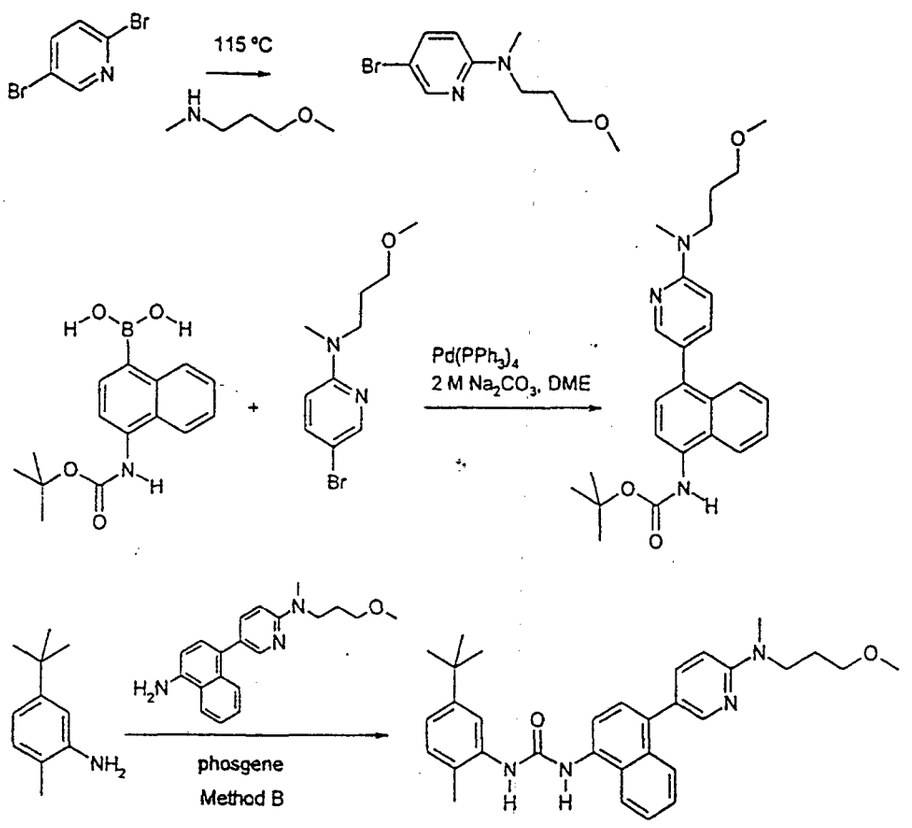
The above salt (5 mmol) was taken up in EtOH (50 mL), and the resulting suspension was treated with hydrazine hydrate (5 mmol). The reaction vessel was transferred to a 90°C oil bath, and the reaction mixture was stirred at reflux for 2 h. Volatiles were removed under reduced pressure after allowing 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 $NO_2BF_4$ (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 $NaHCO_3$. The residue was taken up in water and extracted with $CH_2Cl_2$. The organics were combined, dried over $MgSO_4$, and concentrated to leave a yellow oil which was chromatographed on silica gel (eluent: $CH_2Cl_2$/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 $NH_4CO_2H$ (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**




4

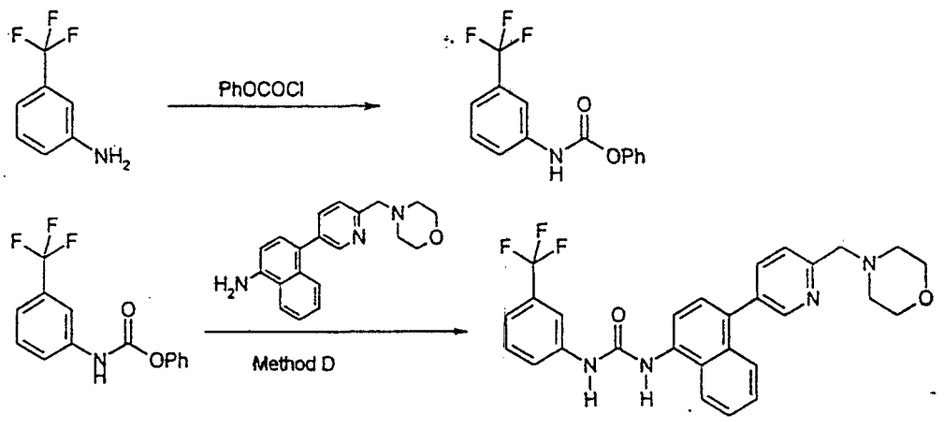
2,5-Dibromopyridine (100 mg) was heated to 115 °C in a sealed tube in the presence of 3-methoxy-propyl-1-methylamine (2 mL) for 48 h. A Suzuki coupling and removal of the *tert*-butyl carbamate (analogous to the procedures in Example 2) afforded the desired naphthylamine.

5-*tert*-Butyl-2-methylaniline (0.56 mmol) was dissolved in dichloromethane (20 mL). 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.

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.

## 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 $0^0$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 $MgSO_4$. 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-isocynate 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.

The following additional examples were prepared by methods analogous to those described above:

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:

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

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;

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

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;

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;

1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-(4-{6-[(tetrahydro-furan-3-ylamino)-methyl]-pyridin-3-yl}-naphthalen-1-yl)-urea

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

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

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;

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

1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(1-oxo-1λ4-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

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

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

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

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

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

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

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

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

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;

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

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

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;

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;

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

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

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

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

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

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

ASSESSMENT OF BIOLOGICAL PROPERTIES

**Inhibition of TNF Production in THP Cells**

The inhibition of cytokine production can be observed by measuring inhibition of TNFα 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. 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 ($2x10^6$ 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 µl 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% $CO_2$ prior to stimulation with lipopolysaccharide (LPS; 1 µg/ml final; Siga L-2630, from E.coli serotype 0111.B4; stored as 1 mg/ml stock in endotoxin screened distilled $H_2O$ at -80°C). Blanks (unstimulated) received $H_2O$ vehicle; final incubation volume was 250 µl. Overnight incubation (18 - 24 hr) proceeded as

described above. Assay was terminated by centrifuging plates 5 min, room temperature, 1600 rpm (400 x g); supernatants were transferred to clean 96 well plates and stored -80°C until analyzed for human TNFα by a commercially available ELISA kit (Biosource #KHC3015, Camarillo, CA). Data was analyzed by non-linear regression (Hill equation) to generate a dose response curve using SAS Software System (SAS institute, Inc., Cary, NC). The calculated IC50 value is the concentration of the test compound that caused a 50% decrease in the maximal TNFα production.

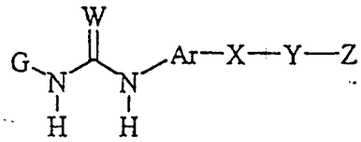
Preferred compounds including those from the synthetic examples above were evaluated and had $IC_{50} < 10$ μM in this assay.

**Inhibition of other cytokines**

By similar methods using peripheral blood monocytic cells, appropriate stimuli, and commercially available ELISA kits (or other method of detection such as radioimmunoassay), for a particular cytokine, inhibition of IL-1β, GM-CSF, IL-6 and IL-8 can be demonstrated (for example, see J.C. Lee *et al.*, 1988, *Int. J. Immunopharmacol.*, 10, 835).

## What is Claimed is:

1. A Compound of the formula (I):



(I)

wherein:

G is :

an aromatic $C_{6-10}$ carbocycle or a nonaromatic $C_{3-10}$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 $R_1$, $R_2$ or $R_3$;

Ar is:

phenyl, naphthyl, quinolinyl, isoquinolinyl, tetrahydronaphthyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, indolinyl, benzothienyl, dihydrobenzothienyl, indanyl, indenyl or indolyl each being optionally substituted by one or more $R_4$ or $R_5$;

X is:

a $C_{5-8}$ cycloalkyl or cycloalkenyl optionally substituted with one to two oxo groups or one to three $C_{1-4}$ alkyl, $C_{1-4}$ alkoxy or $C_{1-4}$ alkylamino chains;

phenyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridinonyl, dihydropyridinonyl, maleimidyl, dihydromaleimidyl, piperdinyl, benzimidazole, 3H-imidazo[4,5-b]pyridine, piperazinyl, pyridazinyl or pyrazinyl;

Y is:

a bond or a $C_{1-4}$ 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 $C_{1-4}$ alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

Z is:

phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furanyl, thienyl, pyranyl, each being optionally substituted with one to three halogen, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{1-6}$ alkoxy, hydroxy, amino, mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino, $C_{1-6}$ alkyl-$S(O)_m$, CN, $CONH_2$, COOH or phenylamino wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, $C_{1-6}$ alkyl or $C_{1-6}$ alkoxy;

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, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{1-6}$ alkoxy, hydroxy, amino, mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino-$C_{1-3}$ alkyl, $CONH_2$, phenylamino-$C_{1-3}$ alkyl or $C_{1-3}$ alkoxy-$C_{1-3}$ alkyl;

halogen, $C_{1-4}$ alkyl, cyano, amino, hydroxy, $C_{1-6}$ alkoxy, $NH_2C(O)$, mono- or di($C_{1-3}$alkyl) aminocarbonyl, mono- or di($C_{1-3}$alkyl)amino, secondary or tertiary amine wherein the amino nitrogen is covalently bonded to $C_{1-3}$ alkyl or $C_{1-5}$ alkoxyalkyl, pyridinyl-$C_{1-3}$ alkyl, imidazolyl-$C_{1-3}$ alkyl, tetrahydrofuranyl-$C_{1-3}$ alkyl, nitrile-$C_{1-3}$ alkyl, carboxamide-$C_{1-3}$ alkyl, phenyl, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, $C_{1-6}$ alkoxy, hydroxy or mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino, $C_{1-6}$ alkyl-$S(O)_m$, or phenyl-$S(O)_m$, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, $C_{1-6}$ alkoxy, hydroxy, halogen or mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino;

$C_{1-6}$ alkyl-$S(O)_m$, and phenyl-$S(O)_m$, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, $C_{1-6}$ alkoxy, hydroxy or mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino;

each $R_1$ is independently:

$C_{1-10}$ alkyl optionally be partially or fully halogenated, and optionally substituted with one to three $C_{3-10}$ 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, $C_{1-6}$ alkyl which is optionally partially or fully halogenated, $C_{3-8}$ cycloalkanyl, $C_{5-8}$ cycloalkenyl, hydroxy, cyano, $C_{1-3}$ alkoxy which is optionally partially or fully halogenated or $NH_2C(O)$, mono- or di($C_{1-3}$alkyl)amino, and mono- or di($C_{1-3}$alkyl)aminocarbonyl;

cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, or cycloheptyloxy each being optionally partially or fully halogenated and optionally substituted with one to three $C_{1-3}$ alkyl groups optionally partially or fully halogenated, CN, hydroxy$C_{1-3}$alkyl 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;

phenyloxy or benzyloxy each being optionally partially or fully halogenated and optionally substituted with one to three $C_{1-3}$ alkyl groups optionally partially or fully halogenated, CN, hydroxy$C_{1-3}$alkyl 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, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl or bicycloheptanyl, each being optionally partially or fully halogenated and optionally substituted with one to three $C_{1-3}$ alkyl optionally partially or fully halogenated, CN, hydroxy$C_{1-3}$alkyl 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;

$C_{3-10}$ branched or unbranced alkenyl each being optionally partially or fully halogenated, and optionally substituted with one to three $C_{1-5}$ branched or unbranched alkyl, phenyl, naphthyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, isoxazolyl or isothiazolyl, each of the aforementioned being substituted with one to five halogen, $C_{1-6}$ alkyl which is optionally partially or fully halogenated, cyclopropanyl, cyclobutanyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, cycloheptanyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl and bicycloheptanyl, hydroxy, cyano, $C_{1-3}$ alkyloxy which is optionally partially or fully halogenated, $NH_2C(O)$, mono- or di($C_{1-3}$alkyl)aminocarbonyl; the $C_{3-10}$ branched or unbranced alkenyl being optionally 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 $C_{1-3}$ alkyl groups;

cyano, halogen;

methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl and propoxycarbonyl;

silyl containing three $C_{1-4}$ alkyl groups optionally partially or fully halogenated;

$C_{3-6}$ 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 $C_{1-4}$ alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, nitrile, morpholino, piperidinyl, piperazinyl, imidazolyl, phenyl, pyridinyl, tetrazolyl, or mono- or di($C_{1-3}$alkyl)amino optionally substituted by one or more halogen atoms;

each $R_2$, $R_4$, and $R_5$ is

a $C_{1-6}$ branched or unbranched alkyl optionally partially or fully halogenated, acetyl, aroyl, $C_{1-4}$ branched or unbranched alkoxy, each being optionally partially or fully halogenated, halogen, methoxycarbonyl, $C_{1-3}$ alkyl-$S(O)_m$ optionally partially or fully halogenated, or phenylsulfonyl;

$C_{1-6}$ alkoxy, hydroxy, amino, or mono- or di-($C_{1-4}$ alkyl)amino, cyano, halogen;

$OR_6$;

nitro; or

mono- or di-($C_{1-4}$ alkyl)amino-$S(O)_2$ optionally partially or fully halogenated, or $H_2NSO_2$;

each $R_3$ is independently:

phenyl, naphthyl, morpholinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxazoyl, triazolyl, tetrazolyl, thienyl, furyl, tetrahydrofuryl, isoxazolyl, isothiazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, 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, $C_{1-6}$ branched or unbranched alkyl which is optionally partially or fully halogenated, cyclopropanyl, cyclobutanyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, cycloheptanyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl, bicycloheptanyl, phenyl $C_{1-5}$ alkyl, naphthyl $C_{1-5}$ alkyl, halogen, hydroxy, oxo, cyano, $C_{1-3}$ alkyloxy optionally partially or fully halogenated, phenyloxy, naphthyloxy, heteroaryloxy or heterocyclicoxy wherein the heterocyclic or heteroaryl moiety is as hereinabove described in this paragraph, nitro, amino, mono- or di-($C_{1-3}$alky)lamino, phenylamino, naphthylamino, heteroaryl or heterocyclic amino wherein the heteroaryl heterocyclic moiety is as hereinabove described in this paragraph, $NH_2C(O)$, a mono- or di-($C_{1-3}$alkyl) aminocarbonyl, $C_{1-5}$ alkyl-C(O)-$C_{1-4}$ alkyl, amino-$C_{1-5}$ alkyl, mono- or di-($C_{1-3}$alkyl)amino-$C_{1-5}$ alkyl, amino-$S(O)_2$, di-($C_{1-3}$alkyl)amino-$S(O)_2$, $R_7$-$C_{1-5}$ alkyl, $R_8$-$C_{1-5}$ 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;

a fused aryl selected from benzocyclobutanyl, indanyl, indenyl, dihydronaphthyl, tetrahydronaphthyl, benzocycloheptanyl and benzocycloheptenyl, or a fused heteroaryl selected from cyclopentenopyridinyl, cyclohexanopyridinyl, cyclopentanopyrimidinyl, cyclohexanopyrimidinyl, cyclopentanopyrazinyl, cyclohexanopyrazinyl, cyclopentanopyridazinyl, cyclohexanopyridazinyl, cyclopentanoquinolinyl, cyclohexanoquinolinyl, cyclopentanoisoquinolinyl, cyclohexanoisoquinolinyl, cyclopentanoindolyl, cyclohexanoindolyl, cyclopentanobenzimidazolyl, cyclohexanobenzimidazolyl, cyclopentanobenzoxazolyl, cyclohexanobenzoxazolyl, cyclopentanoimidazolyl, cyclohexanoimidazolyl, cyclopentanothienyl and cyclohexanothienyl; 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, $C_{1-6}$ alkyl which is optionally partially or fully halogenated, halo, cyano, $C_{1-3}$ alkyloxy which is optionally partially or fully halogenated, phenyloxy, naphthyloxy, heteroaryloxy or heterocyclicoxy wherein the heteroaryl or heterocyclic moiety is as hereinabove described in this paragraph, nitro, amino, mono- or di-($C_{1-3}$alkyl)amino, phenylamino, naphthylamino, heteroaryl or heterocyclic amino wherein the heteroaryl or heterocyclic moiety is as hereinabove described in this paragraph, $NH_2C(O)$, mono- or di-($C_{1-3}$alkyl)aminocarbonyl, $C_{1-4}$ alkyl-OC(O), $C_{1-5}$ alkyl-C(O)-$C_{1-4}$ alkyl, amino-$C_{1-5}$ alkyl, mono- or di-($C_{1-3}$)alkylamino-$C_{1-5}$ alkyl, $R_{12}$-$C_{1-5}$ alkyl, $R_{13}$-$C_{1-5}$ alkoxy, $R_{14}$-C(O)-$C_{1-5}$ alkyl or $R_{15}$-$C_{1-5}$ alkyl($R_{16}$)N;

cyclopropanyl, cyclobutanyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, cycloheptanyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl or bicycloheptanyl, each being optionally be partially or fully halogenated and optionally substituted with one to three $C_{1-3}$ alkyl groups, or an analog of such cycloalkyl group wherein one to three ring methylene groups are 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 $C_{1-3}$ alkyl groups;

$C_{1-4}$ alkyl-phenyl-C(O)-$C_{1-4}$ alkyl-, $C_{1-4}$ alkyl-C(O)-$C_{1-4}$ alkyl- or $C_{1-4}$ alkyl-phenyl-$S(O)_m$-$C_{1-4}$ alkyl-;

$C_{1-6}$ alkyl or $C_{1-6}$ branched or unbranched alkoxy each of which is optionally partially or fully halogenated or optionally substituted with $R_{17}$;

$OR_{18}$ or $C_{1-6}$ alkyl optionally substituted with $OR_{18}$;

amino or mono- or di-($C_{1-5}$alkyl)amino optionally substituted with $R_{19}$;

$R_{20}C(O)N(R_{21})$-, $R_{22}O$- or $R_{23}R_{24}NC(O)$-; $R_{26}(CH_2)_mC(O)N(R_{21})$- or $R_{26}C(O)(CH_2)_mN(R_{21})$-;

$C_{2-6}$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 two oxo groups, pyrroldinyl, pyrrolyl, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, imidazolyl, phenyl, pyridinyl, tetrazolyl one or more $C_{1-4}$ alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, nitrile, morpholino, piperidinyl, piperazinyl, imidazolyl, phenyl, pyridinyl, tetrazolyl, or mono- or di($C_{1-4}$ alkyl)amino which may be substituted by one or more halogen atoms; or

aroyl;

$R_6$ is a:

$C_{1-4}$ 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, piperidinyl, piperazinyl, imidazolyl, pyridinyl, tetrazolyl, amino or mono- or di-($C_{1-4}$alkyl)amino optionally partially or fully halogenated;

each $R_{11}$ and $R_{16}$ is independently:
hydrogen or $C_{1-4}$ alkyl optionally partially or fully halogenated;

$R_{18}$ is independently:
hydrogen or a $C_{1-4}$ alkyl optionally independently substituted with oxo or $R_{25}$;

$R_{20}$ is independently:
$C_{1-10}$ alkyl optionally partially or fully halogenated, phenyl, or pyridinyl;

$R_{21}$ is independently:
hydrogen or $C_{1-3}$ alkyl optionally partially or fully halogenated;

each $R_{22}$, $R_{23}$ and $R_{24}$ is independently:
hydrogen, $C_{1-6}$ alkyl optionally partially or fully halogenated, said $C_{1-6}$ alkyl is optionally interrupted by one or more O, N or S, said $C_{1-6}$ alkyl also being independently optionally substituted by mono- or di-($C_{1-3}$alkyl)aminocarbonyl, phenyl, pyridinyl, amino or mono- or di-($C_{1-4}$alkyl)amino each of which is optionally partially or fully halogenated and optionally substituted with mono- or di-($C_{1-3}$alkyl)amino;
or $R_{23}$ and $R_{24}$ taken together optionally form a heterocyclic or heteroaryl ring;

m = 0, 1 or 2;

W is O or S and

pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

2. The compound according to claim 1 wherein:

G is:
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, 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, morpholinyl, tetrahydropyranyl, dioxanyl, tetramethylene sulfonyl, tetramethylene sulfoxidyl, oxazolinyl, thiazolinyl, imidazolinyl, tertrahydropyridinyl, homopiperidinyl, pyrrolinyl, tetrahydropyrimidinyl, decahydroquinolinyl, decahydroisoquinolinyl, thiomorpholinyl, thiazolidinyl, dihydrooxazinyl, dihydropyranyl, oxocanyl, heptacanyl, thioxanyl or dithianyl;

wherein G is substituted by one or more $R_1$, $R_2$ or $R_3$.

3. The compound according to claim 2 wherein

G is phenyl, pyridinyl, pyridonyl, naphthyl, quinolinyl, isoquinolinyl, pyrazinyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, benzpyrazolyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothiophenyl, indanyl, indenyl, indolyl, indolinyl, indolonyl or indolinonyl, wherein G is substituted by one or more $R_1$, $R_2$ or $R_3$;

Ar is:

naphthyl, quinolinyl, isoquinolinyl, tetrahydronaphthyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, indanyl, indenyl or indolyl each being optionally substituted by one or more $R_4$ or $R_5$ groups;

X is:

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

Y is:

a bond or

a $C_{1-4}$ 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 $C_{1-4}$ alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

Z is:

phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyl, furanyl, thienyl, dihydrothiazolyl, dihydrothiazolyl sulfoxidyl, pyranyl, pyrrolidinyl which are optionally substituted with one to three cyano, $C_{1-3}$ alkyl, $C_{1-3}$ alkoxy, amino, mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino, $CONH_2$ or OH;

tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, 1,3-dioxolanonyl, 1,3-dioxanonyl, 1,4-dioxanyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholino sulfoxidyl, piperidinyl, piperidinonyl, piperazinyl, tetrahydropyrimidonyl, pentamethylene sulfidyl, pentamethylene sulfoxidyl, pentamethylene sulfonyl, tetramethylene sulfidyl, tetramethylene sulfoxidyl or tetramethylene sulfonyl which are optionally substituted with one to three cyano, $C_{1-3}$ alkyl, $C_{1-3}$ alkoxy, amino, mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino, $CONH_2$, or OH;

cyano, $C_{1-6}$ alkyl-$S(O)_m$, halogen, hydroxy, $C_{1-4}$ alkoxy, amino, mono- or di-($C_{1-6}$ alkyl)amino, mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)aminocarbonyl, or $NH_2C(O)$;

each $R_1$ is independently:

$C_{3-6}$ alkyl optionally partially or fully halogenated, and optionally substituted with one to three $C_{3-6}$cycloalkyl, phenyl, thienyl, furyl, isoxazolyl or isothiazolyl; each of the aforementioned being optionally substituted with one to three groups selected from halogen, $C_{1-3}$ alkyl which is optionally partially or fully halogenated, hydroxy, cyano or $C_{1-3}$alkoxy which is optionally partially or fully halogenated;

cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, bicyclopentanyl or bicyclohexanyl, each being optionally partially or fully halogenated and optionally substituted with one to three $C_{1-3}$ alkyl groups optionally partially or fully halogenated, CN, hydroxy$C_{1-3}$alkyl 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 $C_{1-4}$ alkyl groups optionally partially or fully halogenated;

$R_2$ is independently:

halogen, $C_{1-3}$ alkoxy, $C_{1-2}$ alkylsulfonyl or cyano;

$R_3$ 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, $C_{1-6}$ alkyl which is optionally partially or fully halogenated, cyclopropanyl, cyclobutanyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, cycloheptanyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl, bicycloheptanyl, phenyl $C_{1-5}$ alkyl, naphthyl $C_{1-5}$ alkyl, halogen, oxo, hydroxy, cyano, $C_{1-3}$ alkyloxy optionally partially or fully halogenated, phenyloxy, naphthyloxy, heteroaryloxy or heterocyclicoxy wherein the heteroaryl or heterocyclic moiety is as hereinabove described in this paragraph, nitro, amino, mono- or di-($C_{1-3}$alkyl)amino, phenylamino, naphthylamino, heteroaryl or heterocyclic amino wherein the heteroaryl or heterocyclic moiety is as hereinabove described in this paragraph, $NH_2C(O)$, a mono- or di-($C_{1-3}$alkyl)aminocarbonyl, $C_{1-5}$ alkyl-C(O)-$C_{1-4}$ alkyl, mono- or di-($C_{1-3}$alkyl)amino, mono- or di-($C_{1-3}$)alkylamino-$C_{1-5}$ alkyl, mono- or di-($C_{1-3}$alkyl)amino-$S(O)_2$, $R_7$-$C_{1-5}$ alkyl, $R_8$-$C_{1-5}$

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;

$C_{1-3}$ 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 $OR_{18}$;

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

$C_{2-4}$ 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

$R_{23}$ and $R_{24}$ taken together optionally form imidazolyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl or a pyridinyl ring.

4. The compound according to claim 3 wherein:

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;

X is

phenyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, piperdinyl, piperazinyl, pyridazinyl or pyrazinyl each being optionally independently substituted with one to three $C_{1-4}$ alkyl, $C_{1-4}$alkoxy, hydroxy, cyano, amino, mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino, mono- or di-($C_{1-3}$ alkylamino)carbonyl, $NH_2C(O)$, $C_{1-6}$ alkyl-$S(O)_m$ or halogen;

Y is:

a bond or

a $C_{1-4}$ 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;

Z is:

phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyl, dihydrothiazolyl, dihydrothiazolyl sulfoxide, pyranyl or pyrrolidinyl which are optionally substituted with one to two $C_{1-2}$ alkyl or $C_{1-2}$ alkoxy;

tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholino sulfoxidyl, piperidinyl, piperidinonyl, piperazinyl or tetrahydropyrimidonyl which are optionally substituted with one to two $C_{1-2}$ alkyl or $C_{1-2}$ alkoxy; or

$C_{1-3}$ alkoxy;

each $R_1$ is independently:

$C_{3-5}$ alkyl optionally partially or fully halogenated, and optionally substituted with phenyl substituted with zero to three halogen, $C_{1-3}$ alkyl which is optionally partially or fully halogenated, hydroxy, cyano or $C_{1-3}$alkoxy which is optionally partially or fully halogenated;

cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, bicyclopentanyl or bicyclohexanyl, each being optionally partially or fully halogenated and optionally

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

silyl containing three $C_{1-2}$ independently alkyl groups optionally partially or fully halogenated;

each $R_2$ is independently:
bromo, chloro, fluoro, methoxy, methylsulfonyl or cyano;

each $R_3$ is independently:

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;

$C_{1-3}$ 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 $OR_{18}$;
amino or mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino optionally substituted with $R_{19}$;

$R_{20}C(O)N(R_{21})$-, $R_{22}O$- ; $R_{23}R_{24}NC(O)$-; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})$- or $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})$-;

$C_{2-4}$ alkenyl substituted by $R_{23}R_{24}NC(O)$-; or

$C_{2-4}$ alkynyl substituted with pyrroldinyl or pyrrolyl;

and

$R_{23}$ and $R_{24}$ taken together optionally form morpholino.

5. The compound according to claim 4 wherein

G is phenyl, pyridinyl, pyridonyl, naphthyl, quinolinyl, isoquinolinyl, dihydrobenzofuranyl, indanyl, indolinyl, indolonyl, or indolinonyl , wherein G is substituted by one or more $R_1$, $R_2$ or $R_3$;

Ar is 1-naphthyl;

X is:

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

Y is:

a bond or

$-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, -C(O)-, -O-, -S-, $-NH-CH_2CH_2CH_2-$ , $-N(CH_3)-$, or -NH-;

each $R_1$ is independently:

$C_{3-5}$ alkyl optionally partially or fully halogenated, and optionally substituted with 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

trimethyl silyl;

each $R_3$ is independently:

phenyl, morpholinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrrolylidinyl, 2,5-pyrrolidin-dionyl, imidazolyl or pyrazolyl, wherein any of the aforementioned is optionally substituted with $C_{1-2}$ alkyl which is optionally partially or fully halogenated;

$C_{1-3}$ alkyl or $C_{1-3}$ alkoxy each being optionally partially or fully halogenated or optionally substituted with diethylamino;

$OR_{18}$ or $C_{1-3}$ alkyl optionally substituted with $OR_{18}$;

amino or mono- or di-($C_{1-3}$ alkyl)amino optionally substituted with $R_{19}$;

$CH_3C(O)NH$-, $R_{22}O$- ; $R_{23}R_{24}NC(O)$-; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})$- or $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})$-;

$C_{2-4}$alkenyl substituted by $R_{23}R_{24}NC(O)$-; or

$C_{2-4}$ alkynyl substituted with pyrroldinyl or pyrrolyl;

$R_{23}$ and $R_{24}$ are H or $R_{23}$ and $R_{24}$ taken together optionally form morpholino; and $R_{26}$ is morpholino.

6. The compound according to claim 5 wherein

G is

phenyl, pyridinyl or naphthyl wherein G is substituted by one or more $R_1$, $R_2$ or $R_3$;

X is:

imidazolyl or pyridinyl;

Y is:

$-CH_2-$, $-NH-CH_2CH_2CH_2-$ or $-NH-$;

Z is morpholino;

each $R_1$ is independently:

tert-butyl, sec-butyl, tert-amyl or phenyl;

$R_2$ is chloro;

$R_3$ is independently:

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

7. A compound selected from:

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;

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;

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;

1-(5-Chloro-2,4-dimethoxy-phenyl)-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;

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-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;

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;

1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-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-phenyl)-naphthalen-1-yl]-urea;

1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[4-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-phenyl]-naphthalen-1-yl}-urea;

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

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;

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;

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;

1-(5-tert-Butyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-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;

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;

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;

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;

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

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-(5-pyridin-4-ylmethyl-pyridin-2-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;

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-(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;

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;

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

and the pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

8. A compound selected from:

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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 compound according to claims 1 or 7.

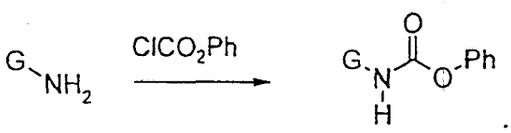
10. A method of treating a disease mediated by cytokines which comprises administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound according to claims 1 or 7.

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, 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), multiple organ injury secondary to trauma, acute glomerulonephritis, dermatoses with acute inflammatory components, acute purulent meningitis, hemodialysis, leukopherisis, granulocyte transfusion associated syndromes and necrotizing entrerocolitis, which comprises administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound according to claims 1or 7 .

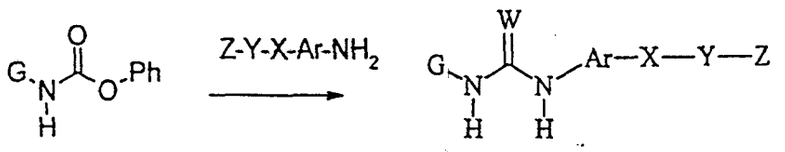
13. A method of making a compound of the formula(I) comprising:

a) reacting an arylamine with phenyl chloroformate in a suitable solvent with a suitable base at 0 – 85$^0$C for about 2 – 24 hours:




;

b) reacting the product of step a) with an arylamine shown below in a non-protic anhydrous at 0 – 110$^0$C for about 2 – 24 hours, to produce a compound of the formula (I):

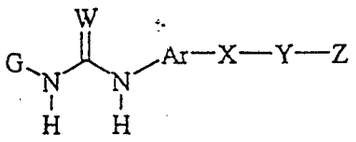



(I);

wherein W is O and G, Ar, X, Y and Z are as defined in claim 1.

## ABSTRACT

Disclosed are novel aromatic compounds of the formula (I) wherein G, W, Ar, X, Y and 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)

3824
630

565

A 1301731

# LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

## 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**

385
63
566

# 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 INVENCIÓN (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 | PAÍS | 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 efectuó mediante una Agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo un Contrato con una Agencia del Gobierno de los Estados Unidos.

☒ No.
☐ Sí, 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 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.

☒ LOS INVENTORES ADICIONALES SON NOMBRADOS EN HOJAS NUMERADAS POR SEPARADO ANEJAS AL PRESENTE

386
632
87

Nº de expediente 9/161PV

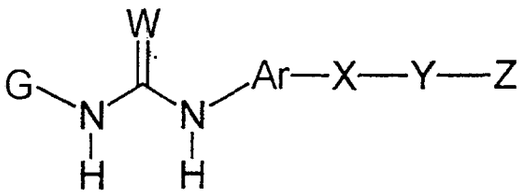
INVENTORES ADICIONALES (página 2 de 2)

| 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 |

# Compuestos útiles como agentes antiinflamatorios

## CAMPO TECNICO DE LA INVENCION

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



(I)

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. Esta invención se refiere también a procedimientos para preparar estos compuestos y a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El factor de la necrosis 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 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 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 TNFα) 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 TNFα en un cierto número de enfermedades autoinmunes (Heath, P., "CDP571: An Engineered Human IgG4 Anti-TNFα 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 TNFα soluble como a TNF unido a la membrana.

Se ha tratado por ingeniería un receptor de TNFα soluble que interactúa con TNFα. El método es similar al descrito anteriormente para los anticuerpos monoclonales dirigidos contra TNFα; ambos agentes se unen a TNFα 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 TNFα, 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., 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, Nutrution 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 osteoartríticas. 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 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 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 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 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 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 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 TNF (Howells, 1995, Oral Dis. 1, 266).

Citoquinas proinflamatorias tales como TNF$\alpha$ e IL-1$\beta$ 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. TNFα 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 TNFα para cada uno de los estados anteriores (Loffreda, et al., 1998, FASEB J. 12, 57). Se ha propuesto que niveles elevados de TNFα 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 TNFα, 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 TNFα 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 alergeno (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 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: 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 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 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, 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 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 implicada 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 $\gamma$ (IFN $\gamma$) 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 $\gamma$. 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). IFNγ 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. El documento WO 99/23091 describe otra clase de compuestos de urea que son útiles como agentes antiinflamatorios.

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 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 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.

## BREVE SUMARIO DE LA INVENCIÓN

A la vista del trabajo antes citado, existe una clara necesidad de compuestos que inhiban la producción de citoquinas con el fin de tratar diversos estados patológicos.

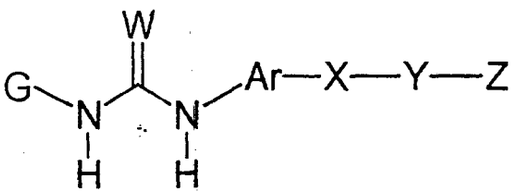
Por lo tanto, es un objeto de la invención proporcionar nuevos compuestos que inhiban la liberación de citoquinas inflamatorias tales como interleuquina-1 y factor de la necrosis de tumores.

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 procedimientos para la preparación de los nuevos compuestos antes mencionados.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En una realización de la invención, se proporcionan compuestos de la fórmula (I):



(I)

en donde:

G es:

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;
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 $R_3$;

Ar es:

fenilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidronaftilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, benzotienilo, dihidrobenzotienilo, indanilo, indenilo o

indolilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de $R_4$ o $R_5$;

X es:

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;

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;

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 $C_{1-6}$;
tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanonilo, 1,3-dioxanonilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo,

tiomorfolino-sulfoxidilo, tiomorfolino-sulfonilo, piperidinilo, piperidinonilo, piperazinilo, tetrahidropirimidonilo, ciclohexanonilo, ciclohexanolilo, pentametileno-sulfidilo, pentametileno-sulfoxidilo, pentametileno-sulfonilo, sulfuro 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 $C_{1-3}$;

halógeno, alquilo $C_{1-4}$, ciano, amino, hidroxi, alcoxi $C_{1-6}$, $NH_2C(O)$, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminocarbonilo, mono- o di--(alquil $C_{1-6}$)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 $C_{1-3}$, 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 $C_{1-6}$, hidroxi, 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;

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, 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 halogenado, cicloalcanilo $C_{3-8}$, cicloalquenilo $C_{5-8}$, hidroxi,

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;

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, hidroxi-alquilo $C_{1-3}$ o arilo; o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados, independientemente, por O, $S(O)_m$, 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 halogenado, CN, hidroxi-alquilo $C_{1-3}$ 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, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo 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 halogenado, CN, hidroxi-alquilo $C_{1-3}$ o arilo; o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados, independientemente, por O, $S(O)_m$, 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 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 a cinco halógenos, alquilo $C_{1-6}$, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropanilo, ciclobutani-

lo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, hidroxi, ciano, alquiloxi $C_{1-3}$, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminocarbonilo; estando el alquenilo $C_{1-3}$, 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 cicloalquenilo 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 alquinilo $C_{3-6}$, 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 alquinilo 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 $C_{1-6}$, hidroxi, amino o mono- o di-(alquil $C_{1-4}$)amino, ciano, halógeno;

$OR_6$;

nitro; o
mono- o di-(alquil $C_{1-4}$)amino-$S(O)_2$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, o $H_2NSO_2$;

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, biciclohetanilo, fenil-alquilo $C_{1-5}$, naftil-alquilo $C_{1-5}$, halógeno, hidroxi, oxo, ciano, alquiloxi $C_{1-3}$ opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi o heterociclicoxi, 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 hetericíclico 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;
un arilo condensado seleccionado de benzociclobutanilo, inda-

nilo, indenilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo o un heteroarilo condensado seleccionado de ciclopentenopiridinilo, ciclohexanopiridinilo, ciclopentanopirimidinilo, ciclohexanopirimidinilo, ciclopentanopirazinilo, ciclohexanopirazinilo, ciclopentanopiridazinilo, ciclohexanopiridazinilo, ciclopentanoquinolinilo, ciclohexanoquinolinilo, ciclopentanoisoquinolinilo, ciclohexanoisoquinolinilo, ciclopentanoindolilo, ciclohexanoindolilo, ciclopentanobencimidazolilo, ciclohexanobencimidazolilo, 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, 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, alquiloxi $C_{1-3}$, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi o heterociclicoxi, 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 anteriormente 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 $C_{1-5}$($R_{16}$)N;

ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo o biciclohexanilo, 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, independientemente, por O, S, CHOH, >C=O, >C=S o NH;

ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo o bicicloheptenilo, 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 de los cuales está 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 $R_{19}$;

$R_{20}C(O)N(R_{21})$-, $R_{22}O$- o $R_{23}R_{24}NC(O)$-; $R_{26}(CH_2)_mC(O)N(R_{21})$- o $R_{26}C(O)(CH_2)_mN(R_{21})$-;

alquenilo $C_{2-6}$ sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)$-;

cadena de carbonos de alquinilo $C_{2-6}$, ramificada o no ramificada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por O, NH, $S(O)_m$, y en donde dicho grupo alquinilo 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 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 $C_{1-4}$)amino, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; o

aroílo;

$R_6$ es un:

alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con $R_{26}$;

cada uno de $R_7$, $R_8$, $R_9$, $R_{10}$, $R_{12}$, $R_{13}$, $R_{14}$, $R_{15}$, $R_{17}$, $R_{19}$, $R_{25}$

y $R_{26}$ 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;

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:
hidrógeno o un alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente sustituido, de forma independiente, con oxo o $R_{25}$;

$R_{20}$ es, independientemente:
alquilo $C_{1-10}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo o piridinilo;

$R_{21}$ es, independientemente:
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 $C_{1-6}$ 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;
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.

En otra realización de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula (I) según se describen inmediatamente antes, y en donde

G es:
fenilo, naftilo, benzociclobutanilo, dihidronaftilo, tetrahi-

dronaftilo, benzocicloheptanilo, benzocicloheptenilo, indanilo, indenilo;
piridinilo, piridonilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinoílo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinoílo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benztiazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzpirazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, benzooxazolonilo, benzo[1,4]oxazin-3-onilo, benzodioxolilo, benzo[1,3]dioxol-2-onilo, benzofuran-3-onilo, tetrahidrobenzopiranilo, indolilo, indolinilo, indolonilo, indolinonilo, ftalimidilo;
oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, tetrametileno-sulfonilo, tetrametileno--sulfoxidilo, oxazolinilo, tiazolinilo, imidazolinilo, tetrahidropiridinilo, homopiperidinilo, pirrolinilo, tetrahidropirimidinilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, dihidrooxazinilo, dihidropiranilo, oxocanilo, heptacanilo, tioxanilo o ditianilo;
en donde G está sustituido con uno o más de $R_1$, $R_2$ o $R_3$.

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, isoquinolinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzpirazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indanilo, indenilo, indolilo, indolinilo, indolonilo o indolinonilo, en donde G está sustituido con uno o más de $R_1$, $R_2$ o $R_3$;

Ar es:

naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidronaftilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indanilo, indenilo o indolilo, estando cada uno opcionalmente susti-

tuido con uno o más grupos $R_4$ o $R_5$;

X es:

fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, dihidropiridinonilo, maleimidilo, dihidromaleimidilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo;

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;

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;

ciano, alquil $C_{1-6}$-$S(O)_m$, halógeno, hidroxi, alcoxi $C_{1-4}$, amino, mono- o di-(alquil $C_{1-6}$)amino, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)amino-carbonilo o $NH_2C(O)$;

cada $R_1$ es, independientemente:

alquilo $C_{3-6}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres cicloalquilos $C_{3-6}$, 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, hidroxi, ciano o alcoxi $C_{1-3}$ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
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, hidroxi-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 reemplazados, independientemente, por O, S, CHOH, >C=O, >C=S o NH; o
sililo que contiene tres grupos alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenados;

$R_2$ es, independientemente:

halógeno, alcoxi $C_{1-3}$, alquil $C_{1-2}$sulfonilo o ciano;

$R_3$ es, independientemente:

fenilo, morfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 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, ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, 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, heteroariloxi o heterociclicoxi, 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 hetericíclico 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 $C_{1-5}$, $R_8$-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 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 $R_{19}$;

$R_{20}C(O)N(R_{21})-$, $R_{22}O-$; $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$ o $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})-$;

alquenilo $C_{2-4}$ sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)-$; o

cadena de carbonos de alquinilo $C_{2-4}$, 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 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.

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, isoquinolinilo, pirazinilo, benzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indanilo, indolilo, indolinilo, indolonilo o indolinonilo, en donde G está sustituido con uno o más de $R_1$, $R_2$ o $R_3$;

Ar es naftilo;

X es:

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, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminos, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminocarbonilos, $NH_2C(O)$, alquil $C_{1-6}$-$S(O)_m$ o halógenos;

Y es:

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;

Z es:

fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotiazolil-sulfóxido, 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 con uno a dos alquilo $C_{1-2}$ o alcoxi $C_{1-2}$; o
alcoxi $C_{1-3}$;

cada $R_1$ es, independientemente:

alquilo $C_{3-5}$, 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, hidroxi, ciano o alcoxi $C_{1-3}$ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
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, hidroxi-alquilo $C_{1-3}$ o fenilo; y un análogo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, biciclopentanilo o biciclohexanilo, 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;

cada $R_2$ es, independientemente:

bromo, cloro, flúor, metoxi, metilsulfonilo o ciano;

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 alquilo $C_{1-3}$, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, oxo, hidroxi, ciano y alquiloxi $C_{1-3}$,

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 $R_{17}$;
$OR_{18}$ 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 $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})-$;
alquenilo $C_{2-4}$ sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)-$; o
alquinilo $C_{2-4}$, sustituido con pirrolidinilo o pirrolilo;
y
$R_{23}$ y $R_{24}$, considerados juntos, forman opcionalmente morfolino.

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, 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;

X es:

fenilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo;

Y es:

un enlace o
$-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-NH-CH_2CH_2CH_2-$, $-N(CH_3)-$ o $-NH-$;

cada $R_1$ es, independientemente:

alquilo $C_{3-5}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con fenilo;
ciclopropilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo y biciclopentanilo, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos metilo, opcionalmente parcial o totalmente halogenados, CN, hidroximetilo o fenilo; ó 2-tetrahidrofuranilo sustituido con metilo; o
trimetilsililo;

cada $R_3$ es, independientemente:

fenilo, morfolinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, 2,5-pirrolidin-dionilo, imidazolilo o pirazolilo, en donde cualquiera de los antes mencionados está opcionalmente sustituido 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 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 sustituido 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
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 opcionalmente morfolino; y
$R_{26}$ es morfolino.

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 o naftilo, en donde G está sustituido con uno o más de $R_1$, $R_2$ o $R_3$;

X es:

imidazolilo o piridinilo;

Y es:

$-CH_2-$, $-NH-CH_2CH_2CH_2-$ o $-NH-$;

Z es morfolino;

cada $R_1$ es, independientemente:

terc-butilo, sec-butilo, terc-amilo o fenilo;

$R_2$ es cloro;

$R_3$ es, independientemente:

metilo, metoxi, metoximetilo, hidroxipropilo, acetamida, morfolino o morfolinocarbonilo.

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
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
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

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

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

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

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

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

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

1-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

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

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

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

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

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

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

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

1-(4-metoxi-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

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

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

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

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

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

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

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

éster dimetílico de ácido 5-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-isoftálico

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

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

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

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

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

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

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

1-(3-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

1-(2,4-dimetoxi-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

1-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

1-(4-cloro-2-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

1-(3,5-dimetoxi-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-trifluorometoxi-fenil)urea

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-fenoxi-fenil)urea

1-(2-metoxi-5-nitro-fenil)-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

1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

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

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-il-metil-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

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-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-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

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

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-propilamino)piridin-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-(5-terc-butil-2-morfolin-4-il-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

1-(6-terc-butil-2-cloro-3-metil-piridin-4-il)-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-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-(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

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-(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
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) 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
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
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
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
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
1-(2-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-3-{4-[2-(4-oxo-piperidin-1-ilmetil)pirimidin-5-il]-naftalen-1-il}urea

1-(2-metoxi-5-trimetilsilanil-fenil)-3-{4-[4-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenil]-naftalen-1-il}urea

1-(3-metoxi-naftalen-2-il)-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-piperidin-1-il)-naftalen-1-il]urea

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-piperidin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea

1-(3-terc-butil-fenil)-3-[4-(3-piridin-3-il-propoxi)naftalen--1-il]urea

1-(3-terc-butil-fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)naftalen-1-il]urea

1-(4-metoxi-bifenil-3-il)-3-{4-[4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-imidazol-1-il]naftalen-1-il}urea

1-(4-metil-bifenil-3-il)-3-{4-[4-(2-piridin-4-il-etil)-piperazin-1-il]naftalen-1-il}urea

1-(4-terc-butil-bifenil-2-il)-3-[4-(piridin-4-ilmetoxi)naftalen-1-il]urea

1-(4-terc-butil-bifenil-2-il)-3-{4-[2-(1-oxo-114-tiomorfolin--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-metoxi-3-propil-fenil)-3-{4-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]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-ilmetil-fenil)naftalen-1-il]urea

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

1-(5-terc-butil-2-metoxi-piridin-3-il)-3-{4-[6-(4-oxo-piperidin-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

1-(5-terc-butil-2-fenoxi-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

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

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

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

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-ilsulfanil)-fenil]naftalen-1-il}urea

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

1-[3-terc-butil-5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-3-[4-(5-

-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--[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
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
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
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
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
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
1-[5-terc-butil-3-(2-dietilamino-etoxi)-2-metoxi-fenil]-3-{4--[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]naftalen-1-il}urea

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-(tiomorfolin-4-ilamino)-piridin-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--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-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-acrilamida

3-{3-terc-butil-5-[3-(4-{4-[2-(1-oxo-114-tiazolidin-3-il)--etil]-fenil}naftalen-1-il)-ureido]-fenil}-N,N-dimetil-propionamida

3-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureido]-naftalen-1--il}-benzamida

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)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-2-morfolin-4-il-acetamida

N-[3-terc-butil-5-(3-{4-[5-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-piridin-2-il]naftalen-1-il}-ureido)-fenil]-2-morfolin-4-il-acetamida

N-[4-terc-butil-2-(3-{4-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]naftalen-1-il}-ureido)-fenil]-acetamida

y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

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-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-(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;
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;
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-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-il-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-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;
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)-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;
1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)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-fenil)-3-{4-[6-(3-metoxi-propilamino)-piridin-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-(5-terc-butil-2-morfolin-4-il-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-(6-terc-butil-2-cloro-3-metil-piridin-4-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)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-[2-metoxi-5-(1-metil-ciclopropil)-fenil]-3-[4-(2-morfolin--4-ilmetil-pirimidin-5-il)naftalen-1-il]urea;

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--trifluorometoxi-fenil)urea;

1-[5-(1,1-dimetil-propil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(4-tiomorfolin-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;

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-piridin-4-ilmetil-piridin-2-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;

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;

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;
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):

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--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;
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;
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;
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;
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;
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.

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 entenderese en su significado ordinario tal como se conoce en la técnica. Por ejemplo, "alcoxi $C_{1-4}$" es un alquilo $C_{1-4}$ con 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 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 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, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptanilo, cicloheptenilo, fenilo, indanilo, indenilo, benzociclobutanilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, naftilo, decahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo.

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 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 preferidos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, tetrametileno-sulfonilo, tetrametileno-sulfoxidilo, oxazolinilo, tiazolinilo, imidazolinilo, tretrahidropiridinilo, homopiperidinilo, pirrolinilo, tetrahidropirimidinilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, dihidrooxazinilo, dihidropiranilo, oxocanilo, heptacanilo, tioxanilo, ditianilo.

El término "heteroarilo" ha de entenderse que significa un anillo monocíclico de 5-8 miembros o bíciclico 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, tetrahidroquinoílo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinoílo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzopirazoli-

BTR
678
6/3



lo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, benzooxazolonilo, benzo[1,4]oxazin-3-onilo, benzodioxolilo, benzo[1,3]dioxol-2-onilo, tetrahidrobenzopiranilo, indolilo, indolinilo, indolonilo, indolinonilo, ftalimidilo.

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 heteroarilo 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.

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, 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 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 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) 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 $C_1$-$C_4$)$_4^+$.

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.

## METODOS DE USO

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, intrasinovial, 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. Popovish, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 5° 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-

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.

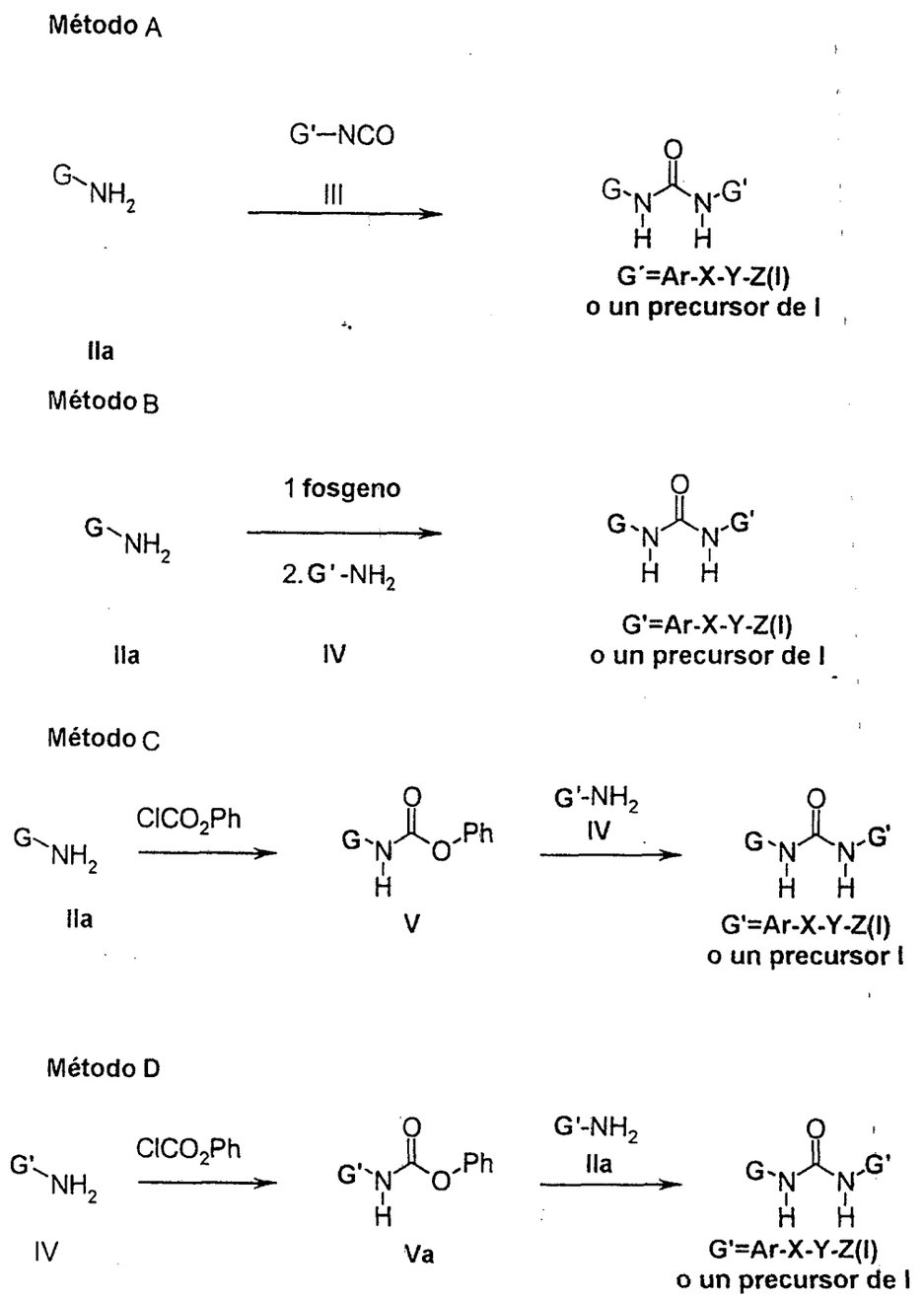
Los ejemplos que siguen son ilustrativos y, tal como se reconoce por un experto en la técnica, reactivos o condiciones particulares podrían modificarse según fuera necesario para compuestos individuales. Los materiales de partida utilizados en el esquema que figura a continuación están comercialmente disponibles o se preparan fácilmente a partir de materiales comercialmente disponibles por los expertos en la técnica.

## METODOS DE SINTESIS GENERALES

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 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.

Esquema 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

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 $G\text{-}CO_2H$ 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

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 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 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 o sus precursores.

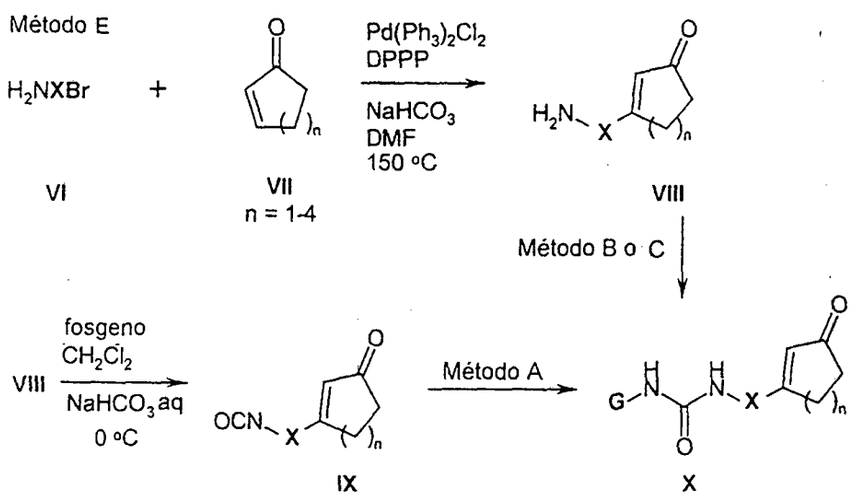
En el Método D, una arilamina de la fórmula IV se disuelve en un disolvente adecuado tal como THF. Se añade un cloroformiato de alquilo o arilo, tal como cloroformiato de t-butilo o cloroformiato de fenilo (mostrado). La mezcla se agita entre 0-85°C, preferiblemente a 0°C durante 2-24 h, momento en que 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 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 reacción se sacude durante 3 días. La filtración y la concentración proporcionan el producto de la fórmula I o sus

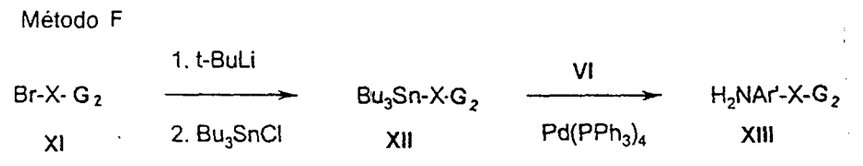
precursores.

Productos intermedios de arilamina de la fórmula IIa están comercialmente disponibles o se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Seguidamente se describen métodos mediante los cuales se pueden preparar algunos productos intermedios III y IV, G' = 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, 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(trifenil-fosfina)paladio(II)
en presencia de

**Esquema II**



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, proporcionndo 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.

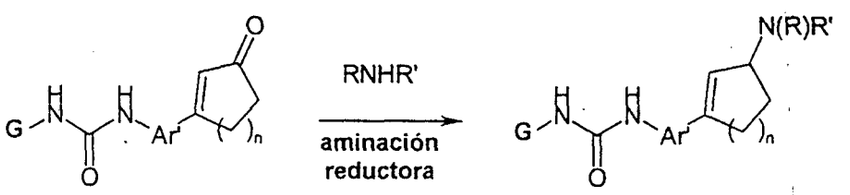
Métodos mediante los cuales Y y Z se pueden unir a X se ilustran en el Esquema III. Tal como se ilustra por el Método G, si se desea un producto en el que Y incluya un nitrógeno de amino unido a X, un X que contiene una cetona se puede hacer reaccionar con un Y-Z que contiene una amina primaria o secundaria terminal en condiciones de aminación reductoras. Por ejemplo, la cetona X se combina con una amina primaria o

secundaria en un disolvente adecuado tal como THF. Se añade un ácido tal como ácido acético, seguido de un agente reductor adecuado, preferiblemente cianoborohidruro de sodio o (triacetoxi)borohidruro de sodio para proporcionar el producto XIV deseado.

El Método H ilustra un proceso para obtener un grupo metileno para Y y una amina primaria o secundaria para Z. Un grupo X que porta un aldehído y un halógeno, preferiblemente bromo (XV), se puede hacer reaccionar con una amina primaria o secundaria en condiciones de aminación reductora según se describe en el Método G para proporcionar XV. Este compuesto intermedio se puede entonces utilizar según se describe para XI en el Método F.

**Esquema III**

**Método G**




X

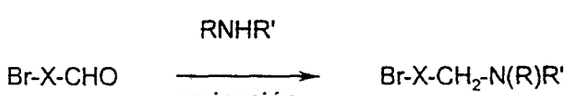
n = 1-4

XIV

-N(R)R' = -Y-Z

n = 1-4

**Método H**




-$CH_2$N(R)R' = -Y-Z

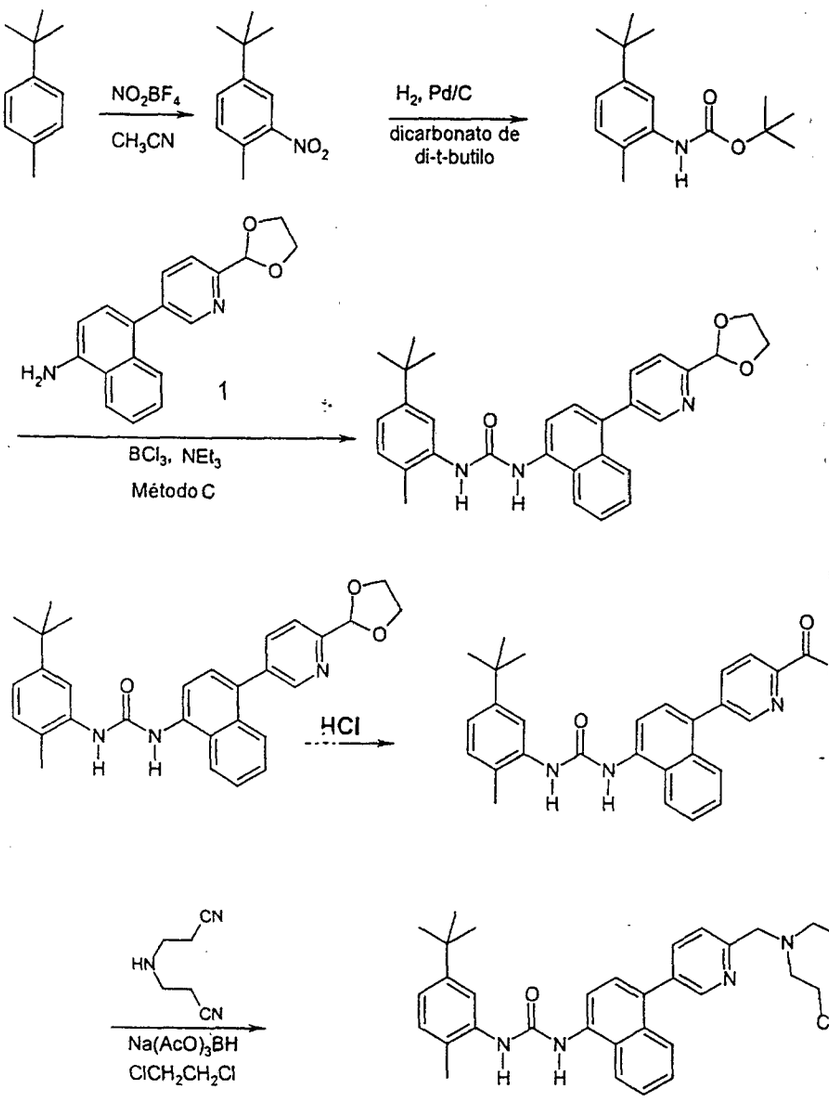
La síntesis de compuestos intermedios adicionales correspondientes a IV y V se puede conseguir por métodos

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.

## EJEMPLOS DE SÍNTESIS

### EJEMPLO 1

**1-[4-(6-{[bis-(2-ciano-etil)amino]-metil}-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(5-terc-butil-2-metil-fenil)urea**




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 ($MgSO_4$). 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 $H_2$ (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 ($MgSO_4$). 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.

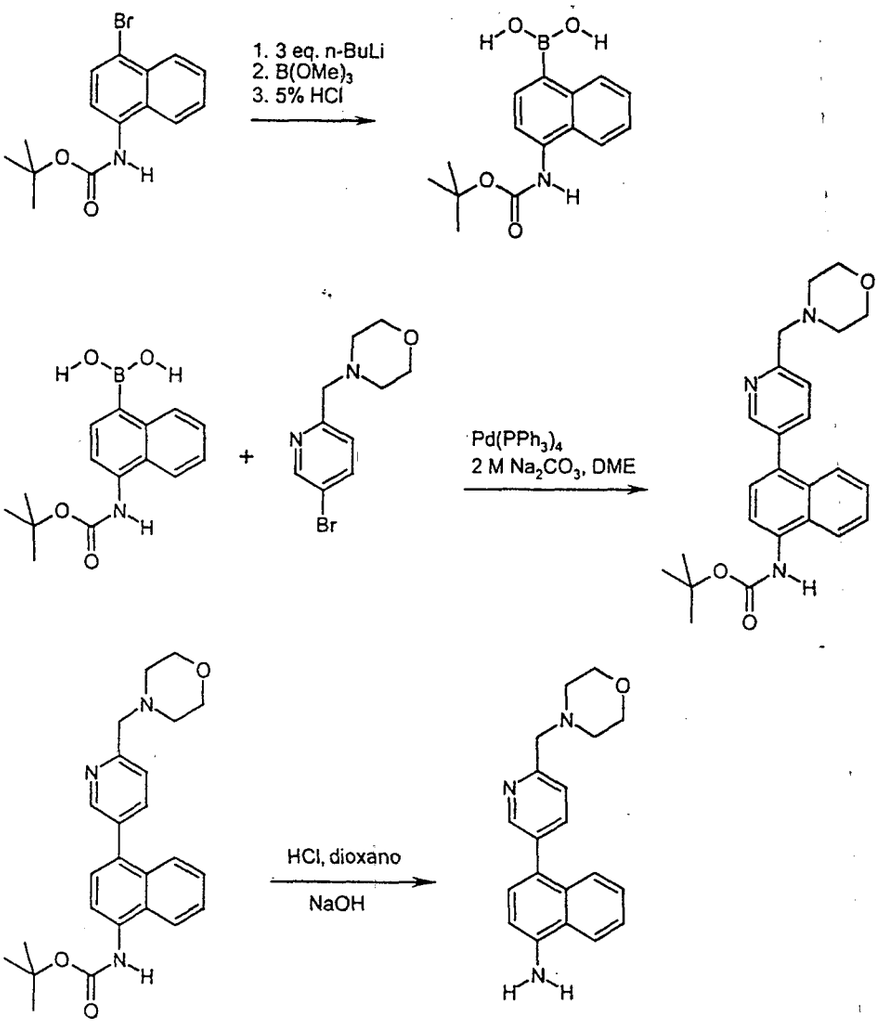
A una mezcla de N-Boc-5-terc-butil-2-metilanilina (0,8 mmol) y trietilamina (0,22 mol) en benceno (10 ml) a temperatura ambiente se añadió, a través de una jeringa, tricloruro de boro (0,4 mmol). La mezcla heterogénea resultante se agitó a 80°C durante 30 min. Se retiró la fuente de calor y se añadió 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 ($MgSO_4$). 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**

**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:**

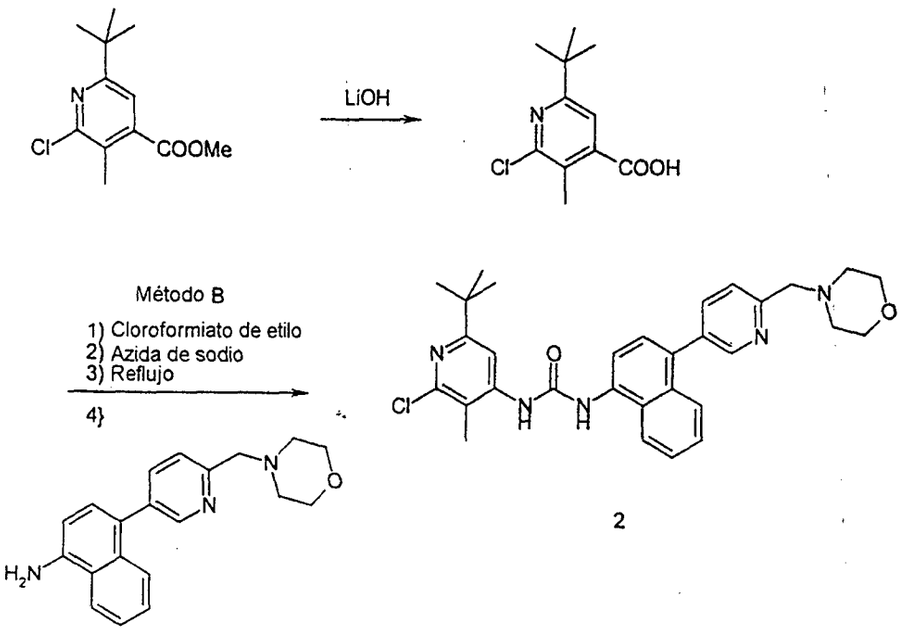



A una solución agitada de N-Boc-1-amino-4-bromo-naftaleno (15,5 mmol) en THF anhidro (40 ml) a -78°C se añadió n-BuLi (47 mmol). La solución amarillo-verdosa resultante se agitó a -78°C durante dos h y luego se transfirió a una solución de borato de trimetilo (5,64 gramos, 54,2 mmol) en THF anhidro (25 ml) a -42°C. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante una noche a medida que se calentaba el baño. Después de agitar durante 16 h, se añadió HCl acuoso al 5% (25 ml), y la mezcla se agitó durante

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 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 ($MgSO_4$), filtraron y el disolvente se separó para proporcionar el ácido borónico en forma de un sólido beige (2,3 g) que se utilizó sin purificación 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 $Na_2CO_3$ 2 M acuoso (1 ml). La reacción se purgó con una corriente de $N_2$ durante 15 min, 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 ($MgSO_4$), filtró y el disolvente 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 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 mg).



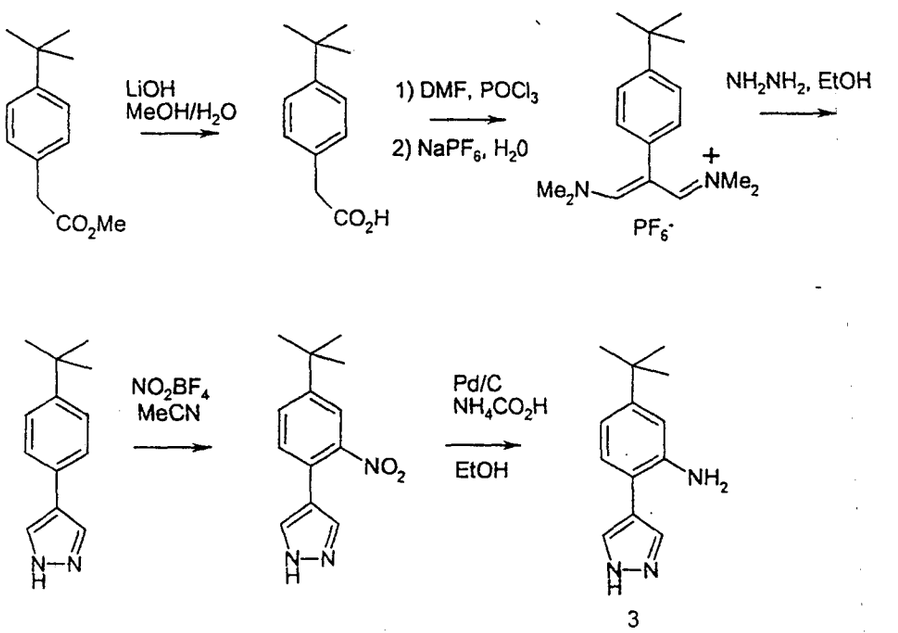

Una mezcla de éster metílico de ácido 2-t-butil-6-cloro--5-metilpiridina-4-carboxílico (2,27 g, 9,39 mmol) y LiOH monohidrato (2,36 g, 56,3 mmol) en metanol (30 ml) y agua (10 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 24 h. A continuación, la reacción se concentró y se purificó por cromatografía 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

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%).

**EJEMPLO 3**

**1-[5-terc-butil-2-(1H-pirazol-4-il)-fenil]amina**




3

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

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%).

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%).

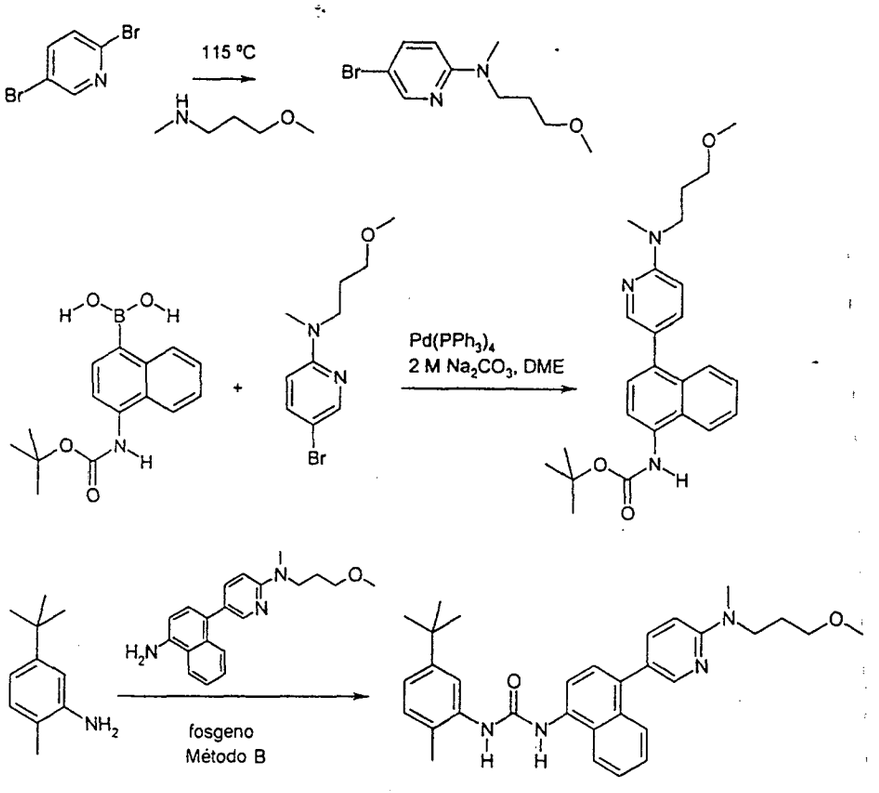
4-(4-t-butilfenil)pirazol (0,5 mmol) se suspendió en MeCN (2 ml), se enfrió hasta 0°C y se trató con $NO_2BF_4$ (0,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó a TA durante 2 h. Los componentes volátiles se separaron a presión reducida después de 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: $CH_2Cl_2$/EtOAc, 6:4) para dar 4-(4-t-butil-2-nitrofenil)pirazol en forma de 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 $NH_4CO_2H$ (2,7 mmol). Después de 30 min, el catalizador se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en agua, los sólidos

resultantes se filtraron, lavaron con agua y secaron (54 mg, 93%), dando el compuesto del título.

**EJEMPLO 4**

**1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-(4-{6-[(3-metoxi-propil)--metil-amino]-piridin-3-il}-naftalen-1-il)-urea**




4

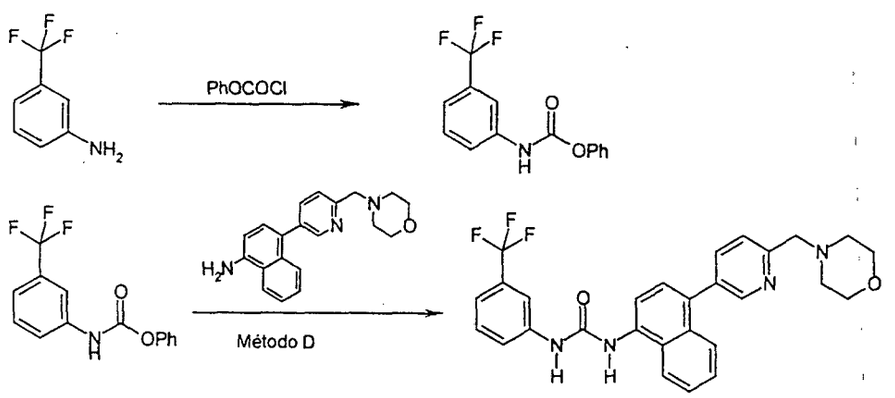
2,5-dibromopiridina (100 mg) se calentó hasta 115°C en un tubo cerrado herméticamente en presencia de 3-metoxi-propil-1-metilamina (2 ml) durante 48 h. Un acoplamiento Suzuki y la separación del carbamato de terc-butilo (análogo a los procesos en el Ejemplo 2) proporcionaron la naftilamina deseada.

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.

**EJEMPLO 5**

**1-[4-(6-morfolin-4-ilmetilpiridin-3-il)naftalen-1-il]-3-(3--trifluorometifenil)urea:**




Una solución agitada de 3-trifluorometilanilina (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 $MgSO_4$ sólido. La con-

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 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.

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

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

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

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

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

1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-{6-[(tetrahidro-furan-3-

-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-
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)-
-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-
-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
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-
-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
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-
-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(4-piridin-2-il-

-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(morfolina-4-carbonil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(piridin-3-iloxi)--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)-metil-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--ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
1-(6-terc-butil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)--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
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
1-[5-terc-butil-2-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-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
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-acetamida
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-

-acetamida
N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil--piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-metanosulfonamida.

## EVALUACIÓN DE PROPIEDADES BIOLÓGICAS

### Inhibición de la producción de TNF en células THP

La inhibición de la producción de citoquinas se puede observar midiendo la inhibición de TNFα 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 fenol y L-glutamina, suplementado con L-glutamina adicional (total: 4 mM), peniclina 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 de dilución en RPMI 1640 2 veces mayor que la concentración de ensayo final deseada. Células THP.1 confluentes (2 x $10^6$ 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; estériles) que contenían 125 µl 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 $CO_2$ antes de la estimulación con lipopolisacárido (LPS; 1 µg/ml final; Siga L-2630 del serotipo 0111.B4 de E. coli; almacenada como 1 mg/ml de material en $H_2O$ destilada y rastreada en cuanto a endotoxina a -80°C). Las células en blanco (no estimuladas) recibieron vehículo $H_2O$; el volumen de incubación final era 250 µl. La incubación durante una 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 cuanto a TNFα 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 $CI_{50}$ calculado es la concentración del compuesto de ensayo que provocó una disminución del 50% en la producción máxima de TNFα.

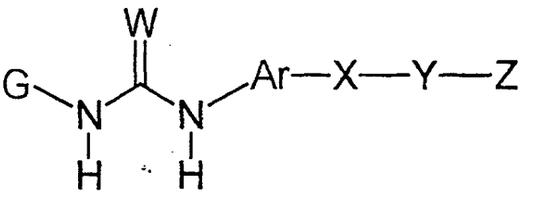
Se evaluaron compuestos preferidos incluidos los de los Ejemplos de síntesis anteriores, y en este ensayo tenían una $CI_{50}$ > 10 μM.

**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-1β, GM--CSF, IL-6 e IL-8 (por ejemplo, véase J.C. Lee et al., 1988, Int. J. Immunopharmacol., 10, 835).

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

en donde:

G es:

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;
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 $R_3$;

Ar es:

fenilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidronaftilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, benzotienilo, dihidrobenzotienilo, indanilo, indenilo o indolilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno

o más de $R_4$ o $R_5$;

X es:

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;

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;

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 $C_{1-6}$;
tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanonilo, 1,3-dioxanonilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolino-sulfoxidilo, tiomorfolino-sulfonilo, piperidi-

halogenado, o $NH_2C(O)$, 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 totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo $C_{1-3}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenados, CN, hidroxi-alquilo $C_{1-3}$ o arilo; o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados, independientemente, por O, $S(O)_m$, 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 halogenado, CN, hidroxi-alquilo $C_{1-3}$ 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, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo o biciclohexanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres alquilos $C_{1-3}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, CN, hidroxi-alquilos $C_{1-3}$ o arilos; o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados, independientemente, por O, $S(O)_m$, 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 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 uno a cinco halógenos, alquilo $C_{1-6}$, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentani-

lo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, hidroxi, ciano, alquiloxi $C_{1-3}$, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminocarbonilo; estando el alquenilo $C_{1-3}$, 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 cicloalquenilo 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 alquinilo $C_{3-6}$, 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 alquinilo 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 $C_{1-6}$, hidroxi, amino o mono- o di-(alquil $C_{1-4}$)amino, ciano, halógeno;

$OR_6$;

nitro; o

mono- o di-(alquil $C_{1-4}$)amino-$S(O)_2$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, o $H_2NSO_2$;

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, hidroxi, oxo, ciano, alquiloxi $C_{1-3}$ opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi o heterociclicoxi, 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 hetericíclico 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;

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, ciclopentanopiridazinilo, ciclohexanopiridazinilo, ciclopentanoquinolinilo, ciclohexanoquinolinilo, ciclopentanoisoquinolinilo, ciclohexanoisoquinolinilo, ciclopentanoindolilo, ciclohexanoindolilo, ciclopentanobencimidazolilo, ciclohexanobencimidazolilo, 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, naftilos, piridinilos, pirimidinilos, pirazinilos, piridazinilos, 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 heterociclioxi, 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 anteriormente 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 $C_{1-5}$($R_{16}$)N;

ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo o biciclohexanilo, 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, independientemente, por O, S, CHOH, >C=O,

>C=S o NH;
ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo o bicicloheptenilo, 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 de los cuales está 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 $R_{19}$;
$R_{20}C(O)N(R_{21})$-, $R_{22}O$- o $R_{23}R_{24}NC(O)$-; $R_{26}(CH_2)_mC(O)N(R_{21})$- o $R_{26}C(O)(CH_2)_mN(R_{21})$-;
alquenilo $C_{2-6}$ sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)$-;
cadena de carbonos de alquinilo $C_{2-6}$, ramificada o no ramificada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por O, NH, S(O)$_m$, y en donde dicho grupo alquinilo 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 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 $C_{1-4}$)amino, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; o
aroílo;

$R_6$ es un:

alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con $R_{26}$;

cada uno de $R_7$, $R_8$, $R_9$, $R_{10}$, $R_{12}$, $R_{13}$, $R_{14}$, $R_{15}$, $R_{17}$, $R_{19}$, $R_{25}$ y $R_{26}$ 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;

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:
hidrógeno o un alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente sustituido, de forma independiente, con oxo o $R_{25}$;

$R_{20}$ es, independientemente:
alquilo $C_{1-10}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo o piridinilo;

$R_{21}$ es, independientemente:
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 $C_{1-6}$ 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;
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.

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

G es:
fenilo, naftilo, benzociclobutanilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo, benzocicloheptenilo, indanilo, indenilo;
piridinilo, piridonilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo,

tetrahidroquinoílo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinoílo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benztiazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzpirazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, benzooxazolonilo, benzo[1,4]oxazin-3-onilo, benzodioxolilo, benzo[1,3]dioxol-2-onilo, benzofuran-3-onilo, tetrahidrobenzopiranilo, indolilo, indolinilo, indolonilo, indolinonilo, ftalimidilo;

oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, tetrametileno-sulfonilo, tetrametileno--sulfoxidilo, oxazolinilo, tiazolinilo, imidazolinilo, tetrahidropiridinilo, homopiperidinilo, pirrolinilo, tetrahidropirimidinilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, 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:

G es fenilo, piridinilo, piridonilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzpirazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indanilo, indenilo, indolilo, indolinilo, indolonilo o indolinonilo, en donde G está sustituido con uno o más de $R_1$, $R_2$ o $R_3$;

Ar es:

naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidronaftilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indanilo, indenilo o indolilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos $R_4$ o $R_5$;

X es:

fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, dihidropiridinonilo, maleimidilo, dihidromaleimidilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo;

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;

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;
ciano, alquil $C_{1-6}$-$S(O)_m$, halógeno, hidroxi, alcoxi $C_{1-4}$, amino, mono- o di-(alquil $C_{1-6}$)amino, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)amino-carbonilo o $NH_2C(O)$;

cada $R_1$ es, independientemente:

alquilo $C_{3-6}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres cicloalquilos $C_{3-6}$, 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, hidroxi, ciano o alcoxi $C_{1-3}$ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
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, hidroxi-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 reemplazados, independientemente, por O, S, CHOH, >C=O, >C=S o NH; o
sililo que contiene tres grupos alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenados;

$R_2$ es, independientemente:

halógeno, alcoxi $C_{1-3}$, alquil $C_{1-2}$sulfonilo o ciano;

$R_3$ es, independientemente:

fenilo, morfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 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, ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo,

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, heteroariloxi o heterociclicoxi, 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 hetericíclico 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 $C_{1-5}$, $R_8$-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 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 $R_{19}$;

$R_{20}C(O)N(R_{21})$-, $R_{22}O$-; $R_{23}R_{24}NC(O)$-; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})$- o $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})$-;

alquenilo $C_{2-4}$ sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)$-; o

cadena de carbonos de alquinilo $C_{2-4}$, 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 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.

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 con uno o más de $R_1$, $R_2$ o $R_3$;

Ar es naftilo;

X es:

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, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminos, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminocarbonilos, $NH_2C(O)$, alquil $C_{1-6}$-$S(O)_m$ o halógenos;

Y es:

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;

Z es:

fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotiazolil-sulfóxido, 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 con uno a dos alquilo $C_{1-2}$ o alcoxi $C_{1-2}$; o
alcoxi $C_{1-3}$;

cada $R_1$ es, independientemente:

alquilo $C_{3-5}$, 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, hidroxi, ciano o alcoxi $C_{1-3}$ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
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, hidroxi-alquilo $C_{1-3}$ o fenilo; y un análogo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, biciclopentanilo o biciclohexanilo, 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;

cada $R_2$ es, independientemente:

bromo, cloro, flúor, metoxi, metilsulfonilo o ciano;

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 alquilo $C_{1-3}$, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, oxo, hidroxi, ciano y alquiloxi $C_{1-3}$, 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 $R_{17}$;
$OR_{12}$ 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 $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})-$;
alquenilo $C_{2-4}$ sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)-$; o
alquinilo $C_{2-4}$, sustituido con pirrolidinilo o pirrolilo;
y
$R_{23}$ y $R_{24}$, considerados juntos, forman opcionalmente morfolino.

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

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 $R_3$;

Ar es 1-naftilo;

X es:

fenilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo;

Y es:

un enlace o
$-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-NH-CH_2CH_2CH_2-$, $-N(CH_3)-$ o $-NH-$;

cada $R_1$ es, independientemente:

alquilo $C_{3-5}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con fenilo;
ciclopropilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo y biciclopentanilo, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos metilo, opcionalmente parcial o totalmente halogenados, CN, hidroximetilo o fenilo; ó 2-tetrahidrofuranilo sustituido con

metilo; o
trimetilsililo;

cada $R_3$ es, independientemente:

fenilo, morfolinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, 2,5-pirrolidin-dionilo, imidazolilo o pirazolilo, en donde cualquiera de los antes mencionados está opcionalmente sustituido 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 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 sustituido 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
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 opcionalmente morfolino; y
$R_{26}$ es morfolino.

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 $R_3$;

X es:

imidazolilo o piridinilo;

Y es:

$-CH_2-$, $-NH-CH_2CH_2CH_2-$ o -NH-;

Z es morfolino;

cada $R_1$ es, independientemente:

terc-butilo, sec-butilo, terc-amilo o fenilo;

$R_2$ es cloro;

$R_3$ es, independientemente:

metilo, metoxi, metoximetilo, hidroxipropilo, acetamida, morfolino o morfolinocarbonilo.

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-ilmetil-piridin--3-il)naftalen-1-il]urea;
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;
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;
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-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-il-

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-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;
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)-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;
1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil--fenil)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-fenil)-3-{4-[6-(3-metoxi-propilamino)-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-terc-butil-2-morfolin-4-il)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)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-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)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-[2-metoxi-5-(1-metil-ciclopropil)-fenil]-3-[4-(2-morfolin--4-ilmetil-pirimidin-5-il)naftalen-1-il]urea;
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--trifluorometoxi-fenil)urea;
1-[5-(1,1-dimetil-propil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(4-tiomorfolin-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;
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-piridin-4-ilmetil-piridin-2-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;
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;
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;
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:
1-(2-terc-butil-5-metil-piridin-4-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;
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;
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;
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)-metil-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-ilmetil-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;
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-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.

9.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 7.

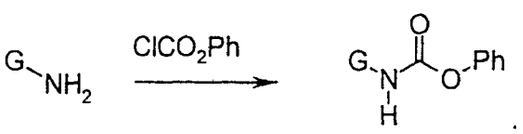
10.- Un método para tratar una enfermedad mediada por citoquinas, que comprende administrar a un paciente que necesita un tratamiento de este tipo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 7.

11.- El método de acuerdo con la reivindicacion 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.

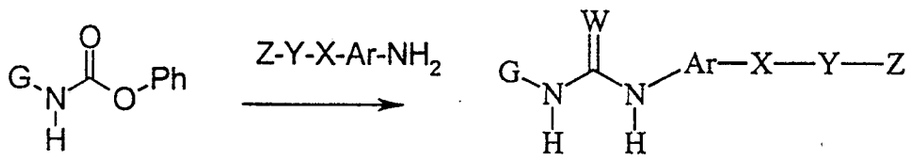
13.- Un método de preparar un compuesto de la fórmula (I), que comprende:

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):

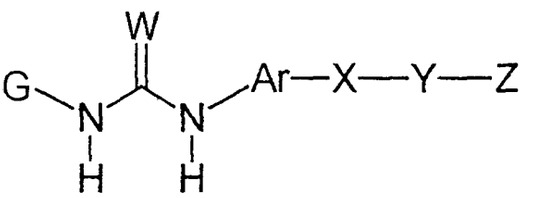



(I);

en donde W es O, y G, Ar, X, Y y Z son como se definen en la reivindicación 1.

## RESUMEN

Se describen nuevos compuestos aromáticos de la fórmula (I), en donde G, W, Ar, X, Y y Z son como se definen 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 procedimientos para preparar tales compuestos.




(I)

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

664

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00016935 0000002
Fecha (AMD): 2000-09-08 18:12:17 Folios: 699
Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 RESPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 53,432
FECHA : AGOSTO 28 DE 2000

***** C O N S I G N A C I O N *****

| DEPOSITANTE | TIPO PAGO | BANCO | SUCURSAL | CUENTA | No. PAGO | Vr. PAGO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | BOGOTA | 050-00110-6 | 2722039 | 15,460,000.00 |

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

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | TOTAL CONCEPTO |
|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 608,000.00 |
| | | TOTAL : $ | 608,000.00 |

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Rdo 07612-501-0[illegible] 8

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PRIMER EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 665

Radicación no 00-~~018048B~~ 16936 A

Concepto Técnico no 1581 Clasificación Internacional de Patentes: A 61 K 31/17

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

| | | |
|---|---|---|
| SI [✔] | NO [ ] | Contiene un resumen de la invención (Art.26-e). |
| SI [✔] | NO [ ] | Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d). |
| SI [✔] | NO [ ] | Contiene la descripción de la invención (Art.26-b). |
| SI [✔] | NO [ ] | NO ES APLICABLE [ ] Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d) |
| SI [✔] | NO [ ] | Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c). |
| SI [ ] | NO [ ] | NO ES APLICABLE [✔] Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h). |
| SI [ ] | NO [ ] | NO ES APLICABLE [✔]Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i). |
| SI [ ] | NO [✔] | La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J). |
| SI [✔] | NO [ ] | La prioridad coincide con la materia reivindicada. |
| **SI [✔]** | **NO [ ]** | **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS** |

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [ ] NO [✔] ver hoja(s) anexa(s)

EXAMINADOR TÉCNICO
202049

Bogotá D. C., Bogotá 18 de Octubre de 2002

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

parte del extracto pero no pago exedute de palabras 666

pentameti leno-sulfonilo, tetrametileno-sulfidilo, tetrametileno- sulfoxidilo o tetrametileno-sulfonilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanonilo, 1,3-dioxanonilo, 1,4-dioxanilo, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-sulfoxidilo, tiomorfolino-sulfonilo, piperidinilo, piperidinonilo, pirrolidinilo y dioxolanilo, estando cada uno de los Z antes mencionados opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos, alquilos $C_{1-6}$, alcoxis $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-3}$,-alquilos $C_{1-3}$, alcoxi $C_{1-6}$-carbonilos, aroílos, acilos $C_{1-3}$, oxos, hidroxis, piridinil-alquilos $C_{1-3}$, imidazolil-alquilos $C_{1-3}$, tetrahidro furanil-alquilos $C_{1-3}$, nitrilo-alquilos $C_{1-3}$, nitrilos, carboxis, fenilos, 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 $C_{1-6}$-$S(0)_m$ o fenil-$S(0)_m$, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis $C_{1-6}$, hidroxis, halógenos o mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminos;

o Z está opcionalmente sustituido con uno a tres amino o amino-alquilos $C_{1-3}$, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con amino- alquilo $C_{1-6}$, alquilo $C_{1-3}$, aril-alquilo $C_{0-3}$, alcoxi $C_{1-5}$-alquilo $C_{1-3}$, alcoxi $C_{1-5}$, aroílo, acilo $C_{1-3}$, alquil $C_{1-3}$-$S(O)_m$- o aril -alquil $C_{0-3}$-$S(O)_m$-, cada uno de los alquilo y arilo antes mencionados, fijado al grupo amino, está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alquilos $C_{1-6}$ o alcoxis $C_{1-6}$;

o Z está opcionalmente sustituido con uno a tres arilos, heterociclos o heteroarilos según se describen aquí antes en este párrafo, cada uno, a su vez, está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo $C_{1-6}$ o alcoxi $C_{1-6}$;

o Z es hidroxi, halógeno, nitrilo, amino, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con acilo $C_{1-3}$, alquilo $C_{1-6}$ o alcoxi $C_{1-6}$-alquilo $C_{1-3}$, alquilo $C_{1-6}$, ramificado o no ramificado, alcoxi $C_{1-6}$, acil $C_{1-3}$-amino, nitrilo-alquilo $C_{1-4}$, 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;

cada $R_1$ es, independientemente:

alquilo $C_{1-10}$, ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, en donde uno o más átomos de C están opcionalmente reemplazados, de manera independiente, por uno a tres cicloalquilos $C_{3-10}$, hidroxis, oxos, fenilos, naftilos, piridinilos, pirimidinilos, pirazinilos, piridazinilos, pirrolilos, pirrolidinilos, imidazolilos, pirazolilos, tienilos, furilos, dioxolanilos, 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 halogenado, cicloalcanilo $C_{3-8}$, cicloalquenilo $C_{5-8}$, hidroxi, nitrilo, alcoxi

$C_{1-3}$, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, o $NH_2C(0)$, mono- o di- (alquil$C_{1-3}$) amino y mono- o di-(alquil $C_{1-3}$)aminocarbonilo;

o $R_1$ es

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, nitrilo, hidroxi-alquilo $C_{1-3}$, o arilo; o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados, independientemente, por 0, $S(O)_m$, CHOH, >C=0, >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 halogenado, nitrilo, hidroxi-alquilo $C_{1-3}$, o arilo, o un análogo de un grupo cicloarilo de este tipo, en donde uno a dos grupos metino del anillo están reemplazados por N;

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo o bicicloheptanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenados y opcionalmente sustituidos con uno a tres alquilos $C_{1-3}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenados, nitrilos, hidroxi-alquilos $C_{1-3}$ o arilos; o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados, independientemente, por 0, $S(0)_m$, CHOH, >C=0, >C=S o NH;

alquenilo $C_{3-10}$, ramificado o no ramificado, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres alquilos $C_{1-5}$, 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 uno a cinco halógenos, alquilos $C_{1-6}$, que están opcionalmente parcial o totalmente halogenados, ciclopropanilos, ciclobutanilos, ciclopentanilos, ciclohexanilos, cicloheptanilos, biciclopentanilos, biciclohexanilos y bicicloheptanilos, hidroxi, nitrilo, alquiloxi $C_{1-3}$, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(0)$, mono- o di-(alquil$C_{1-3}$) amino- carbonilo; estando el alquenilo $C_{3-10,-,}$ ramificado o no ramificado, interrumpido por uno o más heteroátomos elegidos de 0, N y $S(0)_m$;

ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, ciclo heptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo o biciclo heptenilo, en donde un grupo cicloalquenilo de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo $C_{1-3}$; oxo, nitrilo, halógeno;

sililo que contiene tres grupos alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenados; o

cadena de carbonos de alquinilo $C_{3-6}$, ramificada o no ramificada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en donde uno o mas grupos metileno están opcionalmente reemplazados por 0, NH o $S(0)_m$ y en donde dicho grupo alquinilo está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, hidroxi, pirrolidinilo, pirrolilo, tetrahi dropiranilo, 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, acilo $C_{1-6}$, 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 feni1sulfonilo;

$OR_6$ alcoxi $C_{1-6}$, hidroxi, nitrilo, nitro, halógeno;

o amino-$S(O)_m$-, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con alquilo $C_{1-6}$ o aril-alquilo $C_{0-3}$, o amino, en donde el átomo de N está opcíonalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con alquilo $C_{1-3}$, aril-alquilo $C_{0-3}$, acilo $C_{1-6}$, alquil $C_{1-6}$-$S(O)_m$- o aril-alquil $C_{0-3}$-$S(O)_m$-, cada uno de los alquilo y arilo antes mencionados en este subpárrafo está opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a dos alquilos $C_{1-6}$ o alcoxis $C_{1-6}$;

cada uno de $R^3$ es, independientemente:

fenilo, naftilo, morfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, [1,3,4]oxadiazol, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, furilo, tetrahidrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzpirazolilo, benzotio furanilo, 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, cícloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, fenil-alquilo $C_{1-5}$, naftil-alquilo $C_{1-5}$, halógeno, hidroxi, oxo, nitrilo, alcoxi $C_{1-3}$ opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi o 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 hetericíclico es como se ha descrito aquí antes en este párrafo, $NH_2C(0)$ un mono- o di- (alquil $C_{1-3}$) -aminocarbonilo, alquil $C_{1-5}$-C(0)-alquilo $C_{1-4}$, amino-alquilo $C_{1-5}$, mono- o di- (alquil $C_{1-5}$)amino, mono- o di-(alquil $C_{1-3}$) amino-alquilo $C_{1-5}$, amino-$S(0)_2$, di-(alquil $C_{1-3}$)amino-$S(0)_2$, $R_7$-alquilo $C_{1-5}$, $R_8$-alcoxi $C_{1-5}$, $R_9$-C(0)-alquilo $C_{1-5}$, $R_{10}$-alquil $C_{1-5}(R_{11})N$, carboxi-mono- o di-(alquil $C_{1-5}$)amino;

un arilo condensado seleccionado de benzociclobutanilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo o un heteroarilo condensado seleccionado de ciclopentenopiridinilo, ciclohexano piridinilo, ciclopentanopirimidinilo, ciclohexanopirimidinilo, ciclopentanopirazinilo, ciclohexanopirazinilo, ciclopentano piridazinilo, ciclohexanopiridazinilo, ciclopentanoquinolinilo, ciclohexanoquinolinilo, ciclopentanoisoquinolinilo, ciclohexa noisoquinolinilo, ciclopentanoindolilo, ciclohexanoindolilo, ciclopentanobencimidazolilo, ciclohexanobencimidazolilo, ciclo pentanobenzoxazolilo, ciclohexano benzoxazolilo, ciclopen tanoimidazolilo, 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, piridazinilos, pirrolilos, imidazolilos, pirazolilos, tienilos, furilos, isoxazolilos, isotiazolilos, alquilo $C_{1-6}$ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, nitrilo, alquiloxi $C_{1-3}$ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi o heterociclicoxi, 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 anteriormente en este párrafo, $NH_2C(0)$, mono - o di - (alquil $C_{1-3}$) aminocarbonilo, alquil $C_{1-4}$ -OC(0), alquil $C_{1-5}$-C(0) -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 $C_{1-5}(R_{16})N$;

ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo o bicicloheptanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres 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, independientemente, por 0, S, CHOH, >C=0, >C=S o NH;

ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, ciclo heptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo o biciclo heptenilo, cada uno o-ocionalmente sustituido -con uno a tres grupos alquilo $C_{1-3}$;

alquil $C_{1-4}$-fenil-C(0)-alquilo $C_{1-4}$, alquil $C_{1-4}$-C(0)-alquilo $C_{1-4}$ o alquil $C_{1-4}$- fenil-$S(0)_m$-alquilo $C_{1-4}$-;

alquilo $C_{1-6}$ o alcoxi $C_{1-6}$, ramificado o no ramificado, cada uno de los cuales está opcionalmente o 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 $R_{19}$;

$R_{20}C(0)N(R_{21})$-, $R_{22}0$- o $R_{23}R_{24}NC(0)$-; $R_{26}(CH_2)_mC(0)N(R_{21})$-,

$R_{23}R_{24}NC(0)$- alcoxi $C_{1-3}$ o $R_{26}C(0)(CH_2)_mN(R_{21})$

alquenilo $C_{2-6}$ sustituido con $R_{23}R_{24}NC(0)$-;

cadena de carbonos de alquinilo $C_{2-6}$, ramificada o no ramificada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por 0, NH, $S(O)_m$, y en donde dicho grupo alquinilo está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, pirrolidinilo, pirrolilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo o 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 $C_{1-4}$) amino, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

acilo $C_{1-6}$ o aroílo;

$R_6$ es un:

alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con $R_{26}$;

cada uno de $R_7$, $R_8$, $R_9$, $R_{10}$, $R_{12}$, $R_{13}$, $R_{14}$, $R_{15}$, $R_{17}$, $R_{19}$, $R_{25}$ y $R_{26}$ es, independientemente:

nitrilo, fenilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, piridinilo, tetrazolilo, amino o mono- o di(alquil $C_{1-3}$)amino, opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

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:

hidrógeno o un alquilo $C_{1-4}$, opcionalmente sustituido, de manera independiente, con oxo o $R_{25}$;

$R_{20}$ es, independientemente:

alquilo $C_{1-10}$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo o piridinilo;

$R_{21}$ es, independientemente:

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 $C_{1-4}$ está opcionalmente interrumpido por uno o más de 0, N o S, estando también dicho alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido, de forma independiente, con

671

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;

o $R_{23}$ y $R_{24}$, considerados juntos, forman opcionalmente un anillo heterocíclico o heteroarilo;

m es 0, 1 ó 2;

W es 0 o S y

sus derivados farmacéuticamente aceptables.

**NOTA: FAVOR NO PUBLICAR ANTES DE LOS 18 MESES A PARTIR DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN DE LA SOLICITUD.**

672

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio: 666

2020
Bogotá DC

416
2002-12-02

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)

| | | |
|---|---|---|
| **REFERENCIA:** | Radicación No. | 00-16936A |
| | Trámite | 002 |
| | Evento | 001 |
| | Actuación | 416 |
| | Oficio No. | 2060 |
| | Folios | 001 |

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

**Cúmplase**
Dado en Bogotá DC, a los 02 DIC

**ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL**
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

526

202049

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

673

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. **00-16936 A**

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION** FUE PUBLICADO

EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **526**, DE FECHA **31** DE **MARZO** DE **2003**, EL

TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY EXPIRA EL **01** DE **JULIO** DE **2003**.

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ___ _____ NO ___ **X** _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador 334 12 21-2-3-4
Fax 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

# SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: **0-16936A** EDICTO No.**3943**

**LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC**
**HACE SABER:**

Que esta Superintendencia profirió **Resolución** No. **3940** de **24-FEB-2005**. Que el contenido de la parte resolutiva es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

**RESUELVE**

**ARTICULO PRIMERO:** Declarar abandonada la solicitud de privilegio de patente de invención contenida en el expediente de la referencia.

**ARTICULO SEGUNDO:** Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Emilio Ferrero, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

**NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE**
Dada en Bogotá, D.C., a los

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

**JAIRO RUBIO ESCOBAR**

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc **08-ABR-2005** Este edicto se desfija hoy **21-ABR2005** a las cinco (5:00 p.m.)
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. **3943**