Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

00 16936

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO Folios 311
Radicacion 00016936 00000000
Fecha (AMD) 2000-03-08 17 02 51
Tramite 882 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
ENVIO 01 ACTUACION 01

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC**

No de Identificacion:

Representante Legal (Persona Juridica):

Pais de Domicilio: **Estados Unidos de America**

Departamento o Estado: **Connecticut 06877**

Direccion: **900 Ridgebury Road**

Ciudad: **Ridgefield**

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: **EMILIO FERRERO**

Direccion 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

Identificacion

Direccion

Ciudad

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
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) Titulo de la Invencion:

COMPUESTOS UTILES COMO ANTIINFLAMATORIOS

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) Pais	Fecha	No Solicitud
US	12 de Marzo de 1999	60/124 148
US	16 de Noviembre de 1999	60/165 867

Convención de Paris

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

Colo 7612 801 015 4
RCB mrm Id 128

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL: A 61 K 31/17 -8 MAR 2000

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

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

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representacion Legal cuando el solicitante sea Persona Juridica	[X]
Los poderes debidamente otorgados o mencion de su protocolización ante la SIC	[X]
Recibo de la tasa respectiva por 1/6 de $608 000=	[X]
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicacion	[ ]
Si se reivindica prioridad Andina	
Copia de la primera solicitud	[ ]
Traduccion oficial	[ ]
Si se reivindica prioridad Unionista	
Copia certificada de la primera solicitud	[ ]
Nota Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicacion de la solicitud posterior	
Traduccion simple	[ ]
Capitulo descriptivo	[X]
Dibujos planos necesarios	[ ]
Capitulo reivindicatorio	[X]
Tarjeta archivo propietarios segun formato	[X]
Tarjeta archivo tematico segun formato	[X]
Extracto para publicacion segun formato	[X]
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	[ ]
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 TP 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

Compuestos útiles como 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 celulas inflamatorias que dan como resultado la destruccion 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 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 cancerigena (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 inflamacion 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 parametros 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 patologia 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 tambien 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 macrofagos 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 colageno 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 corazon 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 oxido 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 intermediacion de óxido nitrico (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 progresion 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 intermediacion 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 atopicos (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 produccion 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

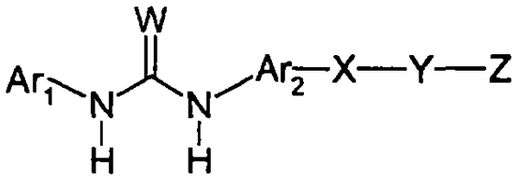
Por lo tanto, es un objeto de la invención proporcionar nuevos compuestos que inhiban la liberación de citoquinas inflamatorias tales como interleuquina-1 y factor de la necrosis de tumores

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

Es todavia un objeto adicional de la invencion proporcionar procedimientos para la preparación de los nuevos compuestos antes mencionados

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En un aspecto generico 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 halogeno, 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_{1-6}-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_{3-6}, cicloalquenilo C_{5-8}, hidroxi, nitrilo, alquiloxi C_{1-3} que esta opcionalmente parcial o totalmente halogenado NH C(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 heterociclicos 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, biciclohexanilo, 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 biciclohexenilo 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, 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 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 ✓ R_7-alquil C_{1-5}(R_8)N, carboxi-mono- o di-alquil (C)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, halogeno nitrilo, alcoxi C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heterociclíloxi, 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 aqui anteriormente en este párrafo, $NH_2C(O)$, un mono- o di-alquil (C)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_{5} y R_{12}-alquil $C_{5}(R_{3})N$,

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} seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo en donde el grupo cicloalquenilo de este tipo esta opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3},

e) acetilo aroilo 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_2 y R_1 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 farmaceuticamente aceptables

En una realizacion de la invención, existen compuestos de la fórmula (I) segun se proporcionan anteriormente, y en donde

Ar_2 es naftilo tetrahidronaftilo, indanilo o indenilo y

W es O

En otra realizacion de la invención, están los compues-

tos de la formula (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 o 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_1 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 generico más amplio, alcoxicarbonilalquilo o ciclopropilo o ciclopentilo opcionalmente sustituido tal como se describe aqui anteriormente en el aspecto genérico más amplio

Todavía en otra realización de la invención están los compuestos de la formula (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

Todavia en otra realización de la invención, están los compuestos de la formula (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 acido 5-terc-butil-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]ureido}tiofeno-2-carboxílico,
metilamida de acido 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 acido 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-cicloheptil-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-cicloheptil-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-

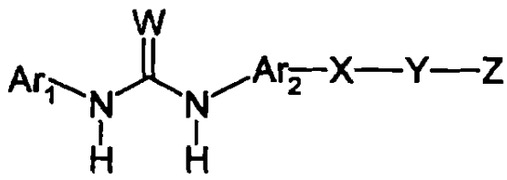
-1-il]urea,
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(piridin-2-ilmetilamino)ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea,
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(2-(4-metoxifenil)etilamino)ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea,
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-3-oxo-ciclohex-1-enil)naftalen-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_4,

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, naftiridinilo, 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, 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,

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 esta 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 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_{1-5})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_1 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-

lın-4-ıl)etılfenıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-p-tolıl-2H-pırazol-3-ıl]-3-[4-(4-dımetıl-amınometılfenıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-p-tolıl-2H-pırazol-3-ıl]-3-[4-(5-(morfolın-4-ıl-metıl)pırıdın-2-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-p-tolıl-2H-pırazol-3-ıl]-3-[4-(6-(morfolın-4-ıl-metıl)pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(6-metıl-pırıdın-3-ıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-[4-(6-(morfolın-4-ıl-metıl)pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-metıl-2H-pırazol-3-ıl]-3-[4-(6-(morfolın-4-ıl-metıl)pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(6-metıl-pırıdın-3-ıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-[4-(3-(2-(morfolın-4-ıl)etılamıno)cıclohexenıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-p-tolıl-2H-pırazol-3-ıl]-3-[4-(3,4-(morfolın-4-ıl-metıl)fenıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-p-tolıl-2H-pırazol-3-ıl]-3-[4-(4-metılpıperazın-1-ıl-metıl)fenıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-p-tolıl-2H-pırazol-3-ıl]-3-[4-(pıperıdın-1-ıl-metıl)fenıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(6-metıl-pırıdın-3-ıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-[4-(3-(2-(pırıdın-2-ıl)etılamıno)cıclohexenıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-p-tolıl-2H-pırazol-3-ıl]-3-[4-(4-(2-(pırıdın-4-ıl)etılamınometıl)fenıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-p-tolıl-2H-pırazol-3-ıl]-3-[4-(4-(pırıdın-3-ıl)metılamınometıl)fenıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(6-metıl-pırıdın-3-ıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-[4-(4-(3,4-dımetoxıfenılmetıl)-3-hıdroxıfenıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-p-tolıl-2H-pırazol-3-ıl]-3-[4-(6-oxo-1,6-dıhıdro-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(6-metıl-pırıdın-3-ıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-[4-(4-(morfolın-4-ıl-metıl)fenıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(6-metıl-pırıdın-3-ıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-[4-(4-(morfolın-4-ıl-metıl)ımıdazol-1-ıl)naftalen-1-ıl]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-morfolın-4-ıl-metıl-pıperıdınıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(6-metıl-pırıdın-3-ıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-
-[4-(4-(N,N-dı-(2-cıanoetıl)amınometıl)fenıl)naftalen-1-ıl]-
urea,
1-[5-terc-butıl-2-p-tolıl-2H-pırazol-3-ıl]-3-[4-(1-morfolın-
-4-ıl-ından-5-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(6-metıl-pırıdın-3-ıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-
-[4-(4-(furan-2-ıl-metıl)-3-hıdroxıfenıl)naftalen-1-ıl]-
urea,
1-[5-terc-butıl-2-(6-metıl-pırıdın-3-ıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-
-[4-(4-(tıomorfolın-4-ıl-metıl)fenıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(6-metıl-pırıdın-3-ıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-
-[4-(4-(3-carboxamıdomorfolın-4-ıl-metıl)fenıl)naftalen-1-
-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(6-metıl-pırıdın-3-ıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-
-[4-(4-(2-metıl-3-oxopıperazın-1-ıl-metıl)fenıl)naftalen-1-
-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(2-metılpırımıdın-5-ıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-
-[4-(6-(morfolın-4-ıl-metıl)pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(6-metıl-pırıdın-3-ıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-
-[4-(6-(4-hıdroxıbutıloxı)pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-1'H-[1,4']bıpırazol-5-ıl]-3-[4-(6-(morfolın-
-4-ıl-metıl)pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(6-metıl-pırıdın-3-ıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-
-[4-(4-(furan-2-ıl-metıl)-3-metoxıfenıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(6-metıl-pırıdın-3-ıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-
-[4-(5-(morfolın-4-carbonıl)pırazın-2-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(6-metıl-pırıdın-3-ıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-
-[4-(6-(tetrahıdrotıopıran-4-ıl-amıno)pırıdın-3-ıl)naftalen-
-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(2-cıanoetıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-[4-(6-
-(morfolın-4-ıl-metıl)pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(6-metıl-pırıdın-3-ıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-
-[4-(6-(2,6-dımetılmorfolın-4-ıl-metıl)pırıdın-3-ıl)naftalen-
1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(2-metoxıpırıdın-5-ıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-

-[4-(6-(morfolın-4-ıl-metıl)pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(2-amınopırıdın-5-ıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-
-[4-(6-(morfolın-4-ıl-metıl)pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(6-oxo-1,6-dıhıdropırıdın-3-ıl)-2H-pırazol-
-3-ıl]-3-[4-(6-(morfolın-4-ıl-metıl)pırıdın-3-ıl)naftalen-1-
-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(6-metıl-pırıdın-3-ıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-
-[4-(6-(morfolın-4-ıl-4-karbonıl)pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]-
urea,
1-[5-terc-butıl-2-(6-metıl-pırıdın-3-ıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-
-[4-(6-(2-oxa-5-azabıcıclo[2 2 1]hept-5-ıl-metıl)pırıdın-3-
-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-p-tolıl-2H-pırazol-3-ıl]-3-[4-(4-(3-karba-
mılfenıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(6-metıl-pırıdın-3-ıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-
-[4-(4-(N-(2-cıanoetıl)-N-(pırıdın-3-ıl-metıl)amınometıl)fe-
nıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(6-metıl-pırıdın-3-ıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-
-[4-(4-(N-(2-cıanoetıl)-N-(pırıdın-2-ıl-metıl)amınometıl)fe-
nıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(6-metıl-pırıdın-3-ıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-
-[4-(4-(N-(2-cıanoetıl)-N-(tetrahıdrofuran-2-ıl-metıl)amıno-
metıl)fenıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(6-metıl-pırıdın-3-ıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-
-[4-(6-(morfolın-4-ıl-metıl)-4-metoxıpırıdın-3-ıl)naftalen-1-
-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(6-metıl-pırıdın-3-ıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-
-[4-(6-(1-morfolın-4-ıl-propıl)pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]-
urea,
1-[5-terc-butıl-2-(6-metıl-pırıdın-3-ıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-
-[4-(6-(N-(3-metoxıpropıl)amıno)pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]-
urea,
1-[5-terc-butıl-2-(6-metıl-pırıdın-3-ıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-
-[4-(6-(N-(3-metoxıpropıl)-N-metılamıno)pırıdın-3-ıl)nafta-
len-1-ıl]urea,
1-[3-terc-butıl-1'-metıl-1'H-[1,4']bıpırazol-5-ıl]-3-[4-(6-

-(morfolın-4-ıl-metıl)pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-bencıl-2H-pırazol-3-ıl]-3-[4-(6-(morfolın-
-4-ıl-metıl)pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(6-metıl-pırıdın-3-ıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-
-[4-(4-(N,N-dı-(2-cıanoetıl)amınometıl)fenıl)naftalen-1-ıl]-
urea,
1-[5-terc-butıl-2-p-tolıl-2H-pırazol-3-ıl]-3-[4-(4-(4-carba-
mılfenıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(6-metıl-pırıdın-3-ıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-
-[4-(6-(1-oxo-tetrahıdrotıopıran-4-ıl-amıno)pırıdın-3-ıl)naf-
talen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(6-metıl-pırıdın-3-ıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-
-[4-(6-(tetrahıdropıran-4-ıl-amıno)pırıdın-3-ıl)naftalen-1-
-ıl]urea,
1-[3-terc-butıl-1'-(3-cıanopropıl)-1'H-[1,4']bıpırazol-5-ıl]-
-3-[4-(6-(morfolın-4-ıl-metıl)pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]-
urea,
1-[5-terc-butıl-2-p-tolıl-2H-pırazol-3-ıl]-3-[4-(3-metanosul-
fınılfenıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-p-tolıl-2H-pırazol-3-ıl]-3-[4-(3-metanosul-
fonılfenıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-p-tolıl-2H-pırazol-3-ıl]-3-[4-(3-sulfonamı-
dofenıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-p-tolıl-2H-pırazol-3-ıl]-3-[4-(3-(morfolın-
-4-ıl)carbonılfenıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(6-metıl-pırıdın-3-ıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-
-[4-(5-(tetrahıdrotıopıran-4-ıl-amıno)pırazın-2-ıl)naftalen-
-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(6-metıl-pırıdın-3-ıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-
-[4-(6-(metılcarbonılamıno)pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-p-tolıl-2H-pırazol-3-ıl]-3-[4-(6-(morfolın-
-4-ıl-4-carbonıl)fenıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[3-terc-butıl-1'-(3-metılsulfanılpropıl)-1'H-[1,4']bıpıra-
zol-5-ıl]-3-[4-(6-(morfolın-4-ıl-metıl)pırıdın-3-ıl)naftalen-
-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-p-tolıl-2H-pırazol-3-ıl]-3-[4-(5-(morfolın-

-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)naftalen-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)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-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)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,

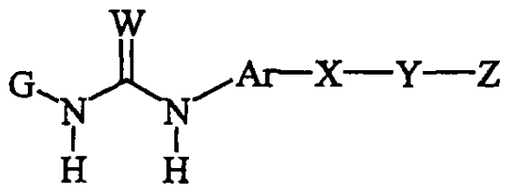
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3--[4-(6-(1-oxo-tetrahidrotiopiran-4-il-amino)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea,

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-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 biciclohepta nilo, 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 biciclohepta nilo, 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 biciclohepteniloo, 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 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 O, S, CHOH, >C=O, >C=S o NH,

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

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, biciclohexanilo,

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-dımetıl-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3--ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(3-yodo-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]-3-m--tolıl-urea

1-(4-metılsulfanıl-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın--3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(3-cloro-4-metıl-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın--3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(4-cloro-3-nıtro-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın--3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(2,5-dıcloro-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3--ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)-naftalen-1-ıl]-3--naftalen-2-ıl-urea

1-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)-naftalen-1-ıl]-3--fenıl-urea

1-(3-cloro-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)-naftalen-1-ıl]urea

1-(4-cloro-3-trıfluorometıl-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)-naftalen-1-ıl]-3--(2,4,6-trıcloro-fenıl)urea

1-(2-metıl-3-nıtro-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın--3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(4-metıl-2-nıtro-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın--3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(2,3-dıcloro-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3--ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(2-metoxı-5-metıl-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(2-cloro-6-metıl-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(2,4-dıcloro-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3--ıl)naftalen-1-ıl]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-metoxı-5-trıfluorometıl-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(2,4-dımetoxı-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3--ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(2-metıl-4-nıtro-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın--3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(2-metoxı-4-nıtro-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(4-cloro-2-nıtro-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın--3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(5-cloro-2-metoxı-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(3,5-dımetoxı-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın--3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]-3-(4--trıfluorometoxı-fenıl)urea

1-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]-3-(3--trıfluorometılsulfanıl-fenıl)urea

1-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]-3-(2--fenoxı-fenıl)urea

1-(2-metoxı-5-nıtro-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(5-cloro-2,4-dımetoxı-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(3,5-bıs-trıfluorometıl-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl--pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(2-terc-butıl-5-metıl-pırıdın-4-ıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(3-metıl-naftalen-2-ıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın--3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(3-terc-butıl-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın--3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(4-metıl-bıfenıl-3-ıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın--3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(4-terc-butıl-bıfenıl-2-ıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ıl-metıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(5-cloro-2,4-dımetoxı-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(5-ısopropıl-2-metıl-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(5-sec-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(5-terc-butıl-2-metoxı-3-propıl-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4--ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(5-terc-butıl-2-metoxımetıl-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl--pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(5-terc-butıl-2-metıl-fenıl)-3-(4-{6-[(3-metoxı-propıl)--metıl-amıno]pırıdın-3-ıl}naftalen-1-ıl)urea

1-(5-terc-butıl-2-metıl-fenıl)-3-[4-(4-morfolın-4-ılmetıl--ımıdazol-1-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(5-terc-butıl-2-metıl-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl--pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(5-terc-butıl-2-metıl-fenıl)-3-{4-[6-(3-metoxı-propılamıno)pırıdın-3-ıl]naftalen-1-ıl}urea

1-(5-terc-butıl-2-metıl-pırıdın-3-ıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(5-terc-butıl-2-morfolın-4-ıl-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(6-terc-butıl-2-cloro-3-metıl-pırıdın-4-ıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]-3-(3--trıfluorometıl-fenıl)urea

1-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]-3-(4--trıfluorometoxı-fenıl)urea

1-[5-(1,1-dımetıl-propıl)-2-metoxı-fenıl]-3-[4-(6-morfolın-4--ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-[5-terc-butıl-2-(1H-pırazol-4-ıl)-fenıl]-3-[4-(6-morfolın--4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-[5-terc-butıl-2-(2-metıl-pırımıdın-5-ıl)-fenıl]-3-[4-(6--morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]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 profé ticos 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-metoxı-5-trıfluorometıl-pırıdın-3-ıl)-3-{4-[2-(4-oxo-pıperıdın-1-ılmetıl)pırımıdın-5-ıl]-naftalen-1-ıl}urea

1-(2-metoxı-5-trımetılsılanıl-fenıl)-3-{4-[4-(tetrahıdro-pıran-4-ılamıno)-fenıl]-naftalen-1-ıl}urea

1-(3-metoxı-naftalen-2-ıl)-3-[4-(4-morfolın-4-ılmetıl-pıperıdın-1-ıl)-naftalen-1-ıl]urea

1-(3-metıl-naftalen-2-ıl)-3-[4-(4-morfolın-4-ılmetıl-fenıl)--naftalen-1-ıl]urea

1-(3-terc-butıl-2-metanosulfınıl-fenıl)-3-{4-[6-(1-metıl-pıperıdın-4-ılmetıl)-pırıdın-3-ıl]-naftalen-1-ıl}urea

1-(3-terc-butıl-fenıl)-3-[4-(3-pırıdın-3-ıl-propoxı)naftalen--1-ıl]urea

1-(3-terc-butıl-fenıl)-3-[4-(4-morfolın-4-ılmetıl-fenıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(4-metoxı-bıfenıl-3-ıl)-3-{4-[4-(tetrahıdro-pıran-4-ılmetıl)-ımıdazol-1-ıl]naftalen-1-ıl}urea

1-(4-metıl-bıfenıl-3-ıl)-3-{4-[4-(2-pırıdın-4-ıl-etıl)-pıperazın-1-ıl]naftalen-1-ıl}urea

1-(4-terc-butıl-bıfenıl-2-ıl)-3-[4-(pırıdın-4-ılmetoxı)naftalen-1-ıl]urea

1-(4-terc-butıl-bıfenıl-2-ıl)-3-{4-[2-(1-oxo-114-tıomorfolın--4-ılmetıl)-3H-ımıdazol-4-ıl]-naftalen-1-ıl}urea

1-(5-terc-butıl-2-hıdroxı-fenıl)-3-[4-(5-morfolın-4-ılmetıl--pırazın-2-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(5-terc-butıl-2-metoxı-3-propıl-fenıl)-3-{4-[4-(pırrolıdına-1-carbonıl)-fenıl]naftalen-1-ıl]urea

1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-[4-(2-morfolın-4-ılmetıl--pırımıdın-5-ıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-[4-(4-tıomorfolın-4-ılmetıl-fenıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl--fenıl)naftalen-1-ıl]urea

1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-{4-[4-(tetrahıdro-pıran-4--ılamıno)-fenıl]naftalen-1-ıl}urea

1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-{4-[6-(4-metıl-pıperazın-1--ılmetıl)-pırıdın-3-ıl]naftalen-1-ıl}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-

nıl]-3-[4-(4-morfolın-4-ılmetıl-fenıl)naftalen-1-ıl]urea
1-[3-terc-butıl-5-(1-metıl-1H-ımıdazol-4-ıl)-fenıl]-3-[4-(5--morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-2-ıl)naftalen-1-ıl]urea
1-[3-terc-butıl-5-(2-pırrolıdın-1-ıl-etıl)-fenıl]-3-{4-[6-(1--metıl-pıperıdın-4-ıloxı)-pırıdın-3-ıl]naftalen-1-ıl}urea
1-[3-terc-butıl-5-(3-pırrolıdın-1-ıl-prop-1-ınıl)-fenıl]-3--[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea
1-[4-(6-ımıdazol-1-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]-3-[2--metoxı-5-(1-fenılcıclopropıl)-fenıl]urea
1-[5-(1,1-dımetıl-propıl)-2-metoxı-fenıl]-3-[4-(4-tıomorfolın-4-ılmetıl-fenıl)naftalen-1-ıl]urea
1-[5-(1-cıano-cıclopropıl)-2-metoxı-fenıl]-3-[4-(2-morfolın--4-ılmetıl-pırımıdın-5-ıl)naftalen-1-ıl]urea
1-[5-(1-hıdroxımetıl-cıclopropıl)-2-metoxı-fenıl]-3-[4-(4--morfolın-4-ılmetıl-fenıl)naftalen-1-ıl]urea
1-[5-terc-butıl-1-(2-dıetılamıno-etıl)-2-oxo-1,2-dıhıdro-pırıdın-3-ıl]-3-{4-[6-(1-metıl-pıperıdın-4-ıloxı)-pırıdın-3--ıl]naftalen-1-ıl}urea
1-[5-terc-butıl-2-(1H-pırazol-4-ıl)-fenıl]-3-[4-(2-morfolın--4-ıl-etoxı)naftalen-1-ıl]urea
1-[5-terc-butıl-2-(1H-pırazol-4-ıl)-fenıl-3-{4-[4-(4-metıl--pıperazına-1-carbonıl)-fenıl]naftalen-1-ıl}urea
1-[5-terc-butıl-2-(2,5-dıoxo-pırrolıdın-1-ıl)-fenıl]-3-{4-[6--(1H-ımıdazol-2-ılmetıl)-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl}urea
1-[5-terc-butıl-2-(2-metıl-pırımıdın-5-ıl)-fenıl]-3-[4-(5--pırıdın-4-ılmetıl-pırıdın-2-ıl)naftalen-1-ıl]urea
1-[5-terc-butıl-2-(2-morfolın-4-ıl-2-oxo-etoxı)-fenıl]-3-{4--[6-(2-pırıdın-4-ıl-etıl)-pırıdazın-3-ıl)naftalen-1-ıl}urea
1-[5-terc-butıl-2-(2-morfolın-4-ıl-2-oxo-etılamıno)-fenıl]-3--{4-[4-(1-metılpıperıdın-4-ılamıno)-pıperıdın-1-ıl]naftalen--1-ıl}urea
1-[5-terc-butıl-2-(6-metıl-pırıdın-3-ıl)-fenıl]-3-{4-[5-(2--pırrolıdın-1-ıl-etıl)-pırıdın-2-ıl]naftalen-1-ıl}urea
1-[5-terc-butıl-2-metoxı-3-(3-morfolın-4-ıl-3-oxo-propenıl)--fenıl]-3-[4-(6-pırrolıdın-1-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1--ıl]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-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-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,

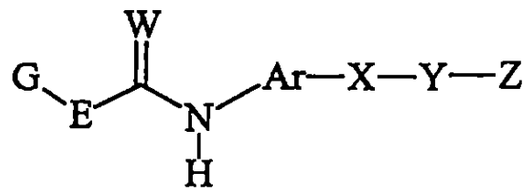
1-[5-terc-butil-2-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea,
2-[4-terc-butil-2-(3-{4-[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)--piridin-3-il]-naftalen-1-il}-ureido)-fenoxi]-acetamida,
3-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureido]-naftalen-1-il}--benzamida,
4-terc-butil-2-{3-[4-(2-cloro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)--naftalen-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-(alquilC_{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-(alquilC_{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 biciclohepteni-
lo, 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 ramifi-
cada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en donde
uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados
por O, NH o $S(O)_m$ y en donde dicho grupo 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 sustitui-
dos 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 opcionalmen-
te parcial o totalmente halogenado, halogeno, metoxicarboni-
lo, 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 heterocíclicoxi, 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, benzocicloheptanilo, 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, biciclohepta nilo, 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_{1-2}, 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 o R_3,

Ar es 1-naftilo,

X es

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

Y es

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

dın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-(3-metıl-naftalen-2-ıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[2-metoxı-5-(1-metıl-1-fenıl-etıl)-fenıl]-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
éster 3-(5-{4-[3-(5-terc-butıl-2-metıl-fenıl)-ureıdo]-naftalen-1-ıl}-pırıdın-2-ılamino)-propílico de ácido (5-terc-butıl-2-metıl-fenıl)-carbámico,
1-(6-terc-butıl-benzo[1,3]dıoxol-5-ıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
N-(5-terc-butıl-2-metoxı-3-{3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]-ureıdo}-fenıl)acetamıda,
1,3-bıs-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)-naftalen-1-ıl]urea,
1-(5-terc-butıl-3-(2,2-dımetıl-[1,3]dıoxolan-4-ılmetıl)-2-hıdroxı-fenıl]-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-(5-terc-butıl-2-(2-pırrolıdın-1-ıl-etoxı)-fenıl]-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-(5-terc-butıl-3-(2,3-dıhıdroxı-propıl)-2-hıdroxı-fenıl]-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-(2,3-dımetıl-1H-ındol-5-ıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]-3-(2-p-tolıloxı-5-trıfluorometıl-fenıl)urea,
1-[2-(2-metoxı-fenoxı)-5-trıfluorometıl-fenıl])-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]-3-naftalen-1-ıl-urea,
1-{5-terc-butıl-2-metıl-3-[3-(tetrahıdro-pıran-2-ıloxı)-prop-1-ınıl]-fenıl}-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-{5-terc-butıl-2-[3-(tetrahıdro-pıran-2-ıloxı)-prop-1-ınıl]-fenıl}-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-(5-hıdroxımetıl-2-metıl-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-

-pirıdın-3-il)naftalen-1-il]urea,
1-(2-metoxı-dıbenzofuran-3-il)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl--pırıdın-3-il)naftalen-1-il]urea,
1-(2,5-dı-terc-butıl-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-il)naftalen-1-il]urea,
1-[3-(4-bromo-1-metıl-1H-pırazol-3-il)-fenıl]-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-il)naftalen-1-il]urea,
1-(3-hıdroxı-5,6,7,8-tetrahıdro-naftalen-2-il)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-il)naftalen-1-il]urea,
1-(1-acetıl-2,3-dıhıdro-1H-ındol-5-il)-3-[4-(6-morfolın-4--ılmetıl-pırıdın-3-il)naftalen-1-il]urea,
1-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-il)naftalen-1-il]-3--(3-oxazol-5-il-fenıl)urea,
1-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-il)naftalen-1-il]-3--(3-[1,3,4]oxadıazol-2-il-fenıl)urea,
1-(2-metoxı-5-trıfluorometıl-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-il)naftalen-1-il]urea,
(4-terc-butıl-2-{3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-il)-naftalen-1-il]-ureıdo}-fenıl)amıda de ácido furan-2-carboxílıco,
1-(2-metoxı-4-fenılamıno-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl--pırıdın-3-il)naftalen-1-il]urea,
1-(5-metoxı-2-metıl-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(3-hıdroxı-naftalen-2-il)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-il)naftalen-1-il]urea,
N,N-dıetıl-4-metoxı-3-{3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3--il)naftalen-1-il]-ureıdo}bencenosulfonamıda,
1-(2,2-dıfluoro-benzo[1,3]dıoxol-5-il)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-il)naftalen-1-il]urea,
1-[5-(1,1-dımetıl-propıl)-2-fenoxı-fenıl]-3-[4-(6-morfolın-4--ılmetıl-pırıdın-3-il)naftalen-1-il]urea,
1-[5-(2,2-dımetıl-propıonıl)-2-metıl-fenıl]-3-[4-(6-morfolın--4-ılmetıl-pırıdın-3-il)naftalen-1-il]urea,
éster ısopropílıco de ácido 2-cloro-5-{3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-il)-naftalen-1-il]-ureıdo}benzoıco,

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-piridin-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)-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-[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-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,
N-(5-terc-butil-2-metoxi-4-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-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-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-

-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-(2-metanosulfınıl-5-trıfluorometıl-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-
-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-(2-etanosulfınıl-5-trıfluorometıl-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-
-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[4-(6-{[bıs-(2-metoxı-etıl)-amıno]-metıl}-pırıdın-3-ıl)-
-naftalen-1-ıl]-3-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)urea,
1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-{4-[6-(3-dımetılamıno-pı-
rrolıdın-1-ılmetıl)-pırıdın-3-ıl]naftalen-1-ıl}urea,
N-[1-(5-{4-[3-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-ureıdo]-naftalen-
-1-ıl}-pırıdın-2-ılmetıl)-pırıdın-3-ıl]-acetamıda,
1-(1-acetıl-3,3-dımetıl-2,3-dıhıdro-1H-ındol-5-ıl)-3-[4-(6-
-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
N-(5-terc-butıl-2-metoxı-3-{3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırı-
dın-3-ıl)naftalen-1-ıl]-ureıdo}-fenıl)-propıonamıda,
1-(5-terc-butıl-2-metıl-benzooxazol-7-ıl)-3-[4-(6-morfolın-4-
-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]-3-
-(3-trıfluorometanosulfonıl-fenıl)urea,
N-(5-terc-butıl-2-metoxı-3-{3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırı-
dın-3-ıl)naftalen-1-ıl]-ureıdo}-fenıl)-ısobutıramıda,
2-(4-terc-butıl-2-{3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)-
naftalen-1-ıl]-ureıdo}-fenoxı)-acetamıda,
1-(5-terc-butıl-2-oxo-2,3-dıhıdro-benzooxazol-7-ıl)-3-[4-(6-
-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-(6-terc-butıl-3-cıano-2-metoxımetoxı-pırıdın-4-ıl)-3-[4-(6-
-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-(6-terc-butıl-3-cıano-2-hıdroxı-pırıdın-4-ıl)-3-[4-(6-mor-
folın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-(5-terc-butıl-3-cıano-2-metoxı-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-
-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]-3-
-(1,3,3-trımetıl-2,3-dıhıdro-1H-ındol-5-ıl)urea,
1-(5-terc-butıl-benzooxazol-7-ıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-
-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
N-(5-terc-butıl-2-metoxı-3-{3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırı-

dın-3-ıl)naftalen-1-ıl]-ureıdo}-fenıl)-bencenosulfonamıda,
(5-terc-butıl-2-metoxı-3-{3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırı-
dın-3-ıl)naftalen-1-ıl]-ureıdo}-fenıl)-amıda de ácıdo etano-
sulfónıco,
1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-[4-(4-morfolın-4-ılmetıl-
-pıperıdın-1-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(1-metıl-1H-pırazol-4-ıl)-fenıl]-3-[4-(4-
-morfolın-4-ılmetıl-pıperıdın-1-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-[4-(2-morfolın-4-ılmetıl-
-pırımıdın-5-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-(5-terc-butıl-2-metılsulfanıl-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-
-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-(5-terc-butıl-2-metoxı-pırıdın-3-ıl)-3-[4-(6-morfolın-4-
-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
(5-terc-butıl-2-metoxı-3-{3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırı-
dın-3-ıl)naftalen-1-ıl]-ureıdo}-fenıl)-amıda de ácıdo 2,2,2-
-trıfluoro-etanosulfónıco,
N-(5-{4-[3-(5-terc-butıl-2-metıl-fenıl)-ureıdo]-naftalen-1-
-ıl}-pırazın-2-ıl)metanosulfonamıda,
1-[4-(6-{[bıs-(2-cıano-etıl)-amıno]-metıl}-pırıdın-3-ıl)-
-naftalen-1-ıl]-3-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)urea,
1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-{4-[6-(4-metıl-pıperazın-1-
-ılmetıl-pırıdın-3-ıl]naftalen-1-ıl}urea,
1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-[4-(6-tıomorfolın-4-ılme-
tıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-{4-[6-(2,6-dımetıl-pıpe-
rıdın-1-ılmetıl)-pırıdın-3-ıl]naftalen-1-ıl}urea,
1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-{4-[6-(1-oxo-tetrahıdro-
-tıopıran-4-ılamıno)-pırıdın-3-ıl]naftalen-1-ıl}urea,
1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-{4-[6-(tetrahıdro-pıran-4-
-ılamıno)-pırıdın-3-ıl]naftalen-1-ıl}urea,
1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-[4-(6-{[(2-cıano-etıl)-
-(tetrahıdro-furan-2-ılmetıl)-amıno]-metıl}-pırıdın-3-ıl)-
naftalen-1-ıl]urea,
1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-{4-[6-(2-metoxımetıl-mor-
folın-4-ılmetıl)-pırıdın-3-ıl]naftalen-1-ıl}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-(pirrin-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-

dın-3-ıl)-naftalen-1-ıl]-urea,
N-(5-terc-butıl-2-metoxı-3-{3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırı-
dın-3-ıl)-naftalen-1-ıl]-ureıdo}-fenıl)-acetamıda,
1-[5-terc-butıl-3-(2,3-dıhıdro-propıl)-2-hıdroxı-fenıl]-3-[4-
-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-(2,3-dımetıl-1H-ındol-5-ıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pı-
rıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-{5-terc-butıl-2-metıl-3-[3-(tetrahıdro-pıran-2-ıloxı)-prop-
-1-ınıl)-fenıl}-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naf-
talen-1-ıl]urea,
1-(2-metoxı-5-trıfluorometıl-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılme-
tıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-(2,2-dımetıl-propıonıl)-2-metıl-fenıl]-3-[4-(6-morfolın-
-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-3-(3-hıdroxı-prop-1-ınıl)-2-metıl-fenıl]-3-
-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(3-hıdroxı-prop-1-ınıl)-fenıl]-3-[4-(6-
-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-3-(2,2-dımetıl-[1,3]dıoxolan-4-ılmetıl)-2-me-
toxı-fenıl]-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-
-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-3-(2,3-dıhıdroxı-propıl)-2-metoxı-fenıl]-3-
-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-(5-terc-butoxı-2-metoxı-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-
-pırıdın-3-ıl)-naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-(1-cıano-cıclopropıl)-2-metoxı-fenıl]-3-[4-(6-morfolın-
-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-3-(2-dıetılamıno-etıl)-2-metoxı-fenıl]-3-
-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-[4-(6-[1,3]dıoxolan-2-ıl-
-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-(5-terc-butıl-2-pırrolıdın-1-ıl-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-
-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-(5-terc-butıl-2-dımetılamıno-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-
-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-(5-terc-butıl-2-propoxı-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-

-pirıdın-3-il)naftalen-1-il]urea,
1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-[4-(6-hıdroxımetıl-pırıdın-3-il)naftalen-1-il]urea,
1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-{4-[6-(2,6-dımetıl-morfolın-4-ılmetıl)-pırıdın-3-il]naftalen-1-il}urea,
1-(5-cıclohexıl-2-metoxı-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-il)-naftalen-1-il]urea,
1-(2,4-dımetoxı-5-trıfluorometıl-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-il)-naftalen-1-il]urea,
1-(5-terc-butıl-2-metoxı-3-nıtro-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-il)naftalen-1-il]urea,
1-(3-amıno-5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-[4-(6-metıl-pırıdın-3-il)naftalen-1-il]urea,
N-acetıl-N-(5-terc-butıl-2-metoxı-3-{3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-il)-naftalen-1-il]-ureıdo}-fenıl)-acetamıda,
1-(6-terc-butıl-4-metıl-3-oxo-3,4-dıhıdro-2H-benzo[1,4]oxazın-8-il)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-il)naftalen-1-il]urea,
1-(5-terc-butıl-2-etoxı-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-il)naftalen-1-il]urea,
1-(5-terc-butıl-2-ısopropoxı-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-il)naftalen-1-il]urea,
1-(5-terc-butıl-2-ımıdazol-1-il-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-il)naftalen-1-il]urea,
1-(5-terc-butıl-3-etılamıno-2-metoxı-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-il)naftalen-1-il]urea,
N-(5-terc-butıl-2-metoxı-3-{3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-il)naftalen-1-il]-ureıdo}-fenıl)-bıs(metanosulfon)amıda,
1-[5-terc-butıl-2-(1-metıl-1H-pırazol-4-il)-fenıl]-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-il)naftalen-1-il]urea,
1-(2-metanosulfınıl-5-trıfluorometıl-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-il)naftalen-1-il]urea,
1-[4-(6-{[bıs-(2-metoxı-etıl)-amıno]-metıl}-pırıdın-3-il)-naftalen-1-il]-3-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)urea,
N-[1-(5-{4-[3-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-ureıdo]-naftalen-

-1-il}-pirıdın-2-ilmetil)-pirrolıdın-3-il]acetamıda,
1-(1-acetil-3,3-dımetil-2,3-dıhıdro-1H-ındol-5-il)-3-[4-(6-
-morfolın-4-ilmetil-pırıdın-3-il)naftalen-1-il]urea,
N-(5-terc-butil-2-metoxı-3-{3-[4-(6-morfolın-4-ilmetil-pırı-
dın-3-il)naftalen-1-il]-ureıdo}-fenil)-propıonamıda,
1-(5-terc-butil-2-metil-benzooxazol-7-il)-3-[4-(6-morfolın-4-
-ilmetil-pırıdın-3-il)naftalen-1-il]urea,
1-[4-(6-morfolın-4-ilmetil-pırıdın-3-il)naftalen-1-il]-3-
-(3-trıfluorometanosulfonil-fenil)urea,
N-(5-terc-butil-2-metoxı-3-{3-[4-(6-morfolın-4-ilmetil-pırı-
dın-3-il)naftalen-1-il]-ureıdo}-fenil)-ısobutıramıda,
2-(4-terc-butil-2-{3-[4-(6-morfolın-4-ilmetil-pırıdın-3-il)-
naftalen-1-il]-ureıdo}-fenoxı)-acetamıda,
1-(5-terc-butil-2-oxo-2,3-dıhıdro-benzooxazol-7-il)-3-[4-(6-
-morfolın-4-ilmetil-pırıdın-3-il)naftalen-1-il]urea,
1-(5-terc-butil-3-cıano-2-metoxı-fenil)-3-[4-(6-morfolın-4-
-ilmetil-pırıdın-3-il)naftalen-1-il]urea,
1-(5-terc-butil-benzooxazol-7-il)-3-[4-(6-morfolın-4-ilmetil-
-pırıdın-3-il)naftalen-1-il]urea,
N-(5-terc-butil-2-metoxı-3-{3-[4-(6-morfolın-4-ilmetil-pırı-
dın-3-il)naftalen-1-il]-ureıdo}-fenil)-bencenosulfonamıda,
(5-terc-butil-2-metoxı-3-{3-[4-(6-morfolın-4-ilmetil-pırı-
dın-3-il)naftalen-1-il]-ureıdo}-fenil)-amıda de ácido etano-
sulfónico,
1-(5-terc-butil-2-metoxı-fenil)-3-[4-(2-morfolın-4-ilmetil-
-pırımıdın-5-il)naftalen-1-il]urea,
1-(5-terc-butil-2-metilsulfanil-fenil)-3-[4-(6-morfolın-4-
-ilmetil-pırıdın-3-il)naftalen-1-il]urea,
1-(5-terc-butil-2-metoxı-pırıdın-3-il)-3-[4-(6-morfolın-4-
-ilmetil-pırıdın-3-il)naftalen-1-il]urea,
(5-terc-butil-2-metoxı-3-{3-[4-(6-morfolın-4-ilmetil-pırı-
dın-3-il)naftalen-1-il]-ureıdo}-fenil)-amıda de ácido 2,2,2-
-trıfluoro-etanosulfónico,
N-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-ureıdo]-naftalen-1-
-il}-pırazın-2-il)metanosulfonamıda,
1-[4-(6-{[bıs-(2-cıano-etil)-amıno]-metil}-pırıdın-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-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,
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(1-oxo-114-tiomorfolin-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)-piridin-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-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-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 bicíclico 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

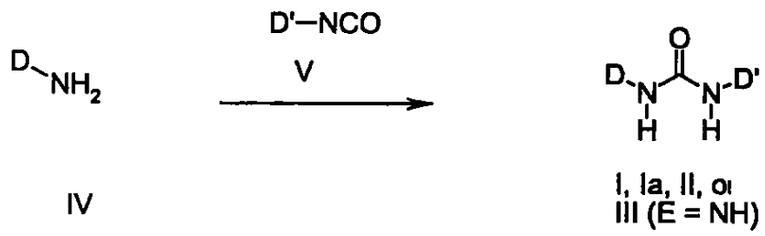
Los ejemplos que siguen son ilustrativos, tal como se reconoce por un experto en la técnica, reactivos o condiciones particulares podrían modificarse según fuera necesario para compuestos individuales Los materiales de partida utilizados en el esquema que figura a continuación están comercialmente disponibles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

METODOS DE SINTESIS GENERALES

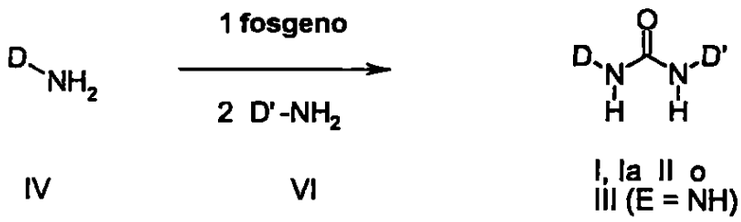
Los compuestos de la invención se pueden preparar por el método A, B ó C, según se ilustra en el Esquema I, preferiblemente por el método C Se puede hacer referencia adicional a este respecto a la solicitud PCT número PCT/US99/29165, a las solicitudes provisionales de EE UU números 60/124 148 y 60/165 867, cada una de ellas incorporada en esta memoria como referencia en su totalidad

Esquema I

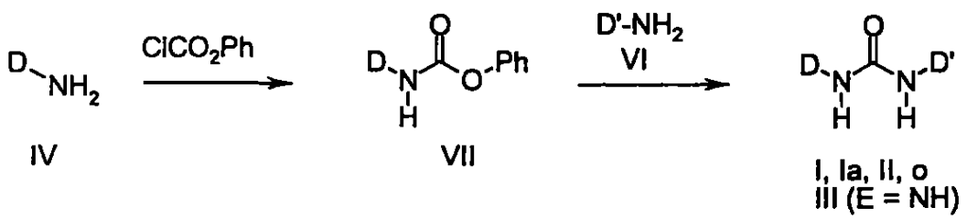
Metodo A



Metodo B



Metodo 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-

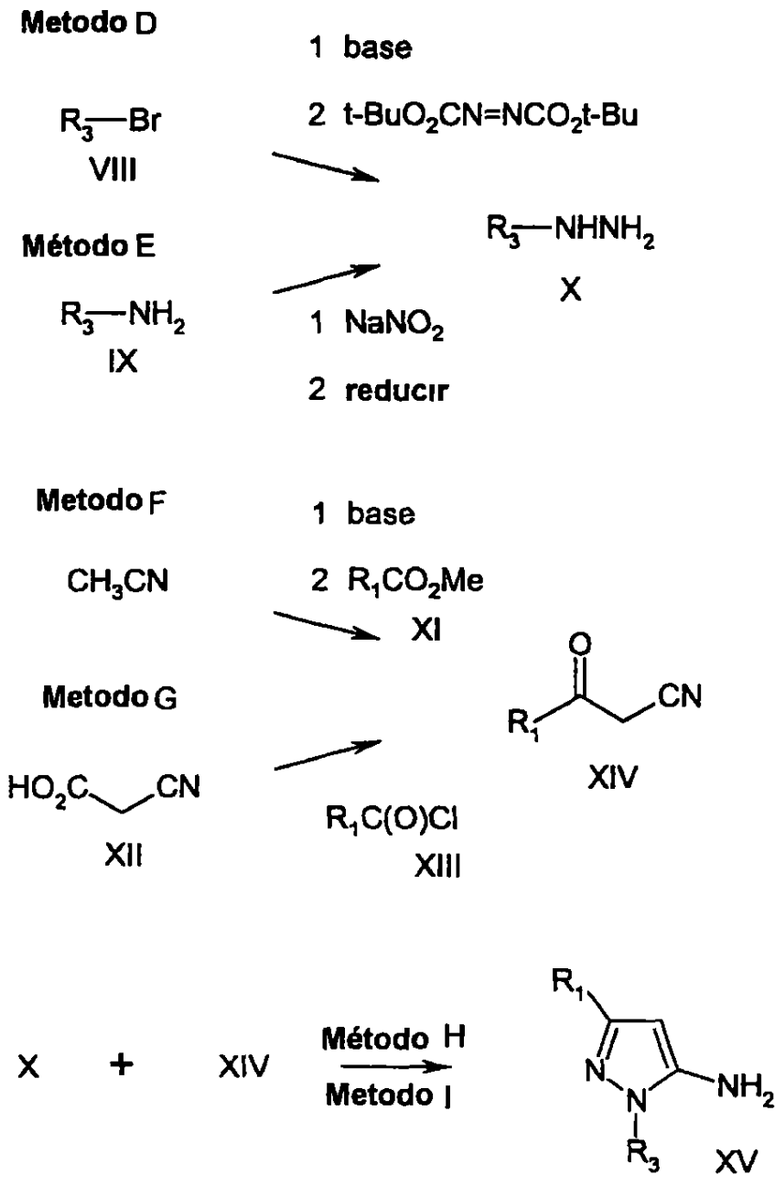
El método utilizado para producir aminas de la fórmula IV dependerá de la naturaleza del grupo D deseado En general, se pueden preparar compuestos intermedios de la fórmula IV por métodos conocidos por los expertos en la técnica Algunos métodos generales están ilustrados en los esquemas que figuran más 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 β-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

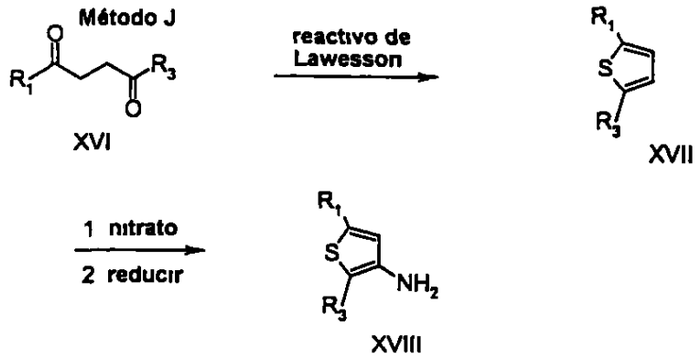
clorhídrico, ácido p-toluenosulfónico o ácido sulfúrico El ácido preferido es ácido clorhídrico concentrado La mezcla se calienta hasta temperaturas entre 50-100°C, preferiblemente a 80°C, durante 10-24 h y se enfría hasta la temperatura ambiente La mezcla se diluye con un disolvente orgánico no prótico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

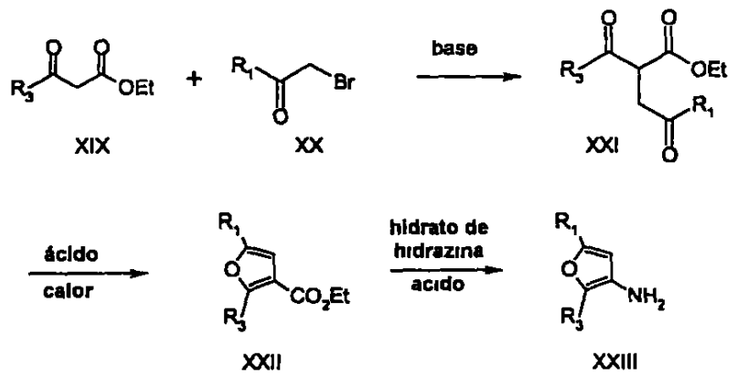
Una mezcla de tiofenos XVII sustituidos se disuelve en un disolvente tal como anhídrido acético o ácido acético El disolvente preferido es anhídrido acético La mezcla se enfria hasta 0-30°C y, preferiblemente, hasta -10°C Se añade una solución de ácido nítrico concentrado en un disolvente tal como anhídrido 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

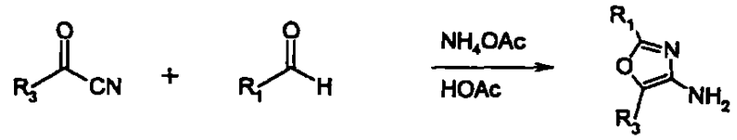
como $MgSO_4$ o Na_2SO_4 El furano-éster (XXII) se puede trasladar sin purificación adicional o purificar por destilación o cromatografía en gel de sílice El furano-éster en un disolvente prótico tal como etanol se trata con hidrato de hidrazina y la mezcla se calienta durante 2-5 días La hidrazida se 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

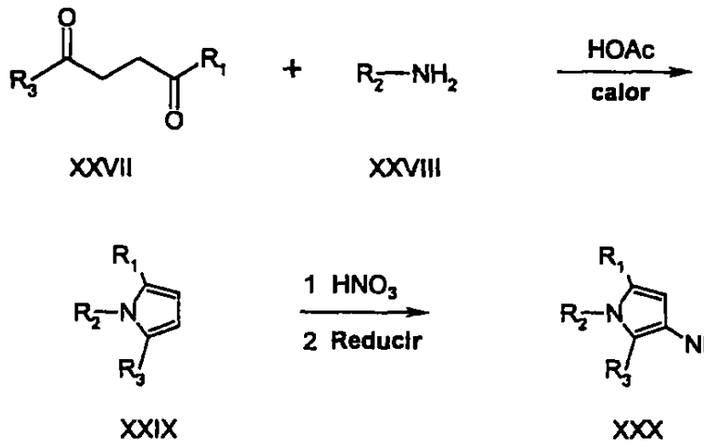
Esquema V



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 aryldioxoalcano (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

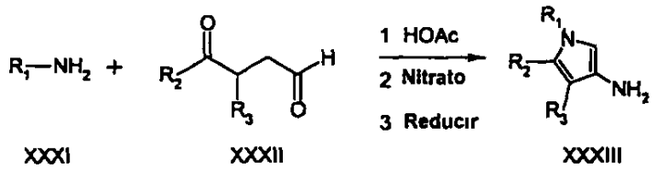
Esquema VI



XXVII XXVIII XXIX XXX

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

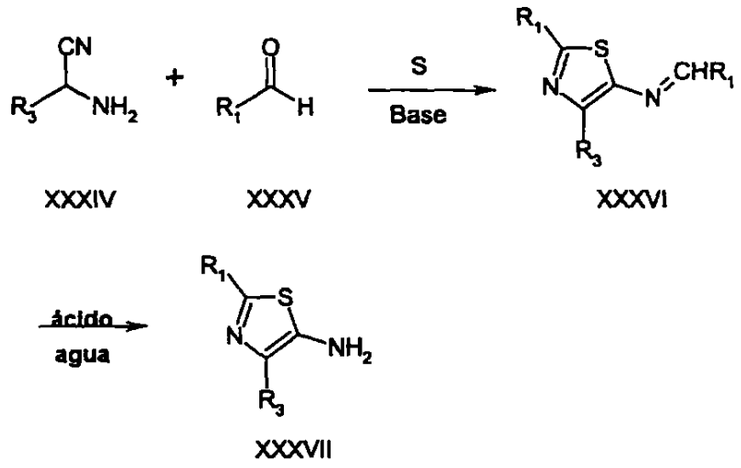
Esquema VII



XXXI XXXII XXXIII

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



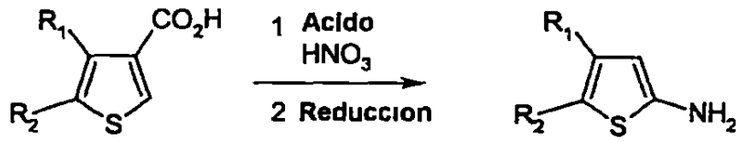
XXXIV XXXV XXXVI

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

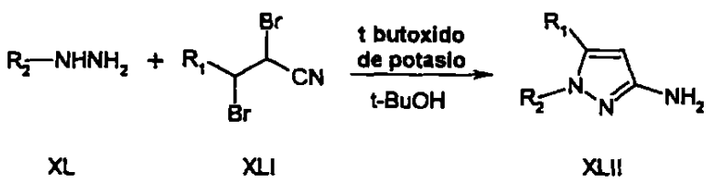
Esquema IX



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

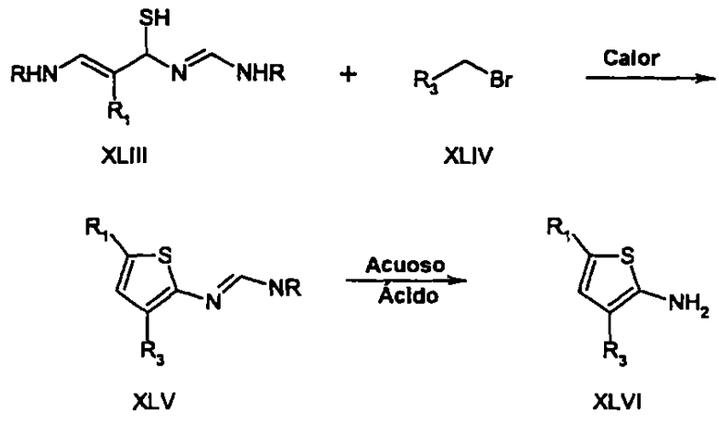
Esquema X



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

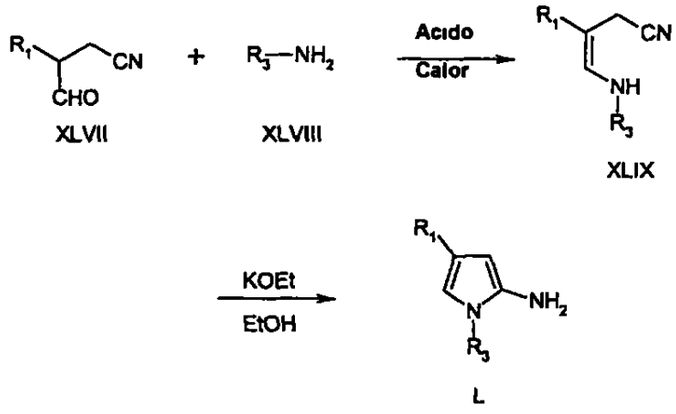


XLIII XLIV

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

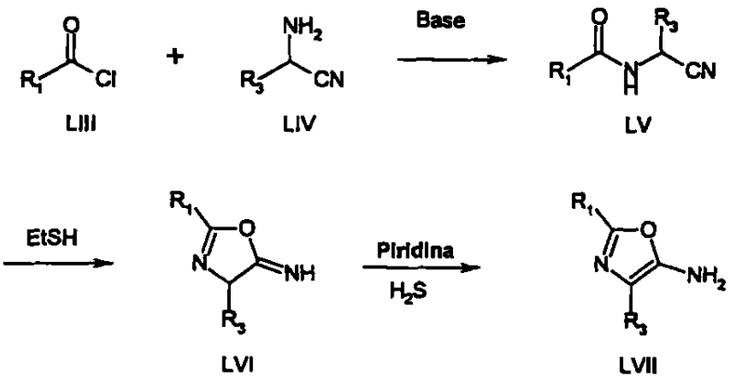
Esquema XIII



LI LII

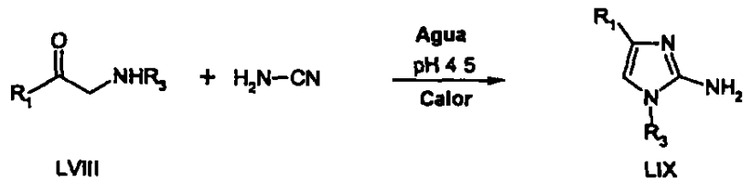
5-aminooxazoles 2,4-disustituidos (LVII) se pueden preparar de una manera análoga al proceso descrito por Poupaert et al (Synthesis, 1972, 622) e ilustrado en el Esquema XIV Cloruro de ácido LIII se añade a una mezcla fría de 2-aminonitrilo LIV y una base tal como trietilamina en un disolvente no prótico tal como THF, benceno, tolueno o eter 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

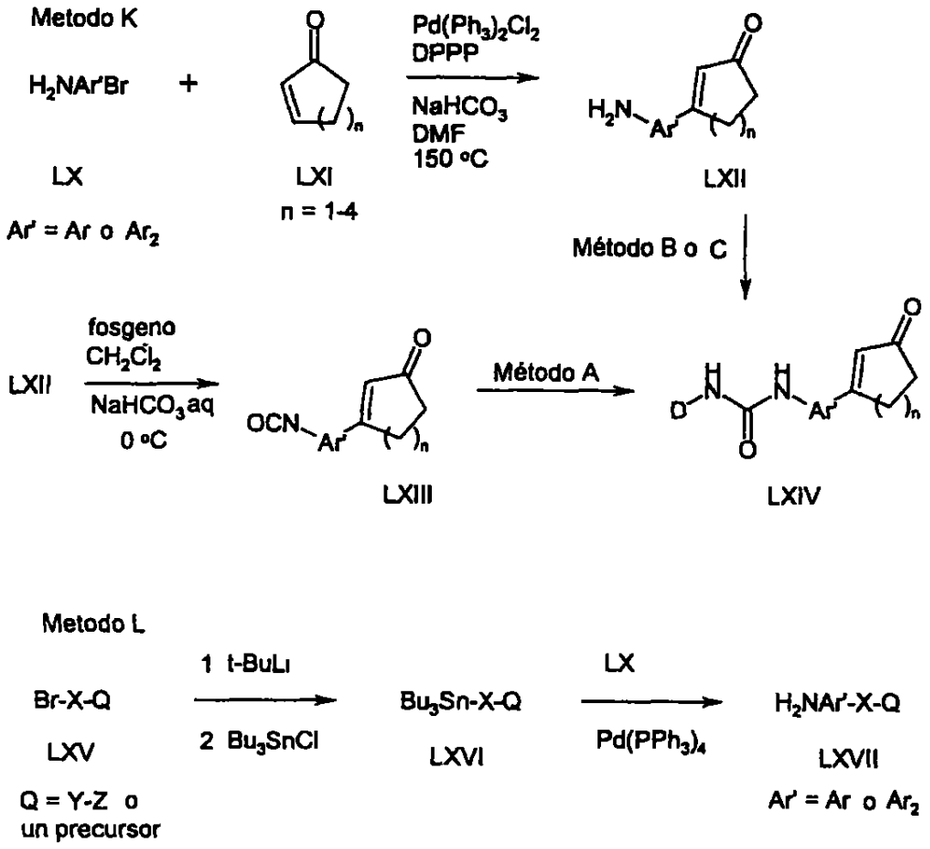


Los compuestos intermedios aril-amina y heteroaril--amina IV (G-NH_2) para la síntesis de compuestos de las fórmulas II y III están comercialmente disponibles o se preparan fácilmente por métodos conocidos por los expertos en

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



LXIX

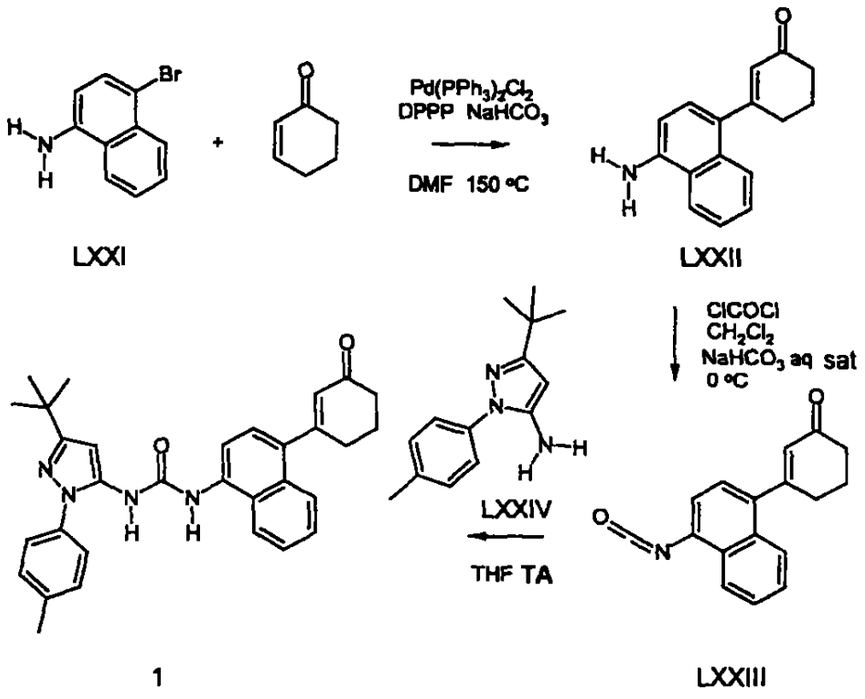
LXX
$-CH_2N(R)R$ = Y-Z

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-ciclohexenon-3-il)naftalen-1-il]urea



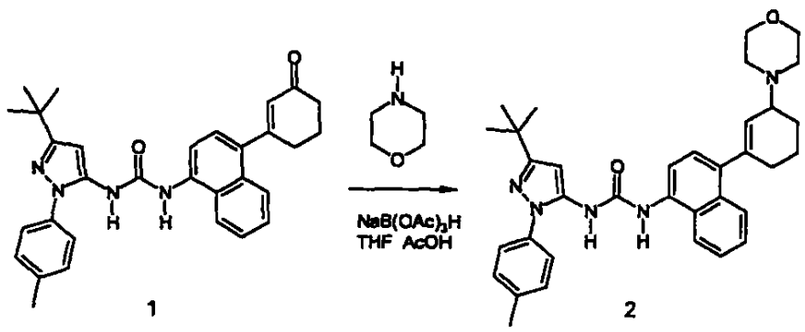
Tal como se esboza en el Método K, un tubo cerrado herméticamente de 350 ml se cargó, bajo una atmósfera inerte, con 4-bromo-1-naftilamina (LXXI) (1,97 g, 8,9 mmol, 1 equiv), 2-ciclohexenona (1,65 g, 17,2 mmol, 1,9 equiv), polvo de bicarbonato de sodio (2,17 g, 25,8 mmol, 2,9 equiv), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (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

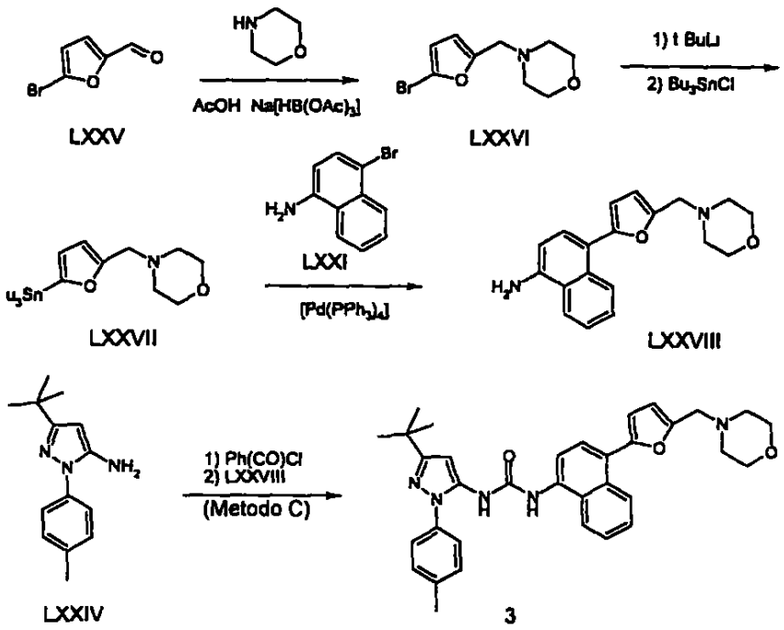


1 2

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

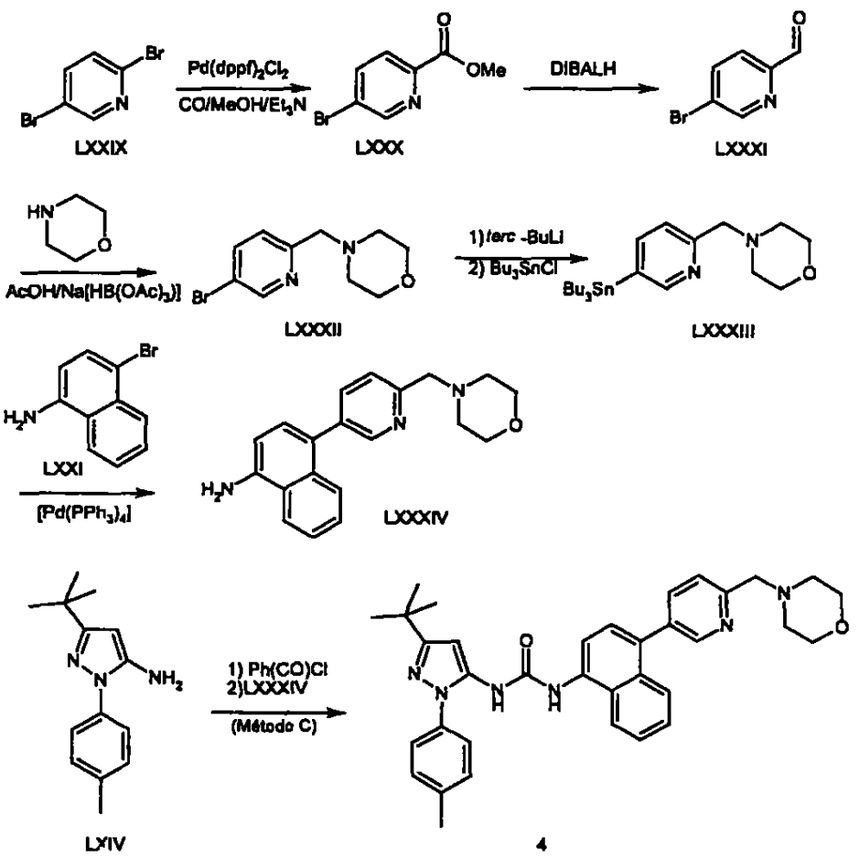
Tal como se esboza en el Método L, LXXVII (0,399 g, 0,874 mmol) y LXXI (0,200, 0,901 mmol) se disolvieron en 10 ml de 1,4-dioxano anhidro en un tubo que se podía cerrar herméticamente, bajo una atmósfera de gas inerte La solución se desgasificó y se purgó con nitrógeno (2 veces) Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (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%)

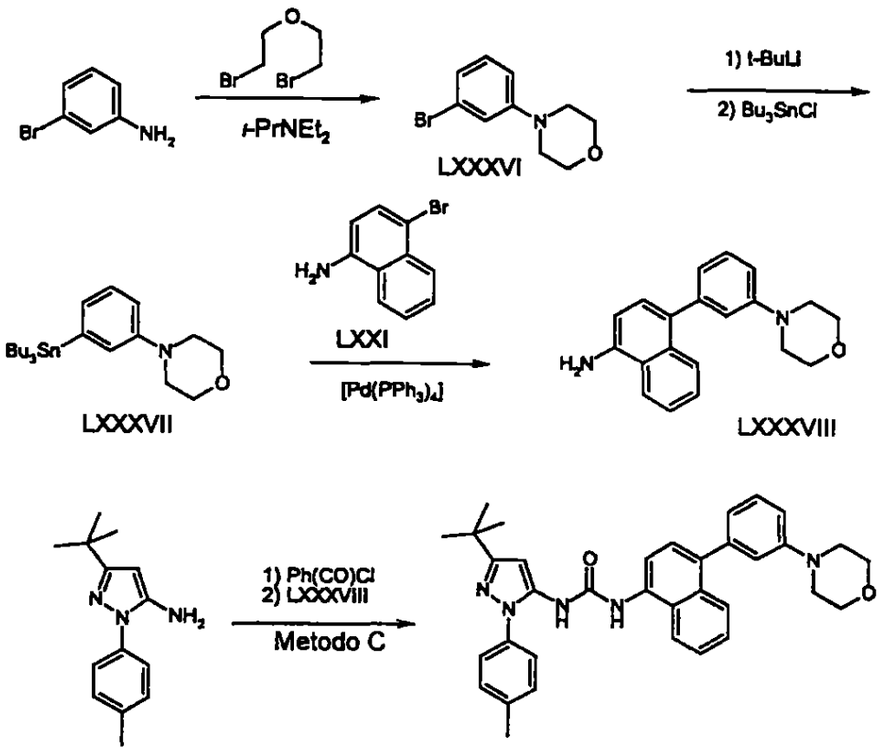
Una solución desgasificada de LXXXIII (302 mg, 0,646 mmol), LXXI (177 mg, 0,797 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (55 mg, 0,48 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (10 ml) se calentó hasta 100°C en un tubo cerrado herméticamente durante 16 h El precipitado negro se separó por filtración y el tubo se lavó con EtOAc Los filtrados 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

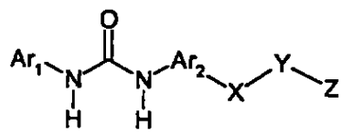
de tributilestaño (1,90 ml, 2,28 g, 7,00 mmol), y la solución se agitó durante otros 45 min a -78°C Se añadió tampón a pH 7 (NaH_2PO_4/Na_2HPO_4 sat) (10 ml) y la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc Las capas orgánicas reunidas 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

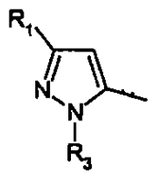
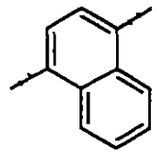
LXXXVII (1,49 g, 3,51 mmol) y LXXI (0,69 g, 3,11 mmol) se disolvieron en 20 ml de 1,4-dioxano anhidro en un tubo susceptible de ser cerrado herméticamente, bajo una atmósfera de gas inerte La solución se desgasificó y se purgó con nitrógeno (2 veces) Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,21 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



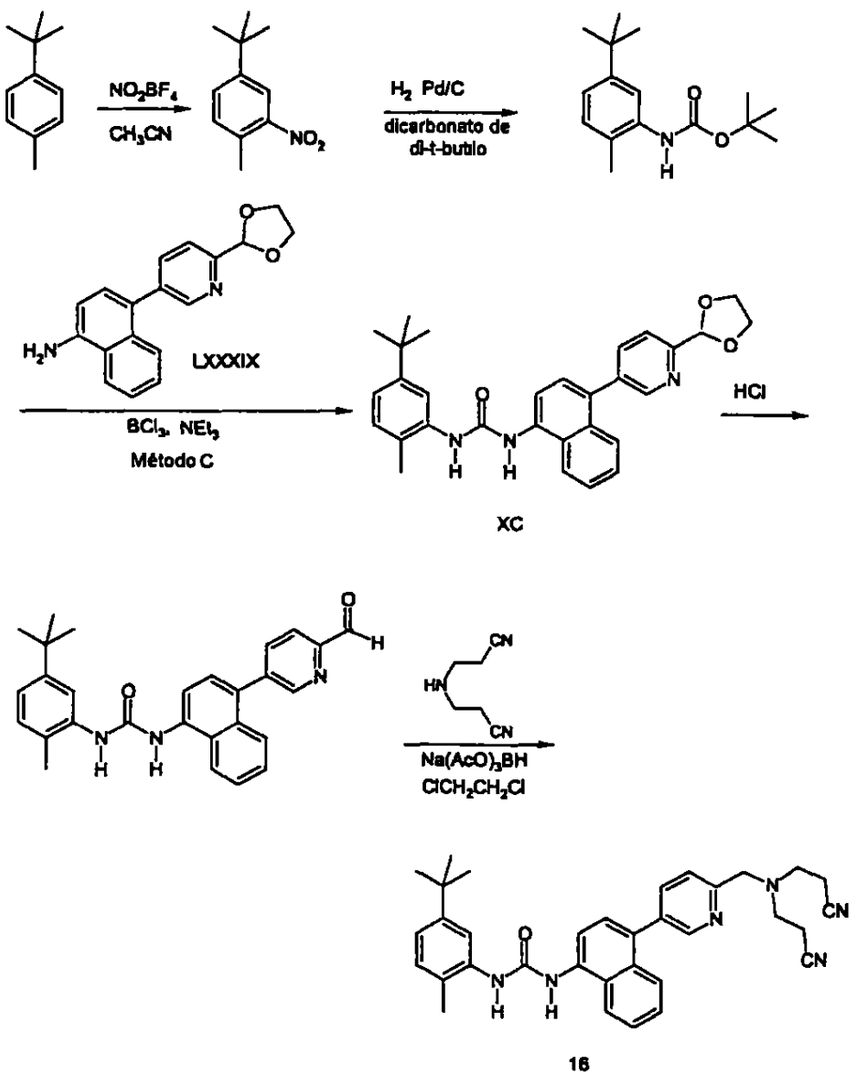
Ar_1 =  Ar_2 = 

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 pindilo	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-pindilo	3-pindilo	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 pindilo	1-ciclohexenilo	3-[NH-(CH_2)$_2$]	4-morfolinilo	

[a] el numero 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



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

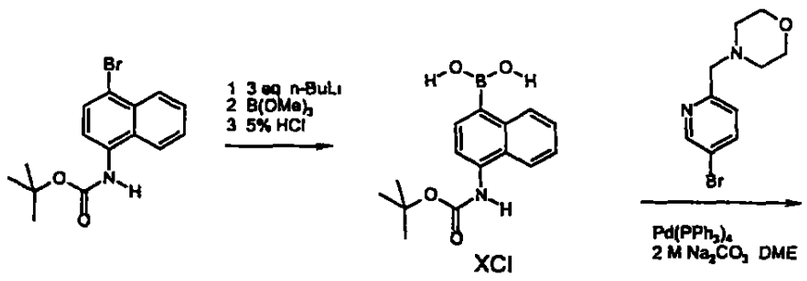
A una mezcla de N-Boc-5-terc-butil-2-metilanilina (0,8 mmol) y trietilamina (0,22 mol) en benceno (10 ml) a temperatura ambiente se añadió, a través de una jeringa, tricloruro de boro (0,4 mmol) La mezcla heterogénea resultante se agitó a 80°C durante 30 min Se retiró la fuente de calor y se añadió aminonaftaleno 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

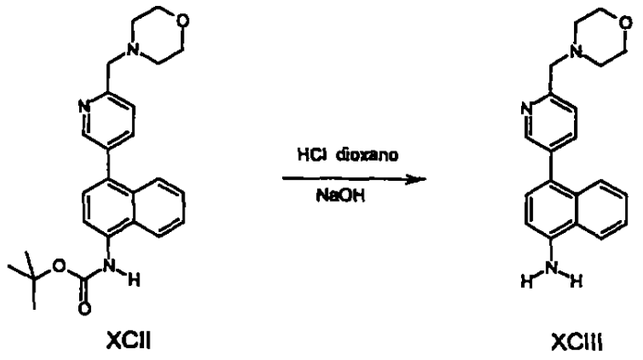
Esta urea se sometió a condiciones ácidas para separar el acetal que se expuso a la funcionalidad aldehído En 1,2-

-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



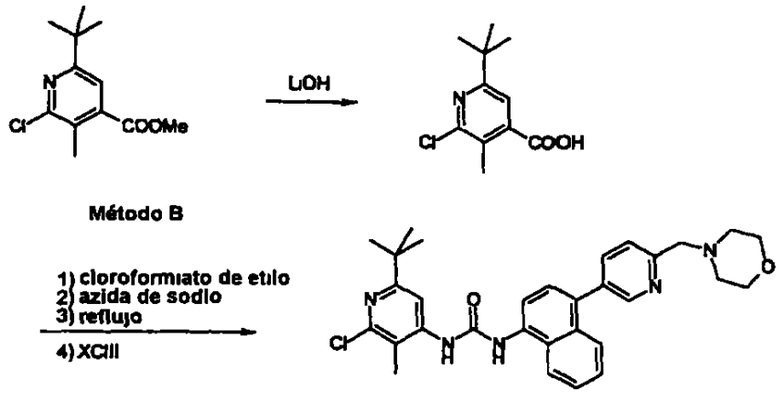


A una solución agitada de N-Boc-1-amino-4-bromo-naftaleno (15,5 mmol) en THF anhidro (40 ml) a -78°C se añadió n-BuLi (47 mmol) La solución amarillo-verdosa resultante se agitó a -78°C durante dos h y luego se transfirió a una solución de borato de trimetilo (5,64 gramos, 54,2 mmol) en THF anhidro (25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

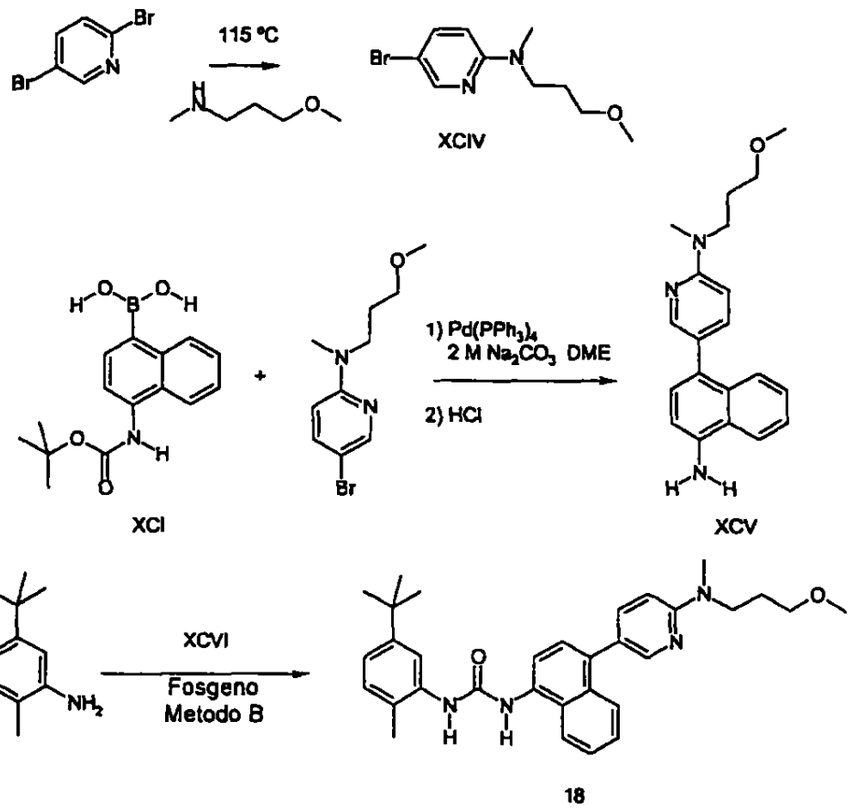
Una mezcla de éster metílico de ácido 2-t-butil-6-cloro--5-metilpiridina-4-carboxílico (2,27 g, 9,39 mmol) y LiOH monohidrato (2,36 g, 56,3 mmol) en MeOH (30 ml) y agua (10 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 24 h A continuación, la reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre 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 carboxilico 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)metilamino]piridin-3-il}naftalen-1-il)urea



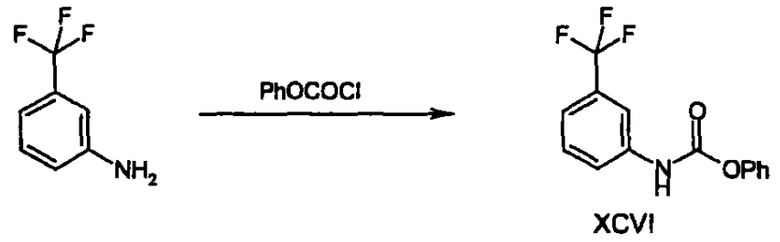
2,5-dibromopiridina (100 mg) se calentó hasta 115°C en un tubo cerrado herméticamente en presencia de 3-metoxipropil-1-metilamina (2 ml) durante 48 h para dar XCIV Un acoplamiento Suzuki de XCIV con XCI y la separación del carbamato de terc-butilo (análogo a los procesos en el Ejemplo 17) proporcionaron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

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

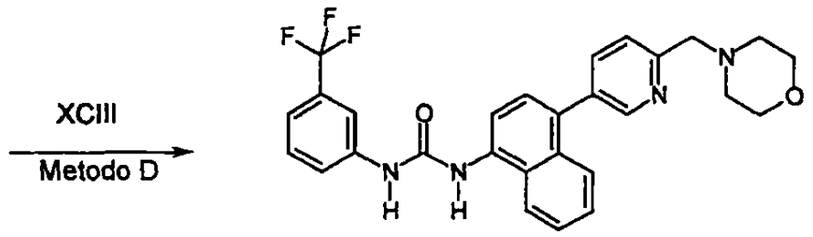
diclorometano (20 ml) Se añadió un volumen igual de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la solución bifásica se enfrió hasta 0°C Durante la adición de fosgeno (1,93 M en tolueno, 0,80 ml) se detuvo la agitación Inmediatamente después, se reanudó la agitación durante 15 min con la mezcla de reacción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



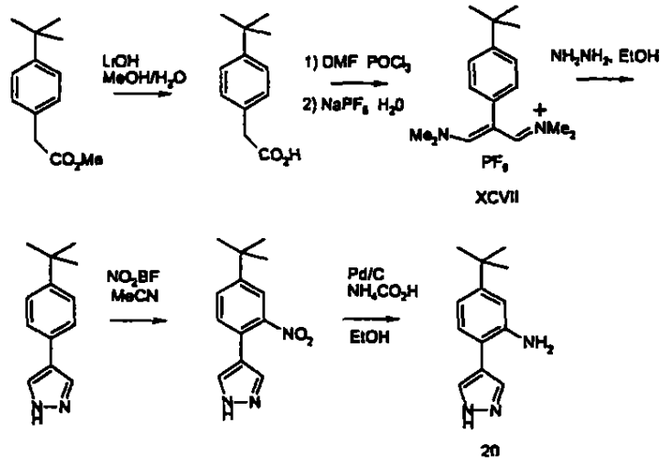
19

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

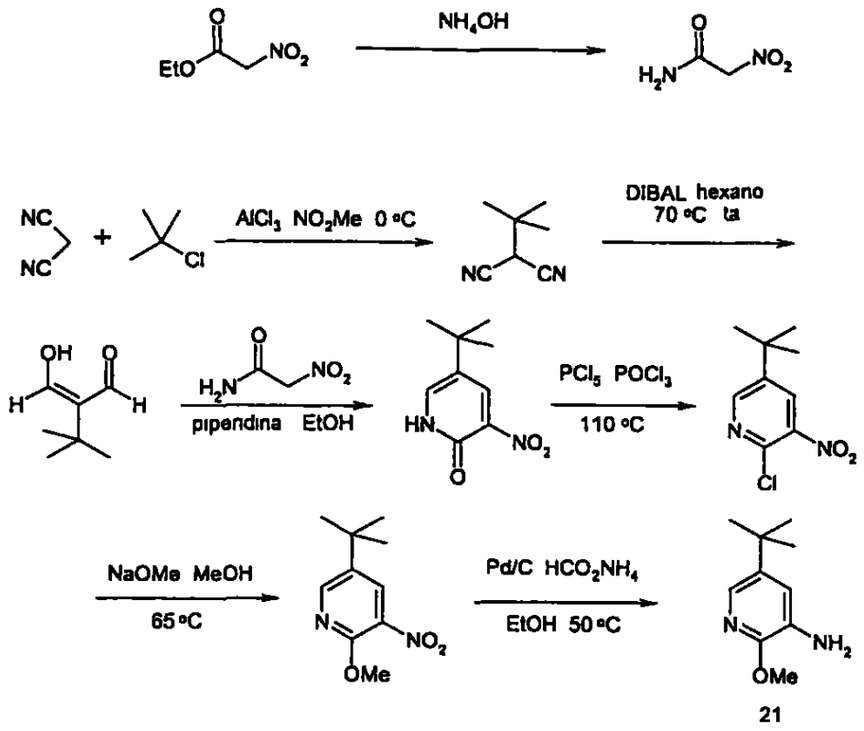
a 90°C, y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 h Los componentes volátiles se separaron a presión reducida después de dejar que la mezcla de reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente El residuo se recogió en hielo/agua, los sólidos se filtraron, lavaron con agua y secaron, dando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

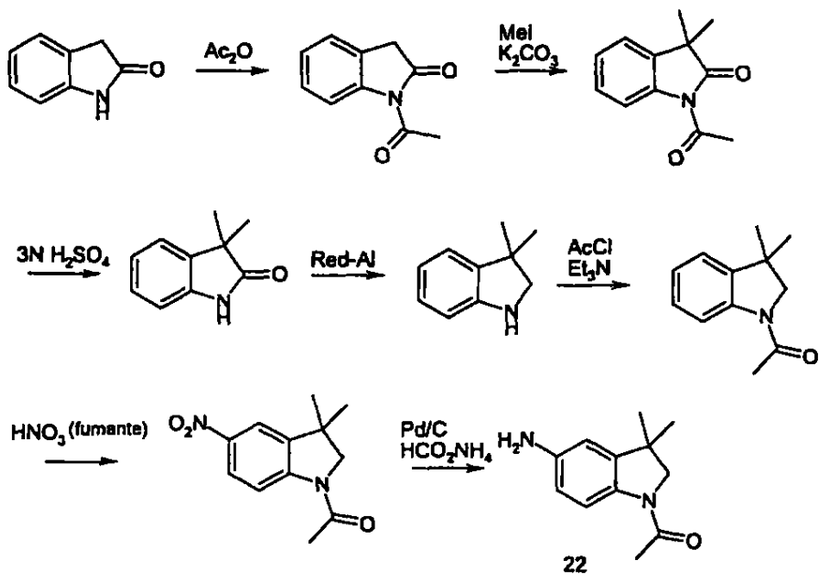
Una mezcla de la nitropiridona (150 mg, 0,76 mmol), pentacloruro de fósforo (199 mg, 0,96 mmol) y oxicloruro de fósforo (1 gota) se calentó a reflujo en un tubo cerrado herméticamente Después de 2 h, el oxicloruro de fósforo se separó en vacío y el residuo se agitó en hielo/agua (10 ml) durante 18 h 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 reaccion 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%)

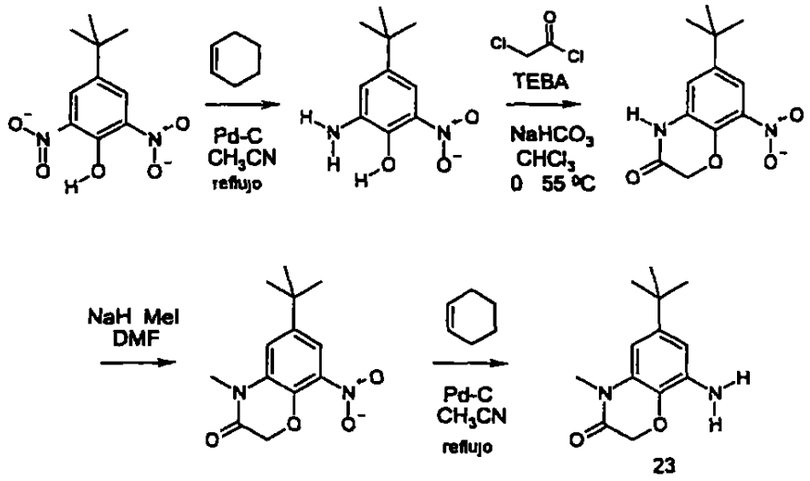
Una solución de N-acetil-dimetil-indolina (65 mg, 0,34 mmol) en ácido acético (2 ml) se trató con ácido nítrico fumante (24 µl, 0,57 mmol) a la temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó durante 1 h La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con solución saturada de bicarbonato de sodio, 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 vacio, 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%)

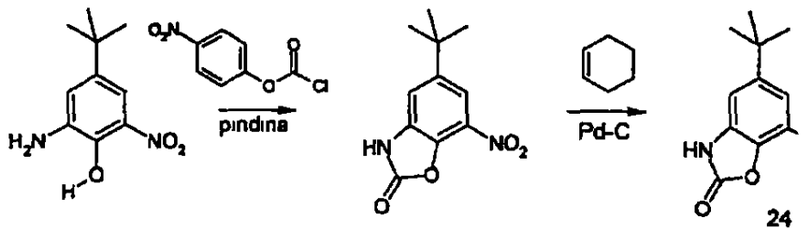
A una solución de 6-terc-butil-8-nitro-3-oxo-benzoxazina (51 mg, 0,20 mmol) en 3,5 ml de DMF a 0°C se añadió en una porción hidruro de sodio (10 mg, 60% en aceite mineral, 0,24 mmol) Después de 20 min, se añadió yoduro de metilo (20 µl, 0,24 mmol) a través de una jeringa La mezcla se dejó calentar lentamente 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



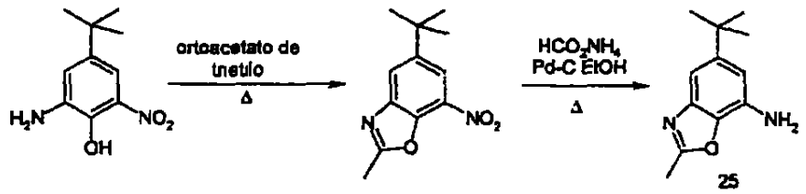
A una solución de 2-amino-4-terc-butil-6-nitrofenol (300 mg, 1,43 mmol) y piridina (0,30 ml) en cloruro de metileno (30 ml) se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (280 mg, 1,39 mmol) La mezcla se agitó durante 24 h La solución resultante se lavó con bicarbonato de sodio acuoso (2 x 20 ml), se secó 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

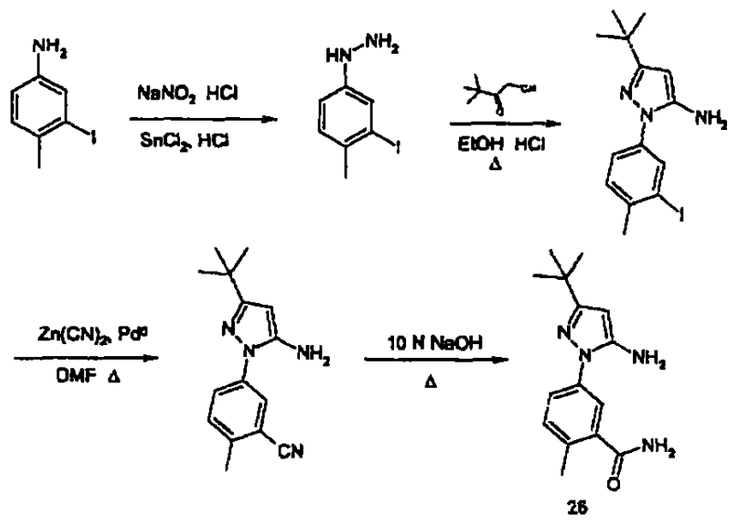
2-amino-4-terc-butil-6-nitrofenol se disolvío en ortoacetato de trietilo (10 ml) La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C La evaporación de componentes volátiles en vacío proporcionó 5-terc-butil-2-metil-7--nitrobenzoxazol (110 mg)

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

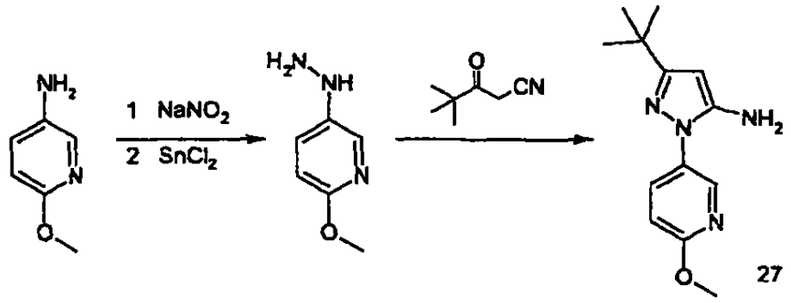
Una solución de la fenilhidrazina anterior (5,08 g, 22 mmol) y 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (3,06 g, 1,1 equiv) en EtOH (100 ml) que contenía HCl concentrado (3 ml) se sometió a reflujo durante 17 h y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente El pH se ajustó a 14 con solución acuosa de hidróxido 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

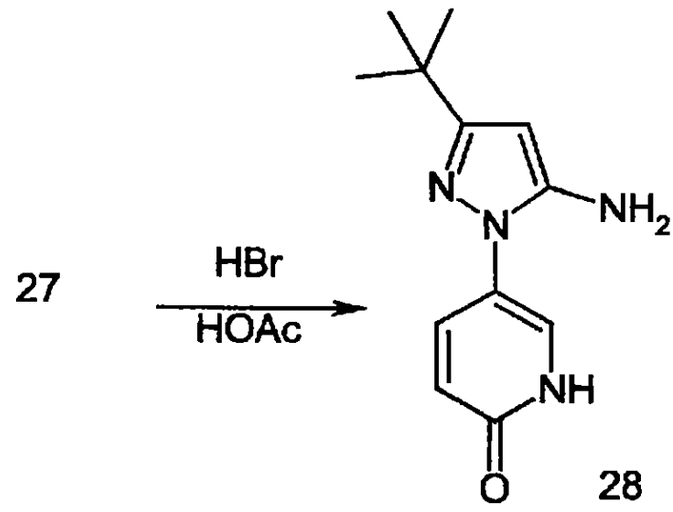
5-amino-2-metoxipiridina (5,0 g, 40 mmol) se disolvió en HCl 6 N (10 ml), se enfrió hasta 0°C y se agitó vigorosamente a lo largo del proceso Nitrito de sodio (2,8 g, 41 mmol) se disolvió en agua (10 ml), y esta solución se añadió a la

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

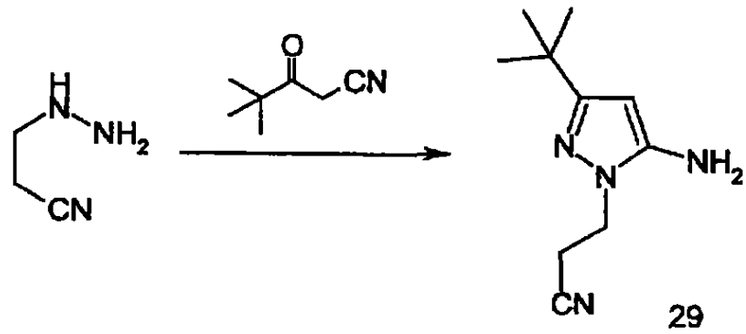
5-amino-3-terc-butil-1-(2-piridona-5-il)pirazol



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

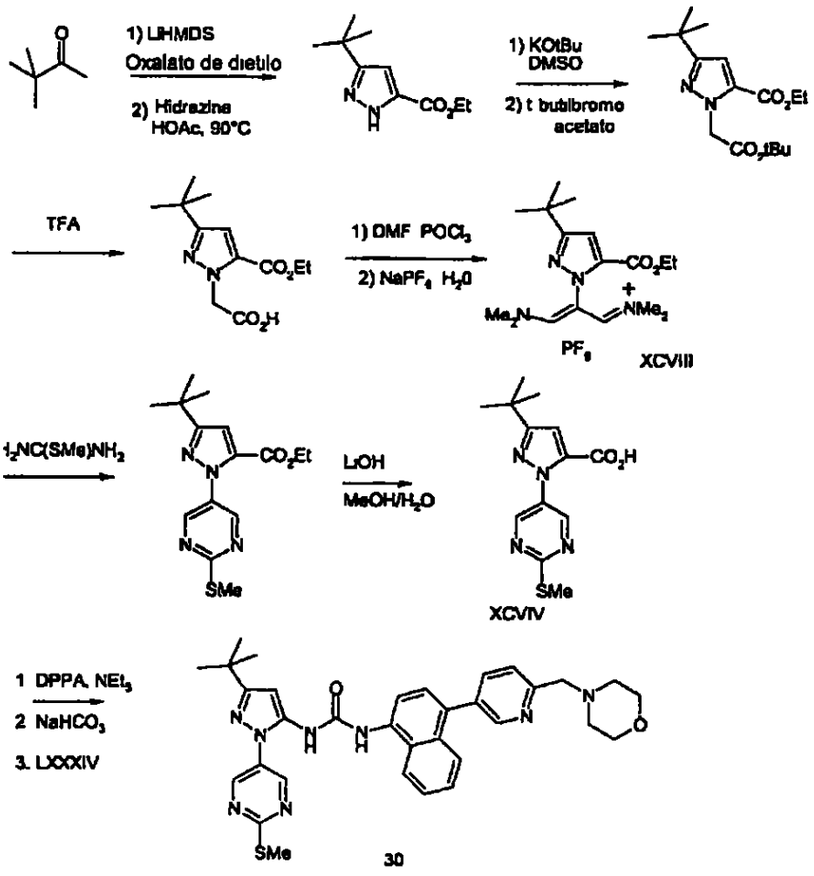


29

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%)

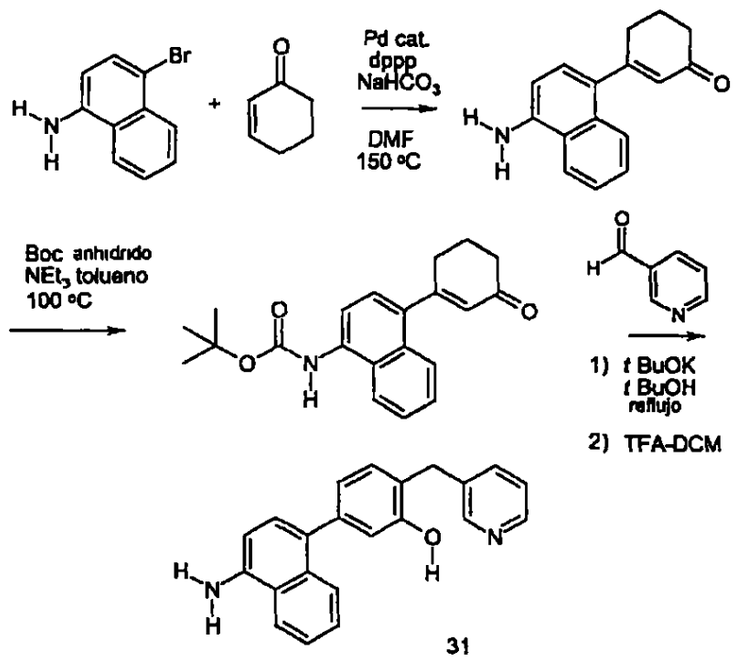
Al sustituir el sulfato de S-metilisotiourea utilizando la reacción con XCVIII, se pueden obtener otras pirimidinas sustituidas correspondientes a XCVIV Por ejemplo, la utilización de hidrocloruro de acetamidina proporcionaría el

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)

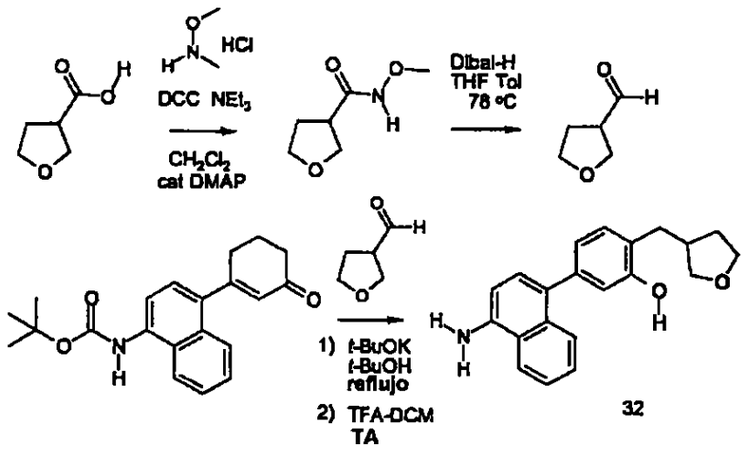
A una solución de 4,0 g de 3-(4-aminonaftalen-1-il)ciclohex-2-enona DMF (1 2, 10,4 mmol, 1 equiv) en 50 ml de tolueno se añadieron 2,72 g de dicarbonato de di-terc-butilo (12,5 mmol, 1,2 equiv) y 1,5 ml de trietilamina (10,4 mmol, 1 equiv) La mezcla se calentó hasta 100°C durante una noche y luego se 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



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

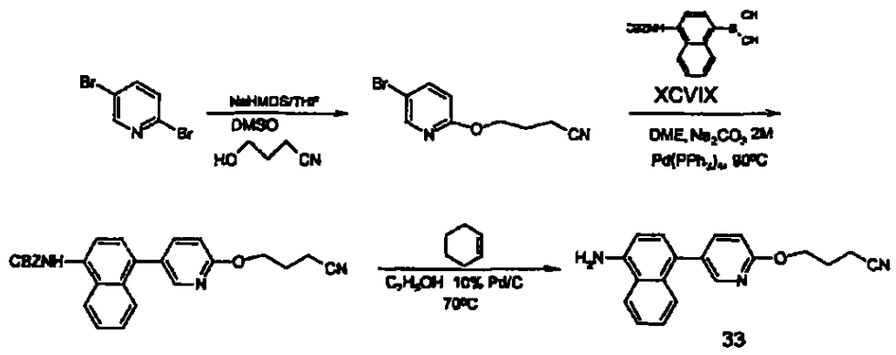
mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se añadieron 250 ml de éter Se añadió solución acuosa de HCl 1 N hasta que todos los sólidos se habían disuelto Las capas se separaron y la porción acuosa se extrajo adicionalmente con 2 x 100 ml de éter Los componentes orgánicos reunidos se 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 ^1H-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

198
199

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



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%)

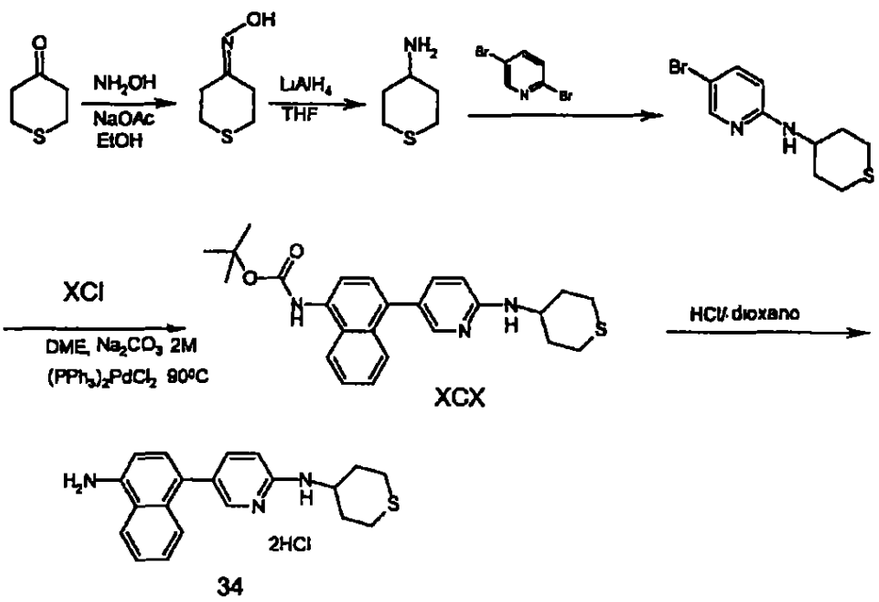
Al compuesto intermedio anterior (100 mg, 0,4 mmol) y ácido naftilbórico CBZ-protegido XCVIX (preparado según se describe para el análogo Boc XCI en el Ejemplo 17) (200 mg, 0,62 mmol) en DME (4 ml) se añadió solución de carbonato de sodio 2 M (2 ml) La solución se purgó con nitrógeno durante 10 min y 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-aminotetrahidrotiopirano 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%)

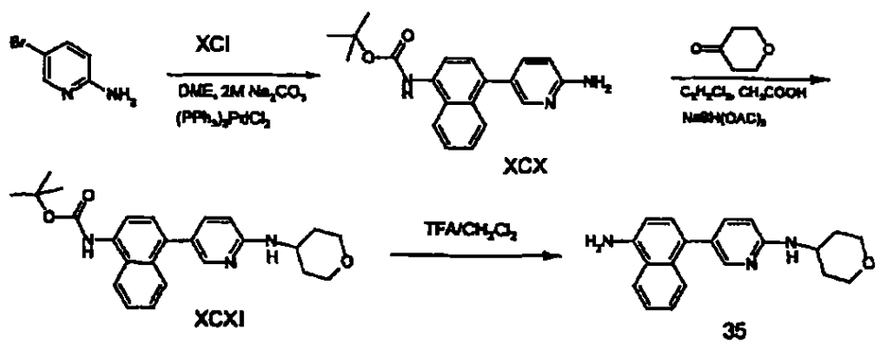
Al compuesto intermedio anterior (80 mg, 0,293 mmol) y ácido naftilbórico BOC-protegido XCI (Ejemplo 17) (140 mg, 0,488 mmol) en DME (4 ml) se añadió carbonato de sodio 2 M (2 ml) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (15 mg) La reacción se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante 18 h y se enfrió hasta 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%)

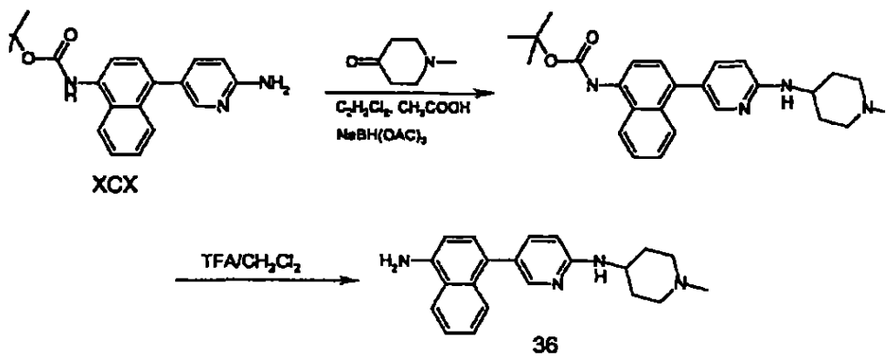
Al compuesto intermedio anterior (200 mg, 0,597 mmol) y tetrahidropiranona (120 mg, 1,19 mmol) en dicloroetano (5 ml) se añadió ácido acético glacial (0,2 ml, 3,58 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (380 mg, 1,79 mmol) La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y luego se extrajo con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

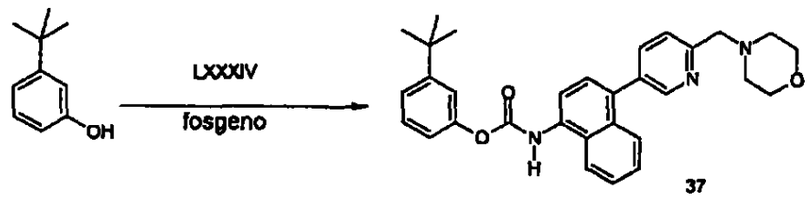
A una mezcla de XCX (Ejemplo 35) (110 mg, 0,33 mmol) y 1-metil-4-piperidona (80 mg, 0,7 mmol) en dicloroetano (6 ml) se añadió ácido acético glacial (120 mg, 2,0 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (220 mg, 1,03 mmol) La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 96 h y luego se extrajo con 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



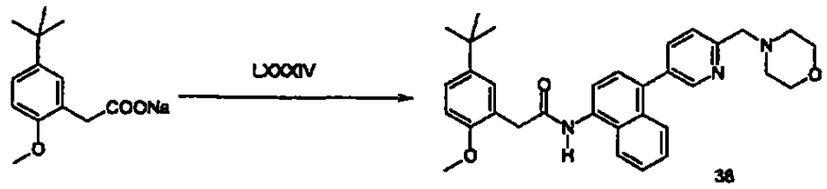
37

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-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-{4-[6-(2-metıl-3-oxo--pıperazın-1-ılmetıl)-pırıdın-3-ıl]-naftalen-1-ıl}urea

1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-{4-[6-(2-oxa-5-aza-bıcıclo[2 2 1]hept-5-ılmetıl)-pırıdın-3-ıl]-naftalen-1-ıl}urea

1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-{4-[6-(2-tıa-5-aza-bıcıclo[2 2 1]hept-5-ılmetıl)-pırıdın-3-ıl]-naftalen-1-ıl}urea

1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-{4-[6-(3-oxo-pıperazın-1--ılmetıl)-pırıdın-3-ıl]-naftalen-1-ıl}urea

1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-{4-[6-(4-metıl-pıperazın-1--ılmetıl)-pırıdın-3-ıl]-naftalen-1-ıl}urea

1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-{4-[6-(4-pırıdın-2-ıl--pıperazın-1-ılmetıl)-pırıdın-3-ıl]-naftalen-1-ıl}urea

1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-{4-[6-(morfolına-4-carbonıl)-pırıdın-3-ıl]-naftalen-1-ıl}urea

1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-{4-[6-(pırıdın-3-ıloxı)--pırıdın-3-ıl]-naftalen-1-ıl}urea

1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-{4-[6-(tetrahıdro-pıran-4--ılamıno)-pırıdın-3-ıl]-naftalen-1-ıl}urea

1-(5-terc-butıl-2-metıl-fenıl)-3-{4-[6-[(3-metoxı-propıl)-metıl-amıno]-pırıdın-3-ıl}-naftalen-1-ıl]urea

1-(5-terc-butıl-2-metıl-fenıl)-3-{4-[6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)-naftalen-1-ıl]urea

1-(5-terc-butıl-2-metıl-pırıdın-3-ıl)-3-{4-[6-morfolın-4--ılmetıl-pırıdın-3-ıl)-naftalen-1-ıl]urea

1-(6-terc-butıl-3-oxo-3,4-dıhıdro-2H-benzo[1,4]oxazın-8-ıl)--3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)-naftalen-1-ıl]urea

1-[4-(6-{[bıs-(2-cıano-etıl)amıno]-metıl}-pırıdın-3-ıl)--naftalen-1-ıl]-3-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)urea

1-[5-(1,1-dımetıl-propıl)-2-metoxı-fenıl]-3-[4-(6-morfolın-4--ılmetıl-pırıdın-3-ıl)-naftalen-1-ıl]urea

1-[5-terc-butıl-2-(1H-pırazol-4-ıl)-fenıl]-3-[4-(6-morfolın--4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)-naftalen-1-ıl]urea

1-[5-terc-butıl-2-(2-metıl-pırımıdın-5-ıl)-fenıl]-3-[4-(6--morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)-naftalen-1-ıl]urea

1-[5-terc-butıl-2-(3-hıdroxı-propıl)-fenıl]-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)-naftalen-1-ıl]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 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

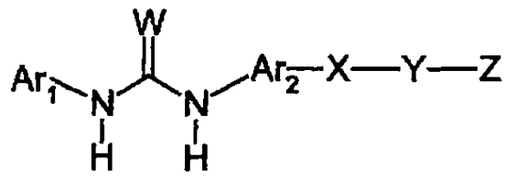
Se evaluaron compuestos preferidos incluidos los de los Ejemplos de síntesis anteriores, y en este ensayo tenían una CI_{50} > 10 µM

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

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

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,
fenilo, furano, tiofeno, pirrol, imidazolilo, piridina, pirimidina, piridinona, dihidropiridinona, maleimida, dihidroma-

leimida, 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, 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

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},
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},

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

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, cicloalquilo C_{3-7} seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y 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 por grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, S, CHOH, >C=O, >C=S

y NH,
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,
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}, nitrilo, o
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

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, 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 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 $C_{1\,5}(R_6)N$, carboxi-mono- o di-alquil $(C_{1\,5})$amino,

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, heterociclíloxi, 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 $C_{1\,5}(R_{13})N$, 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 $C_{1\,3}$, 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 $C_{1\,3}$, acetilo, aroílo, alcoxicarbonilalquilo o fenilsulfonilo, o

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_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 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 1, 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, opcionalmente parcial

o totalmente halogenado,
fenilo, pirimidinilo, pirazolilo o piridinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos que consisten en fenilo, naftilo, pirimidinilo, pirazolilo, piridinilo, 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, alcoxi C_{1-3}, que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi, en donde el resto heterocíclico es pirimidinilo, pirazolilo o piridinilo, nitro, amino, mono- o di-alquil (C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heterociclilamino, en donde el resto heterociclilo es pirimidinilo, pirazolilo o piridinilo, $NH_2C(O)$, 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, alcoxicarbonilalquilo,
o ciclopropilo o ciclopentilo, cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3}

(4)- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, 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

(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 $C_{1-6}S(O)_m$ 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

(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, opcionalmente parcial o totalmente halogenado,

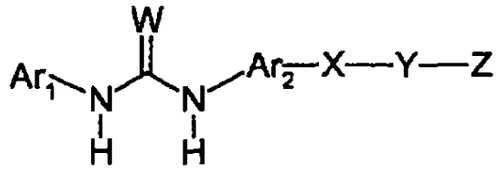
fenilo, pirimidinilo, pirazolilo o piridinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos que consisten en fenilo, naftilo, pirimidinilo, pirazolilo, piridinilo, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclopentilo, biciclohexilo, bicicloheptilo, fenil-alquilo C_{1-5}, naftil-alquilo C_{1-5}, halógeno, hidroxi, nitrilo, alcoxi C_{1-3}, que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi, en donde el resto heterocíclico es piridinilo, nitro, amino, mono- o di-alquil (C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heterociclilamino, en donde el resto heterociclilo es piridinilo, $NH_2C(O)$,

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, alcoxicarbonilalquilo,
o ciclopropilo o ciclopentilo, cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3}

(7)- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde X es piridinilo

(8)- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el piridinilo está fijado a Ar_1 a través de la posición 3-piridinilo

(9)- Un compuesto 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 heteroarilo 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

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,
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,
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,
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},
nitrilo, o
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

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 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, 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, 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})ami-

no-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, 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},

cicloalquenilo C_{5-7}, seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y biciclohepteni-lo, en donde el grupo cicloalquenilo de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3}, acetilo, aroílo, alcoxi C_{1-6}-carbonil-alquilo C_{1-6} o fenilsulfonilo, o

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

(10) - El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde

Ar_2 es naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo o indenilo y

W es O

(11) - El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10,

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_{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_{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 total-

mente 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

12 - El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, 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

13 - El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, 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}

(14)- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, 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},

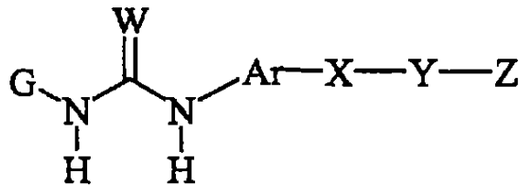
R_3 es

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}

15- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde X es piridinilo

16- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el piridinilo está fijado a Ar_1 a través de la posición 3-piridinilo

17- Un compuesto 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 biciclo-
5 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 gru-
10 pos 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
15 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
20 o totalmente halogenado, ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, 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,
25 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 biciclohepteni-
30 lo, 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
35 parcial o totalmente halogenados,

cadena de carbonos de alquinilo C_{3-6}, ramificada o no ramifi-

cada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por O, NH o $S(O)_m$ y en donde dicho grupo 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_5 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, 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, 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 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 O, S, CHOH, >C=O, >C=S o NH,

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

(18) - El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, 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, cromoílo,

oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, tetrametileno-sulfonilo, tetrametileno-sulfoxidilo, oxazolinilo, tiazolinilo, imidazolinilo, tetrahidropiridinilo, homopiperidinilo, pirrolinilo, tetrahidropirimidinilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolini-

lo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, dihidrooxazinilo, dihidropiranilo, oxocanilo, heptacanilo, tioxanilo o ditianilo, en donde G está sustituido con uno o más de R_1, R_2 o R_3

(19).- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, 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

20 - El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, 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})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 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

(21)- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, 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 sustitui-

do con R_{19},
$CH_3C(O)NH-$, $R_{22}O-$, $R_{23}R_{24}NC(O)-$, $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$ o
$R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})-$,
alquenilo C_{2-4} sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)-$, o
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

22.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, 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

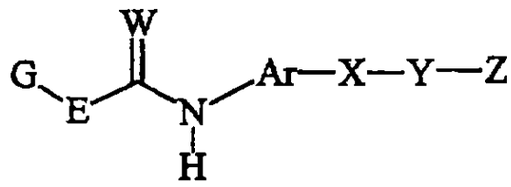
metilo, metoxi, metoximetilo, hidroxipropilo, acetamida, morfolino o morfolinocarbonilo

23.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22,

en donde X es piridinilo

(24) - El compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el piridinilo está fijado a Ar a través de la posición 3-piridinilo

(25) - 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 $C_{6\text{-}10}$ aromático o un carbociclo $C_{3\text{-}10}$ 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, tetrahidronaf-

tilo, 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, pirazo-

lilo, 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-(alquilC_{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-(alquilC_{1-3})amino-carbonilo, 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, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo o biciclohepteni-lo, 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, pteridini-

lo, 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 heterocicliloxi, 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, 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_{1-5})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

(26) - El compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, en donde

E es
$-CH_2-$, -NH- u -O-,
W es O,
y

G es

fenilo, naftilo, benzociclobutanilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo, 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, 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.

27.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, 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, imidazoli-

lo, 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, ci-

cloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, biciclohep-
tanilo, fenil-alquilo C_{1-5}, naftil-alquilo C_{1-5}, halógeno, oxo,
hidroxi, nitrilo, alcoxi C_{1-3} opcionalmente parcial o total-
mente 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, 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, piperidinilo, morfolino, piperazinilo o piridinilo

(28) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, 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 sustituido con R_{19},
$R_{20}C(O)N(R_{21})$-, $R_{22}O$-, $R_{23}R_{24}NC(O)$-, $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})$-, $NH_2C(O)$-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

29 - El compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, 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 o R_3,

Ar es 1-naftilo,

X es

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

Y es

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

Z es

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

zados, 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

30 - El compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, 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

(31) - El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde X es piridinilo

(32) - El compuesto de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el piridinilo está fijado a Ar a través de la posición 3-piridinilo

(33) - 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-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-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)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-(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-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-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-(tiomorfo-

lın-4-ıl-metıl)pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-p-tolıl-2H-pırazol-3-ıl]-3-[4-(2-(morfolın-
-4-ıl-carbonıl)pırımıdın-5-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-p-tolıl-2H-pırazol-3-ıl]-3-[4-(2-(morfolın-
-4-ıl-metıl)pırımıdın-5-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-p-tolıl-2H-pırazol-3-ıl]-3-[4-(6-(1-oxo-
-tıomorfolın-4-ıl-metıl)pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(2-metılpırımıdın-5-ıl)-2H-pırazol-3-ıl]-3-
-[4-(2-(morfolın-4-ıl-metıl)pırımıdın-5-ıl)naftalen-1-ıl]-
urea,
1-(2-terc-butıl-5-metıl-pırıdın-4-ıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ıl-
metıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-(3-terc-butıl-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-
-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-(4-metıl-bıfenıl-3-ıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-
-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-(4-terc-butıl-bıfenıl-2-ıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-
-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-(5-ısopropıl-2-metıl-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-
-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-(5-sec-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-
-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-(5-terc-butıl-2-metoxımetıl-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-
-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılme-
tıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-(5-terc-butıl-2-metıl-fenıl)-3-(4-{6-[(3-metoxı-propıl)-
-metıl-amino]-pırıdın-3-ıl}naftalen-1-ıl]urea,
1-(5-terc-butıl-2-metıl-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pı-
rıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-(5-terc-butıl-2-metıl-pırıdın-3-ıl)-3-[4-(6-morfolın-4-
-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-(1,1-dımetıl-propıl)-2-metoxı-fenıl]-3-[4-(6-morfolın-
-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-[5-terc-butıl-2-(1H-pırazol-4-ıl)-fenıl]-3-[4-(6-morfolın-
-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]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,
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-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-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea,
1-(5-terc-butil-2-propoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilme-til-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-morfo-lin-4-ilmetil)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea,
1-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilme-til-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-piri-din-3-il)naftalen-1-il]urea,
N-acetil-N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilme-til-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-acetamida,
1-(6-terc-butil-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxa-zin-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-pi-ridin-3-il)naftalen-1-il]urea,
1-(5-terc-butil-2-isopropoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilme-til-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-morfo-lin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea,
N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-pi-

rıdın-3-ıl)-naftalen-1-ıl]-ureıdo}-fenıl)-bıs(metansulfon)amıda,

1-[5-terc-butıl-2-(1-metıl-1H-pırazol-4-ıl)-fenıl]-3-[4--(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,

1-(2-metanosulfınıl-5-trıfluorometıl-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,

1-[4-(6-{[bıs-(2-metoxı-etıl)-amino]-metıl}-pırıdın-3-ıl)--naftalen-1-ıl]-3-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)urea,

N-[1-(5-{4-[3-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-ureıdo]-naftalen--1-ıl}-pırıdın-2-ılmetıl)-pırrolıdın-3-ıl]-acetamıda,

1-(1-acetıl-3,3-dımetıl-2,3-dıhıdro-1H-ındol-5-ıl)-3-[4-(6--morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,

N-(5-terc-butıl-2-metoxı-3-{3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)-naftalen-1-ıl]-ureıdo}-fenıl)-propıonamıda,

1-(5-terc-butıl-2-metıl-benzooxazol-7-ıl)-3-[4-(6-morfolın--4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,

1-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)-naftalen-1-ıl]-3--(3-trıfluorometanosulfonıl-fenıl)urea,

N-(5-terc-butıl-2-metoxı-3-{3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)-naftalen-1-ıl]-ureıdo}-fenıl)-ısobutıramıda,

2-(4-terc-butıl-2-{3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)--naftalen-1-ıl]-ureıdo}-fenoxı)-acetamıda,

1-(5-terc-butıl-2-oxo-2,3-dıhıdro-benzooxazol-7-ıl)-3-[4-(6--morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,

1-(5-terc-butıl-3-cıano-2-metoxı-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4--ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,

1-(5-terc-butıl-benzooxazol-7-ıl)-3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl--pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,

N-(5-terc-butıl-2-metoxı-3-{3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)-naftalen-1-ıl]-ureıdo}-fenıl)-bencenosulfonamıda,

(5-terc-butıl-2-metoxı-3-{3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın--3-ıl)-naftalen-1-ıl]-ureıdo}-fenıl)-amıda de ácıdo etanosulfónıco,

1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-[4-(2-morfolın-4-ılmetıl--pırımıdın-5-ıl)naftalen-1-ıl]urea,

1-(5-terc-butıl-2-metılsulfanıl-fenıl)-3-[4-(6-morfolın-4-

-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]-urea,
1-(5-terc-butıl-2-metoxı-pırıdın-3-ıl)-3-[4-(6-morfolın-4-
-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
(5-terc-butıl-2-metoxı-3-{3-[4-(6-morfolın-4-ılmetıl-pırıdın-
-3-ıl)-naftalen-1-ıl]-ureıdo}-fenıl)-amıda de ácido 2,2,2-
-trıfluoro-etanosulfónıco ,
N-(5-{4-[3-(5-terc-butıl-2-metıl-fenıl)-ureıdo]-naftalen-1-
-ıl}-pırazın-2-ıl)-metanosulfonamıda,
1-[4-(6-{[bıs-(2-cıano-etıl)-amıno]-metıl}-pırıdın-3-ıl)-
-naftalen-1-ıl]-3-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)urea,
1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-{4-[6-(4-metıl-pıperazın-
-1-ılmetıl)-pırıdın-3-ıl]-naftalen-1-ıl}urea,
1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-[4-(6-tıomorfolın-4-ılme-
tıl-pırıdın-3-ıl)naftalen-1-ıl]urea,
1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-{4-[6-(2,6-dımetıl-pıperı-
dın-1-ılmetıl)-pırıdın-3-ıl]-naftalen-1-ıl}-urea,
1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-{4-[6-(1-oxo-tetrahıdro-
-tıopıran-4-ılamıno)-pırıdın-3-ıl]-naftalen-1-ıl}-urea,
1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-{4-[6-(tetrahıdro-pıran-4-
-ılamıno)-pırıdın-3-ıl]-naftalen-1-ıl}-urea,
1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-[4-(6-{[(2-cıano-etıl)-
-(tetrahıdro-furan-2-ılmetıl)-amıno]-metıl}-pırıdın-3-ıl)-
naftalen-1-ıl]urea,
1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-{4-[6-(2-metoxımetıl-
-morfolın-4-ılmetıl)-pırıdın-3-ıl]-naftalen-1-ıl}-urea,
1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-{4-[6-(2-metıl-3-oxo-
-pıperazın-1-ılmetıl)-pırıdın-3-ıl]-naftalen-1-ıl}-urea,
Amıda de ácıdo 1-(5-{4-[3-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-
-ureıdo]-naftalen-1-ıl}-pırıdın-2-ılmetıl)-pıperıdına-3-
-carboxílıco,
1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-{4-[6-(1-oxo-114-tıomorfo-
lın-4-ılmetıl)-pırıdın-3-ıl]-naftalen-1-ıl}-urea,
1-(3,3-dımetıl-2-oxo-2,3-dıhıdro-1H-ındol-5-ıl)-3-[4-(6-mor-
folın-4-ılmetıl-pırıdın-3-ıl)-naftalen-1-ıl]-urea,
1-(5-terc-butıl-2-metoxı-fenıl)-3-{4-[6-(3-oxo-pıperazın-1-
-ılmetıl)-pırıdın-3-ıl]-naftalen-1-ıl}-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-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-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,
Ester 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

(34) - Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo

con las reivindicaciones 1, 9, 17 ó 25

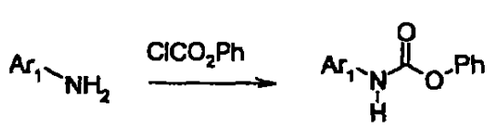
35 - Un método para tratar una enfermedad mediada por citoquinas, que comprende administrar a un paciente que necesita un tratamiento de este tipo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 9, 17 ó 25

36 - El método de acuerdo con la reivindicacion 35, 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

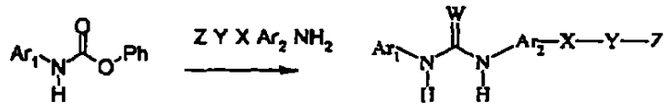
37 - Un método para tratar una enfermedad mediada por neutrófilos, seleccionada de apoplejía, infarto de miocardio, lesión térmica, síndrome del dolor respiratorio en adultos (ARDS), lesión múltiple de órganos secundaria al trauma, glomerulonefritis aguda, dermatosis con componentes inflamatorios agudos, 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, 9, 17 ó 25

(38) - Un método de preparar un compuesto de la fórmula (I) 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 compuesto de la fórmula (I)

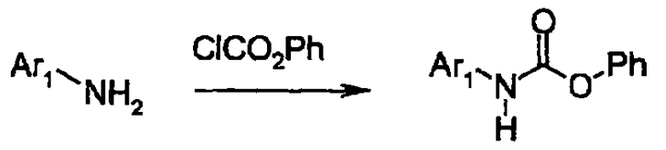


(I)

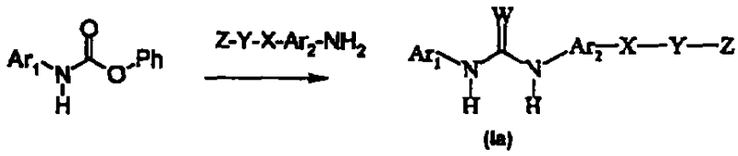
en donde W es O, y Ar_1, Ar_2, X, Y y Z son como se definen en la reivindicación 1

39 - Un método de preparar un compuesto de la fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 9, 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



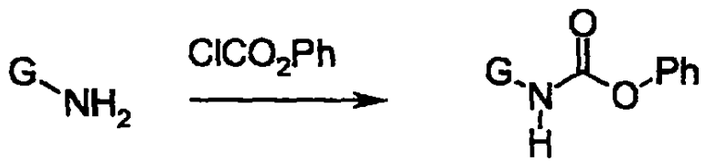
b) aislar y, subsiguientemente hacer reaccionar el producto de la etapa a) con una arilamina mostrada más abajo en un disolvente anhidro no prótico a 0-110°C durante aproximadamente 2 - 24 horas, para producir un compuesto de la fórmula (Ia)



en donde W es O, y Ar_1, Ar_2, X, Y y Z son como se definen en la reivindicación 9

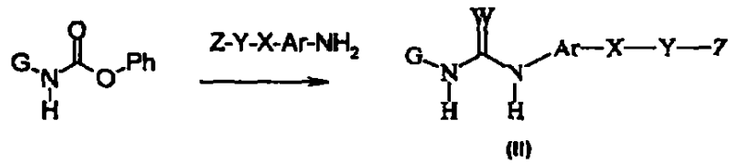
(40) Un método de preparar un compuesto de la fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 17, que comprende

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 compuesto de la fórmula (II)

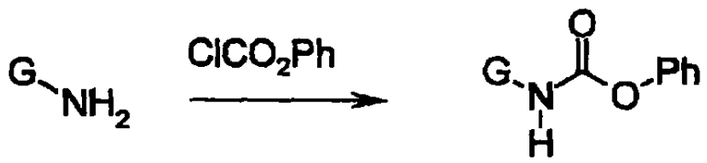


en donde W es O, y Ar_1, Ar_2, X, Y y Z son como se definen en la reivindicación 17

(41) Un método de preparar un compuesto de la fórmula

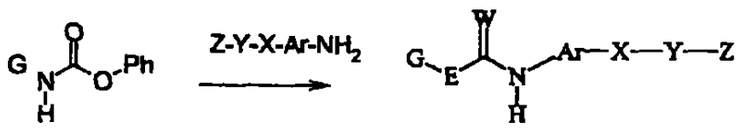
(III) de acuerdo con la reivindicación 25, que comprende

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 compuesto 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 25

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 SIGLO XXI
CARRERA 4ª Nº 72 35
BOGOTA D. C. 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

291-2

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 CERMAN 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 Bogota Colombia en obedecimiento a lo dispuesto en el paragrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio el primero como principal y los demas 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 reemplazara al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquel La misma regla se aplicara 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 declararan su intención de no ejercer la representacion mediante declaración autenticada por Notario Publico en Colombia o por Notario u otro Funcionario Publico o Consul de Colombia en el extranjero y si se tratare de impedimento con el certificado respectivo Si alguno de los nombrados faltare definitivamente el siguiente tomara su lugar Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal o de su primero o segundo suplentes en su caso podran ejercer la representacion en su orden uno u otros segun el caso asumiendola por el solo hecho de ejercerla cesando en ese momento el ejercicio de la representacion por el primero segundo o tercer suplente en su caso

Ademas 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 jurisdiccion 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 invencion modelos de utilidad y diseños industriales el registro de marcas de fabrica colectivas defensivas de servicio lemas comerciales nombres comerciales enseñas variedades vegetales y denominaciones de origen su renovacion traspaso cambio de nombre o domicilio cancelacion voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos b) Las acciones de competencia desleal protección del consumidor oposiciones u observaciones cancelacion administrativa y judicial nulidad medidas cautelares concesion de licencias la tutela la proteccion 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 resign and ratify acts done by representatives without a 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 M. JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 FEB 2000
PABLO MENDEZ B
NOTARIO

© CAVELIER ABOGADOS

9/27

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los 29 dias del mes de AGOSTO de 19 96

ante mi Notario Publico de Connecticut, EE UU

comparecio(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 Publico — 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

Notario Publico — Notary Public

Mary-Ellen M Devlin
My Commission Expires 10/31/2000

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy 29 de Agosto de 19 96

compareció(eron) ante mi
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/Compañia legalmente constituida 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 estan comprendidos dentro del objeto social de la mencionada Sociedad/Compañia

2 4 Que el(los) Sr (Sres) DR ROBERT P RAYMOND

esta(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE DE SAN AFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE FOTOCOPIA QUE ANTECEDE ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 FEB 2000
PABLO MEN... NOTARIO

Ciudad Ridgefield

Estado Connecticut, EE UU

Hoy 29 Agosto de 19 96

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen.

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 Publico — Notary Public

MARY ELLEN M DEVLIN
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION EXPIRES OCT 31 2000

* Documents must be identified with date and origin

STATE OF CONNECTICUT
COUNTY OF FAIRFIELD } ss RIDGEFIELD

29th 292

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 o 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 INTE BETE OFICIAL
INGLES ITALIANO ESPAÑOL
RES No 158 L. JUSTICIA

Barbara Serfilippi
Town Clerk

ADKINS FORM 223

(0404/07/T/Pev 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

96912
ANA MARIA SALVETTI
TRADUCTORA E INTE BETE OFICIAL
INGLES ITALIANO ESPAÑOL
RES No 158 L. JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

14 FEB 2000

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO

292
293

CONSULADO DE COLOMBIA

535 Boylston Street 11th Floor Boston, MA 02116 Tel (617)536-6222 Fax (617)536-9372

No 1156

El suscrito Consul 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 compañia **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 allí expresados

La presente certificacion se expide en cumplimiento del articulo 480 del Código de Comercio

El Consul no asume responsabilidad por el contenido del documento

Esta certificacion se expide en Boston a los 13 dias del mes de Septiembrede 1996

Pagado Impuesto de Timbre US$56 oo

LUIS FERNANDO LEMAITRE
VICECONSUL

96912

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

14 FEB 2000

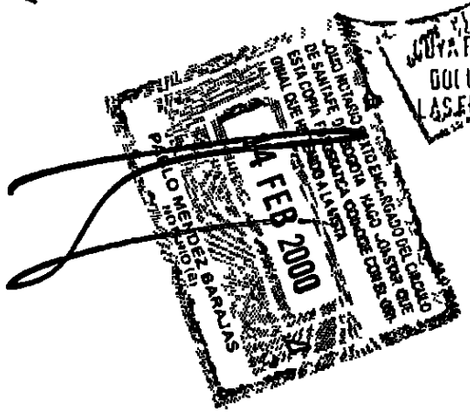
PABLO MENDEZ RANGEL
NOTARIO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1946 SET 25 A 11 45

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1946 SET 25 A 11 45

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C

207
294

CERTIFICACION NOTARIAL Y AUTENTICACION CONSULAR

1 Es necesaria la legalización con certificado notarial El Notario Publico debe certificar

1 1 Que la compañía está legalmente constituida y actualmente existente

1 2 Su domicilio

1 3 Que el proposito del poder está incluído en el objeto social de la compañía

1 4 Que el poderdante esta autorizado para dar el poder en nombre de la compañía

2 Los documentos que hay que mostrarle al Notario Publico 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 articulos de constitucion con fecha y lugar de otorgamiento, y

2 2 Para el punto 1 4 sugerimos mencionar la resolucion de la Junta Directiva o los estatutos segun los cuales la persona que otorga el poder esta autorizada para ello

3 Enseguida el Señor Consul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Publico

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 activites 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 Segun el articulo 259 del C de P C el Señor Consul debe autenticar la ultima precedente autenticacion



294
295

TRADUCCION OFICIAL No 96912 de un documento escrito en ingles, el cual para su identificacion se sella con el sello del Traductor al mismo tiempo que la presente Esta Traduccion ha sido preparada por Ana Maria Salvetti, Traductora Oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobada por el Ministerio de Justicia colombiano mediante Resolucion No 158 de 1991

(Se traducen sellos y legalizaciones que aparecen a continuacion de un poder escrito en ingles y español, otorgado por la sociedad **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC** , a favor de German 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 ingles y español) CERTIFICACION NOTARIAL (INDIVIDUO) referente a la firma que antecede (Firmado), Marry-Ellen M Devlin, Notario Publico Mi comision expira el 31 de octubre del 2000 Sello seco del Notario

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD) referente a la existencia y representacion de la sociedad mencionada (Firmado), Mary-Ellen M Devlin, Notario Publico Mi comision expira el 31 de octubre del 2000 Sello seco del Notario

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO
MANIFIESTO QUE ESTA COPIA CONCUERDA CON LA
ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORI
GINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 FEB 2000
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

ESTADO DE CONNECTICUT

CONDADO DE FAIRFIELD, ss RIDGEFIELD

Yo, Barbara Serfilippi, Escribano de la Poblacion de

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 Publico (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 ademas, que creo que la firma que aparece en el certificado de reconocimiento es autentica

En Testimonio de lo Cual, he firmado y estampado del sello del Esado y Poblacion 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 guardian 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 poblacion de RIDGEFIELD en el Condado de FAIRFIELD en dicho Estado, para el periodo que va del 1o de enero de 1996 al 5 de enero de 1998 y que sus actos oficiales en calidad de tal merecen completa fe y credito 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,

4 FEB 2000

EE UU

(en español) **Certificacion 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, Consul Sello consular en tinta **Certificacion No 213241** del 24 de septiembre de 1996 de la firma que antecede por el Ministerio de Relaciones Exteriores (Firmado), Jefe Legalizaciones

---

Es traduccion fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontacion y a la cual me remito

Santa fe de Bogota, 30 de septiembre de 1996

COLO-7612-801-005-5

ams/~~59~~-60

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DOCUMENTO EXENTO DE PAGO POR LAS FUNCIONES NOTARIALES
263981

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE
~~C C~~
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (LLA) EN ESTA NOTARIA
30 SET. 1996
SANTAFE DE BOGOTA

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
1996 SET 30 12
LEGALIZACION
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO De SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 FEB 2000
PABLO VENDI Z BARAJAS
NOTARIO (E)

297
296

CAVELIER
ABOGADOS

TELEFAX (57) (1) 2358850
CABLES CAVELEYES
TELEX 45479

EDIFICIO SISKI
CARRERA 41 No 72 35
BOGOTA 8 COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL CAVE
TELEFONO (57) (1) 2120100

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 sustitucion conforme al articulo 66 del Codigo 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 Bogota

Acepto

EMILIO FERRERO
T P A Nº 31 929
C C No 438 019 de Usaquen



2e-780-2

Nota
los folios
299 a 306 Tarjeta archivo temático
298 Tarjeta archivo propietarios
fueron retirados para archivar

ORG Junio 19, 2000

NOTARIA ... DE BOGOTA

... 06 SET 199...

... 478019
... 287794
77802 77794

... 14 FEB 2000

... PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO ...

REPUBLICA DE COLOMBIA

299 307

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACION SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

(21) **No.SOLICITUD**

(22) **FECHA DE PRESENTACIÓN**

(30) **PRIORIDAD** SI

(31) **No.DE SOLICITUD** 60/124 148 60/165 867

(32) **FECHA DE PRESENTACIÓN** 12 III 1999 16 XI 1999

(33) **PAÍS** US

(51) **INT CL.** C07D 259/000

(71) **SOLICITANTE**

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC

(72) **INVENTOR(ES)**

1 Rajashekhar BETAGERI
2 Steffen BREITFELDER
3- Pier Francesco CIRILLO
4 Thomas GILMORE

(74) **APODERADO**

EMILIO FERRERO

(54) **TÍTULO**

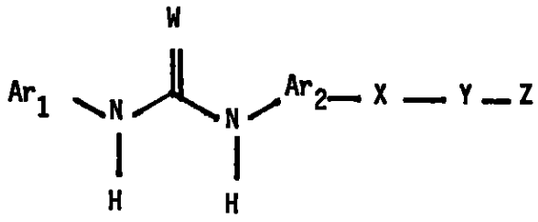
COMPUESTOS UTILES COMO ANTIINFLAMATORIOS

(57) **RESUMEN**

(*) 5- Eugene Richard HICKEY 6- Thomas Jr IRRANE 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 SWINAME 15- Hidenori TAKAHASHI

REIVINDICACION

1 Un compuesto de la formula (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 mas de R_1 R_2 o R_3

Ar_2 es

fenilo naftilo quinolina isoquinolina tetrahidronaftilo tetrahidoquinolina 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 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 fenilo furano tiofeno pirrol imidazolilo pirdina pirimidina pirdinona dihidropirdinona maleimida dihidromaleimida pirendina 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 nitrilos mono- o di-(alquil C_{1-6}-$S(O)_m$ o halogenos

Y es

Un enlace o una cadena de carbono saturada o insaturada ramificada o no ramificada opcionalmente halogenada parcial o totalmente en donde uno o mas grupos metileno están opcionalmente reemplazados por O NH S(0 S(O)2 o S y en donde Y esta opcionalmente sustituido de manera independientemente con 0-2 grupos oxo y uno o más alquilos $C_{1\,4}$ ramificados o no ramificados que pueden estar sustituidos con uno o mas atomos de halógeno

Z es

fenilo pindina pirimidina piridazina imidazol furano tiofeno pirano que estan 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 halogeno alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}

Tetrahidropirano tetrahidrofurano 1 3-dioxolanona 1 3-dioxanona 1 4-dioxano morfolina tiomorfolina sulfóxido pipendina pipendinona piperazina tetrahidro- pirimidona ciclohexanona ciclohexanol sulfuro de pentametileno pentametileno-sulfoxido pentametileno-sulfona sulfuro de tetrametileno tetrametileno-sulfoxido tetrametileno-sulfona que están opcionalmente sustituidos con uno o 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 $C_{1\,3}$ alcoxi C_{1-3} amina secundanamente o terciana en donde el nitrogeno del amino esta unido covalentemente a grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} alcoxi C_{1-5}-alquilo pindinil-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 halogenos 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 esta opcionalmente sustituido con uno a dos halogenos alcoxis C_{1-6} hidroxis o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos

R_1 Es

alquilo C_{3-10} ramificado o no ramificado opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos fenilo naftilo o heterociclicos seleccionados del grupo que consiste en pindinilo pirimidinilo pirazinilo piridazinilo pirrolilo imidazolilo pirazolilo tienilo furilo isoxazolilo e isotiazolilo estando cada uno de tales fenilo naftilo o heterociclo seleccionado del grupo descrito aqui anteriormente en este parrafo 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 cicloalquilo C_{3-7} seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo ciclobutilo ciclopentanilo ciclohexanilo cicloheptanilo biciclopentanilo bicilohexanilo y bicicloheptanilo estndo cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} o un analogo 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

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 heterociclicos seleccionandose independientemente cada uno de tales grupos heterociclicos del grupo que consiste en pindinilo pirimidinilo pirazinilo piridazinilo pirrolilo imidazolilo pirazolilo tienilo furilo isoxazolilo e isotiazolilo y estando cada uno de tales grupos fenilo naftilo o heterociclicos sustituidos con 0 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno alquilo $C_{1\,6}$ ramificado o no ramificado que esta opcionalmente parcial o totalmente halogenado ciclopropilo ciclobutilo cilopentanilo 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$_{(C1-3)}$ aminocarbonilo

un cicloalquenilo C_{5-7} seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenilo ciclohexenilo ciclohexadienilo cicloheptenilo cicloheptanilo biciclohexenilo y biciclohepteniIo en donde el grupo cicloalquenilo de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3}
nitrilo o
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 halogeno metoxicarbonilo o fenilsulfonilo

R_3 es

un grupo fenilo naftilo o heterociclico seleccionado del grupo que consiste en pirdinilo pirimidinilo pirazinilo pirdazinilo pirrolilo imidazolilo pirazolilo tienilo furilo tetrahidrofurilo isoxazolilo isotiazolilo quinollinilo isoquinolinilo indolilo bencimidazolilo benzoruranilo benzoxazolilo benzisoxazolilo ebnzpirazolilo benzotiofuranilo cinolinilo pteridinilo ftalazinilo naftipirdinilo quinoxalinilo quinazolinilo purinilo e indazolilo en donde el grupo fenilo naftilo o heterociclico de este tipo está sustituido con uno a cinco grupos seleccionados del grupo que consiste en fenilo naftilo heterociclo seleccionado del grupo descrito aqui anteriormente en este parrafo alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado que esta opcionalmente parcial o totalmente halogenado ciclopropilo ciclobutilo ciclopentilo ciclohexilo cicloheptilo biciclopentilo biciclohexilo biciclohepttilo fenil-alquilo C_{1-5} naftil-alquilo C_{1-5} halogeno hidroxi nitrilo alquiloxi C_{1-3} que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado feniloxi naftiloxi heteranloxi en donde el resto heterociclico se selecciona del grupo descrito aqui 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 aqui anteriormente en este parrafo $NH_2C(O)$ 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 R_6-C(O) alquilo C_{1-5}- y R_7-alquil C1-5(R8)N carboxi-mono- o di-alquil (C1-5)amino
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 ciclopentenopindina ciclohexanopindina ciclopentanopinmidina ciclohexanopinmidina ciclopentanopirazina ciclohexanopirazina ciclopentanopindazina ciclohexanopindazina ciclopentanoquinolina ciclohexanoquinolina ciclopentanoisoquinolina ciclohexanoisoquinolina ciclopentanoindol ciclopentanobencimidazol ciclohexanobencimidazol ciclopentanobenzoxazol ciclohexanobenzoxazol ciclopentanoimidazol ciclohexanoimidazol ciclopentanotiofeno y ciclohexanotiofno en donde el anillo de arilo condensado o el anillo de heterociclilo condensado esta sustituido con 0 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en fenilo naftilo y heterociclilo seleccionado del grupo que consiste en pirdinilo pirimidinilo pirazinilo piridazinilo pirrolilo imidazolilo pirazolilo tienilo furilo isoxazolilo e isotiazolilo alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado que esta opcionalmente total o parciamanete halogenado halogeno nitrilo alcoxi C_{1-3} que esta opcionalmente parcial o totalmente halogenado feniloxi naftiloxi heterocicliloxi en donde el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito antes aqui en este parrafo nitro amino mono- o di alquil (C_{1-3}) amino fenilamino naftilamino heterociclilamino en donde el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito aqui 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 $C_{1-5}(R_{13})N$
cicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en ciclopentilo ciclohexilo cicloheptilo biciclopentilo biciclohexilo y biciclopentilo en donde el cicloalquilo está opcionalmente parcial o totalmente halogenado y esta opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3}
cicloalquenilo C_{5-7} seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenilo ciclohexenilo ciclohexadienilo cicloheptenilo cicloheptedienilo biciclohexenilo y biciclohepteniIo en donde el grupo cicloalquenilo de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3}

acetilo aroílo alcoxicarbonilalquilo o fenilsulfonilo o 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_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 o 2
W es O o S y
sus derivados farmacéuticamente aceptables

NOTA FAVOR NO PUBLICAR ANTES DE LOS 18 MESES A PARTIR DE LA FECHA DE PRESENTACION DE LA SOLICITUD

303 311

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion 00016936 00000000 Folios 311
Fecha (AMD) 2000-03-08 17 02 51
Tramite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 00 - 6,827
FECHA ENERO 28 DE 2000

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	960473	28/01/2000	23,493,500 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. _____

Folio 07612-801-0154

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador 334 12 21
Fax. 281 31 25
Santa Fe de Bogota D C Colombia

PC 304

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 00016936 00000000 Folios 311
Fecha (AMD) 2000-03-08 17 02 51
Tramite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

302

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCIÓN [ ] **MODELO DE UTILIDAD [ ]**

- Nombre e identificación del Solicitante [ ]
- Nombre e identificación del Inventor [ ]
- Título o nombre de la Invención [ ]
- Descripción [ ]
- Reivindicaciones [3]
- Resumen [2]
- Comprobante de Pago [3]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha _____

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

313

305

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-016936

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a)

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344, literal g) del art. 4 del Decreto 117/94)

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000)

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París, Concepto 5 de enero de 1999 S I C)

SI [ ] **NO [x]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, **en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses**, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior La omisión de esta formalidad implicará la perdida del derecho de prioridad

OTRAS OBSERVACIONES Debe presentar comprobante de pago por concepto de excedente de palabras, a partir de la 150, en el extracto para publicación (artículo primero de la Resolución 02 del 2000)

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud

SI [ ] **NO [x]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [ ] **NO [x]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente

Santafé de Bogotá, D C ,9 de marzo del 2000

EXAMINADOR JURIDICO Código 202002

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221 2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá D C Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO	796
EXPEDIENTE	00 016 936
IPC	A 61 K 31/17

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones

1 El título debe mencionar el tipo químico que caracteriza a los compuestos inventados Hacer la aclaración necesaria

2 Se reivindica un grupo muy amplio de compuestos porque si se hicieran todas las sustituciones reivindicadas, la combinación de todas ellas daría lugar a miles de compuestos, lo cual demuestra que el capítulo reivindicatorio no está definiendo el objeto de la solicitud de manera clara, ni precisa, ni concreta, ni concisa Debe definirse por lo menos la estructura química del nucleo que es nuevo y del cual se conoce tiene actividad y no mediante esquemas que podrían significar muchísimos compuestos heterocíclicos, sino mediante el nombre químico concreto de los compuestos de manera que se sepa realmente cuales son los compuestos inventados que se quieren proteger, como p ej en los folios 275 a 285 y 158 a 173 Se recomienda tener en cuenta aquellos compuestos concretos que realmente se han estudiado y se conoce que son activos como antiinflamatorios Hacer las precisiones del caso

3 La fórmula (Ia) de la reivindicación 9 es igual a la fórmula (I) de la reivindicación 1 Entonces, si las dos reivindicaciones hacen referencia a la misma estructura, no tiene sentido nombrarla de dos formas diferentes ni es necesario utilizar dos reivindicaciones para el mismo tipo de compuestos, así que las dos reivindicaciones pueden unificarse en una sola Hacer la aclaración necasaria

4 Las estructuras de las reivindicaciones 9, 17 y 25 tienen radicales con mayor número de significados que los radicales de la estructura de la reivindicación 1, de manera que es más extenso lo contenido en las reivindicaciones 17 y 25 que lo contenido en la reivindicación 1 Lo correcto sería que las reivindicaciones 17 y 25 fueran restricciones de la reivindicación 1 que debería ser la más general Además, puesto que la estructura central es igual en todos los casos, no es necesario que haya reivindicaciones independientes Hacer las correcciones que sean necesarias

5 Dentro de la descripción debe aclararse cuáles son los compuestos que han demostrado ser activos y cuáles son las ventajas que tienen sobre compuestos conocidos

6 Debe adjuntarse el extracto para publicación con el resumen de lo más característico de los compuestos inventados

7 Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático

8 Adjuntar también la tarjeta del archivo temático con el debido resumen

9 Y adjuntar la tarjeta del archivo de propietarios debidamente diligenciada

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D C Junio 19, 2000

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221 2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá D C Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

308

EXPEDIENTE 00-016936

AUTO 0664

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO Reconocer personería al doctor Emilio Ferrero, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder confendo

ARTICULO SEGUNDO Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días habiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma

ARTICULO TERCERO Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D C , a los 25 JUL 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D C , 27 JUL 2000 notificado por anotacion en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA