

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-536845

(P2004-536845A)

(43) 公表日 平成16年12月9日(2004.12.9)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4155	A 6 1 K 31/4155	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/4439	A 6 1 K 31/4439	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/5377	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/541	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 P 1/18	A 6 1 P 1/18	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 194 頁) 最終頁に続く		

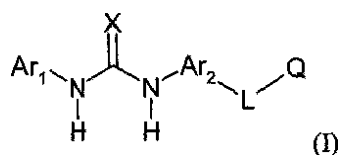
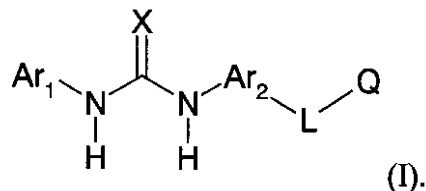
(21) 出願番号	特願2003-511806 (P2003-511806)	(71) 出願人	500091335
(86) (22) 出願日	平成14年7月1日 (2002.7.1)		ペーリンガー インゲルハイム ファーマ
(85) 翻訳文提出日	平成16年1月9日 (2004.1.9)		シューティカルズ インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/020649		アメリカ合衆国 コネチカット州 O 6 8
(87) 国際公開番号	W02003/005999		7 7 リッジフィールド リッジバリー
(87) 国際公開日	平成15年1月23日 (2003.1.23)		ロード 9 0 0
(31) 優先権主張番号	60/304, 511	(74) 代理人	100082005
(32) 優先日	平成13年7月11日 (2001.7.11)		弁理士 熊倉 禎男
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100084009
			弁理士 小川 信夫
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 サイトカイン媒介疾患の治療方法

(57) 【要約】

【解決手段】 式(I)

【化 1】



(式中、Ar₁、Ar₂、L、Q及びXは本明細書に記載のとおりである)

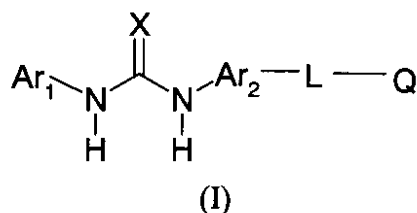
の新規芳香族複素環化合物を使用する或る種のサイトカイン媒介疾患又は症状の治療方法が開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

煙の吸入により生じた肺の急性炎症及び慢性炎症、子宮内膜症、ベーチェット病、ブドウ膜炎、強直性脊椎炎、脾臓炎、癌、経皮経腔冠状血管形成、アルツハイマー病、外傷性関節炎、敗血症、慢性閉塞性肺疾患及び鬱血性心不全から選ばれた疾患又は症状の治療方法であって、前記方法がこのような治療を要する患者に治療有効量の式(I)：

【化 1】



10

の化合物又はその生理学上許される酸もしくは塩を投与することを特徴とする前記治療方法。

〔式中、

Ar₁はピロール、ピロリジン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、フラン及びチオフェンからなる群から選ばれた複素環基であり、Ar₁は一つ以上のR₁、R₂又はR₃により置換されていてもよく、

20

Ar₂はフェニル、ナフチル、キノリン、イソキノリン、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラン、インダニル、インデニル又はインドールであり、夫々が必要により1～3個のR₂基で置換されていてもよく、

LはC₁₋₁₀飽和又は不飽和、分岐又は非分岐炭素鎖であり、

(一つ以上のメチレン基が必要により独立にO、N又はSにより置換されていてもよく、また前記結合基は必要により0-2個のオキソ基及び1個以上のC₁₋₄分岐又は非分岐アルキル(これは1個以上のハロゲン原子により置換されていてもよい)で置換されていてもよい)、

Qは

30

a) フェニル、ナフチル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、フラン、チオフェン、ピラン、ナフチリジン、オキサゾ〔4,5-b〕ピリジン及びイミダゾ〔4,5-b〕ピリジン(これらは必要によりハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、モノ-又はジ-(C₁₋₃アルキル)アミノ、C₁₋₆アルキル-S(O)_m及びフェニルアミノ(そのフェニル環は必要によりハロゲン、C₁₋₆アルキル及びC₁₋₆アルコキシからなる1～2個の基で置換されていてもよい)からなる群から選ばれた1～3個の基で置換されていてもよい)、

b) テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、1,3-ジオキサノン、1,3-ジオキサノン、1,4-ジオキサン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンスルホキシド、チオモルホリンスルホン、ピペリジン、ピペリジノン、テトラヒドロピリミドン、シクロヘキサノン、シクロヘキサノール、ペンタメチレンスルフィド、ペンタメチレンスルホキシド、ペンタメチレンスルホン、テトラメチレンスルフィド、テトラメチレンスルホキシド及びテトラメチレンスルホン(これらは必要によりC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、モノ-又はジ-(C₁₋₃アルキル)アミノ-C₁₋₃アルキル、フェニルアミノ-C₁₋₃アルキル及びC₁₋₃アルコキシ-C₁₋₃アルキルからなる群から選ばれた1～3個の基で置換されていてもよい)、

40

c) C₁₋₆アルコキシ、二級又は三級アミン(そのアミノ窒素はC₁₋₃アルキル及びC₁₋₅アルコキシアルキルからなる群から選ばれた基に共有結合されている)及びフェニル(そのフェニル環は必要によりハロゲン、C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ又はモノ-もしくはジ-(C₁₋₃アルキル)アミノからなる群から選ばれた1～2個の基で置換されていてもよい)、C₁₋₆

50

アルキル-S(0)_r、フェニル-S(0)_t (そのフェニル環は必要によりハロゲン、C₁₋₆ アルコキシ、ヒドロキシ又はモノ-もしくはジ-(C₁₋₃ アルキル)アミノからなる群から選ばれた 1 ~ 2 個の基で置換されていてもよい)

からなる群から選ばれ、

R₁ は

a) C₃₋₁₀ 分岐又は非分岐アルキル (これは必要により部分又は完全ハロゲン化されていてもよく、また必要により 1 ~ 3 個のフェニル、ナフチル又は複素環基 (ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソオキサゾリル及びイソチアゾリルからなる群から選ばれる) で置換されていてもよく、夫々のこのようなフェニル、ナフチル又は前記の群から選ばれた複素環はハロゲン、C₁₋₆ 分岐又は非分岐アルキル (これは必要により部分又は完全ハロゲン化されていてもよい)、C₃₋₈ シクロアルキル、C₅₋₈ シクロアルケニル、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₃ アルキルオキシ (これは必要により部分又は完全ハロゲン化されていてもよい)、NH₂C(0) 及びジ(C₁₋₃) アルキルアミノカルボニルからなる群から選ばれた 0 ~ 5 個の基で置換されている)、

b) シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサニル及びビシクロヘプタニルからなる群から選ばれた C₃₋₇ シクロアルキル (これは必要により部分又は完全ハロゲン化されていてもよく、また必要により 1 ~ 3 個の C₁₋₃ アルキル基で置換されていてもよい)、又はこのようなシクロアルキル基の類似体 (1 ~ 3 個の環メチレン基が独立に O、S、CHOH、>C=O、>C=S 及び NH から選ばれた基により置換されている)、

c) C₃₋₁₀ 分岐アルケニル (これは必要により部分又は完全ハロゲン化されていてもよく、また必要により 1 ~ 3 個の C₁₋₆ 分岐又は非分岐アルキル、フェニル、ナフチル又は複素環基で置換されていてもよく、夫々のこのような複素環基は独立にピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソオキサゾリル及びイソチアゾリルからなる群から選ばれ、また夫々のこのようなフェニル、ナフチル又は複素環基はハロゲン、C₁₋₆ 分岐又は非分岐アルキル (これは必要により部分又は完全ハロゲン化されていてもよい)、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサニル及びビシクロヘプタニル、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₃ アルキルオキシ (これは必要により部分又は完全ハロゲン化されていてもよい)、NH₂C(0)、モノ-又はジ(C₁₋₃) アルキルアミノカルボニルから選ばれた 0 ~ 5 個の基で置換されている)、

d) シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、ビシクロヘキセニル及びビシクロヘプテニルからなる群から選ばれた C₅₋₇ シクロアルケニル (このようなシクロアルケニル基は必要により 1 ~ 3 個の C₁₋₃ アルキル基で置換されていてもよい)、

e) シアノ、及び

f) メトキシカルボニル、エトキシカルボニル及びプロポキシカルボニル

からなる群から選ばれ、

R₂ は C₁₋₆ 分岐又は非分岐アルキル (これは必要により部分又は完全ハロゲン化されていてもよい)、アセチル、アロイル、C₁₋₄ 分岐又は非分岐アルコキシ (これは必要により部分又は完全ハロゲン化されていてもよい)、ハロゲン、メトキシカルボニル及びフェニルスルホニルからなる群から選ばれ、

R₃ は

a) フェニル基、ナフチル基又は複素環基 (ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチオフラニル、シノリニル、プテリンジニル、フタラジニル、ナフチピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、プリニル及びインダゾリルからなる

10

20

30

40

50

群から選ばれる) (このようなフェニル基、ナフチル基又は複素環基は必要により C_{1-6} 分岐又は非分岐アルキル、フェニル、ナフチル、上記群から選ばれた複素環、 C_{1-6} 分岐又は非分岐アルキル (これは必要により部分又は完全ハロゲン化されていてもよい)、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビスシクロペンタニル、ビスシクロヘキサニル、ビスシクロヘプタニル、フェニル C_{1-5} アルキル、ナフチル C_{1-5} アルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-3} アルキルオキシ (これは必要により部分又は完全ハロゲン化されていてもよい)、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ヘテロアリールオキシ (その複素環部分は上記群から選ばれる)、ニトロ、アミノ、モノ-又はジ- (C_{1-3}) アルキルアミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、複素環アミノ (その複素環部分は上記群から選ばれる)、 $NH_2C(O)$ 、モノ-又はジ- (C_{1-3}) アルキルアミノカルボニル、 C_{1-5} アルキル- $C(O)$ - C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-5} アルキル、モノ-又はジ- (C_{1-3}) アルキルアミノ- C_{1-5} アルキル、アミノ- $S(O)_2$ 、ジ- (C_{1-3}) アルキルアミノ- $S(O)_2$ 、 R_4 - C_{1-5} アルキル、 R_5 - C_{1-5} アルコキシ、 R_6 - $C(O)$ - C_{1-5} アルキル及び R_7 - C_{1-5} アルキル (R_8)N からなる群から選ばれた 1 ~ 5 個の基で置換されていてもよい)、

b) 縮合アリール (ベンゾシクロブタニル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ベンゾシクロヘプタニル及びベンゾシクロヘプテニルからなる群から選ばれる)、又は縮合複素環 (シクロペンテノピリジン、シクロヘキサノピリジン、シクロペンタノピリミジン、シクロヘキサノピリミジン、シクロペンタノピラジン、シクロヘキサノピラジン、シクロペンタノピリダジン、シクロヘキサノピリダジン、シクロペンタノキノリン、シクロヘキサノキノリン、シクロペンタノイソキノリン、シクロヘキサノイソキノリン、シクロペンタノインドール、シクロヘキサノインドール、シクロペンタノベンゾイミダゾール、シクロヘキサノベンゾイミダゾール、シクロペンタノベンゾオキサゾール、シクロヘキサノベンゾオキサゾール、シクロペンタノイミダゾール、シクロヘキサノイミダゾール、シクロペンタノチオフエン及びシクロヘキサノチオフエンからなる群から選ばれる) (その縮合アリール又は縮合複素環は独立にフェニル、ナフチル及び複素環 (ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソオキサゾリル、及びイソチアゾリル) からなる群から選ばれる)、 C_{1-6} 分岐又は非分岐アルキル (これは必要により部分又は完全ハロゲン化されていてもよい)、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキルオキシ (これは必要により部分又は完全ハロゲン化されていてもよい)、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、複素環オキシ (その複素環部分は上記群から選ばれる)、ニトロ、アミノ、モノ-又はジ- (C_{1-3}) アルキルアミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、複素環アミノ (その複素環部分は上記群から選ばれる)、 $NH_2C(O)$ 、モノ-又はジ- (C_{1-3}) アルキルアミノカルボニル、 C_{1-4} アルキル- $OC(O)$ 、 C_{1-5} アルキル- $C(O)$ - C_{1-4} 分岐又は非分岐アルキル、アミノ- C_{1-5} アルキル、モノ-又はジ- (C_{1-3}) アルキルアミノ- C_{1-5} アルキル、 R_9 - C_{1-5} アルキル、 R_{10} - C_{1-5} アルコキシ、 R_{11} - $C(O)$ - C_{1-5} アルキル及び R_{12} - C_{1-5} アルキル (R_{13})N から選ばれた 0 ~ 3 個の基で置換されている)、

c) シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビスシクロペンタニル、ビスシクロヘキサニル及びビスシクロヘプタニルからなる群から選ばれたシクロアルキル (そのシクロアルキルは必要により部分又は全部ハロゲン化されていてもよく、また必要により 1 ~ 3 個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい)、

d) シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、ビスシクロヘキセニル及びビスシクロヘプテニルからなる群から選ばれた C_{5-7} シクロアルケニル (このようなシクロアルケニル基は必要により 1 ~ 3 個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい)、及び

e) アセチル、アロイル、アルコキシカルボニルアルキル又はフェニルスルホニル、

f) C_{1-6} 分岐又は非分岐アルキル (これは必要により部分又は完全ハロゲン化されていてもよい)

からなる群から選ばれ、又は

R_1 及び R_2 は一緒にされて必要により縮合フェニル又はピリジニル環を形成してもよく、

10

20

30

40

50

夫々の R_8 、 R_{13} は独立に水素及び C_{1-4} 分岐又は非分岐アルキル（これは必要により部分又は完全ハロゲン化されていてもよい）からなる群から選ばれ、

夫々の R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 及び R_{12} は独立にモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、イミダゾール及びテトラゾールからなる群から選ばれ、

$m = 0$ 、 1 、 2 、

$r = 0$ 、 1 、 2 、

$t = 0$ 、 1 、 2 、かつ

$X = O$ 又は S]

【請求項2】

Ar_2 がナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル又はインデニルである、請求項1記載の方法。

10

【請求項3】

Ar_2 がナフチルである、請求項2記載の方法。

【請求項4】

Ar_1 がチオフェン又はピラゾールであり、

Ar_2 が1-ナフチルであり、

L が C_{1-6} 飽和又は不飽和、分岐又は非分岐炭素鎖

（1個以上のメチレン基が必要により独立に O 、 N 又は S により置換されていてもよく、また前記結合基が必要により0-2個のオキソ基及び1個以上の C_{1-4} 分岐又は非分岐アルキル（これは1個以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）で置換されていてもよい）

20

であり、

R_1 が C_{3-10} 分岐又は非分岐アルキル、シクロプロピル及びシクロヘキシル（これらは必要により部分又は完全ハロゲン化されていてもよく、また必要により1～3個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい）からなる群から選ばれ、

R_3 が C_{1-4} 分岐又は非分岐アルキル、シクロプロピル、シクロペンチル、フェニル、ピリジニル（夫々が必要により請求項1記載のように置換されていてもよい）及びアルコキシカルボニルアルキルからなる群から選ばれる、請求項3記載の方法。

【請求項5】

Ar_1 がピラゾールである、請求項4記載の方法。

30

【請求項6】

L が C_{1-5} 飽和炭素鎖

（1個以上のメチレン基が必要により独立に O 、 N 又は S により置換されていてもよく、また前記結合基が必要により0-2個のオキソ基及び1個以上の C_{1-4} 分岐又は非分岐アルキル（これは1個以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）で置換されていてもよい）

であり、かつ

X が O である、請求項5記載の方法。

【請求項7】

L がプロポキシ、エトキシ又はメトキシ（夫々が必要により0-2個のオキソ基及び1個以上の C_{1-4} 分岐又は非分岐アルキル（これは1個以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）で置換されていてもよい）である、請求項6記載の方法。

40

【請求項8】

L が必要により0-2個のオキソ基及び1個以上の C_{1-4} 分岐又は非分岐アルキル（これは1個以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）で置換されていてもよいエトキシである、請求項7記載の方法。

【請求項9】

L がメチル又はプロピル（夫々が必要により0-2個のオキソ基及び1個以上の C_{1-4} 分岐又は非分岐アルキル（これは1個以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）で置換されていてもよい）である、請求項6記載の方法。

50

【請求項 10】

L が必要により 0-2 個のオキソ基及び 1 個以上の C_{1-4} 分岐又は非分岐アルキル（これは 1 個以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）で置換されていてもよい C_{3-5} アセチレンである、請求項 6 記載の方法。

【請求項 11】

L が必要により 0-2 個のオキソ基及び 1 個以上の C_{1-4} 分岐又は非分岐アルキル（これは 1 個以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）で置換されていてもよいメチルアミノである、請求項 6 記載の方法。

【請求項 12】

化合物が

10

1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、

1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-(シス-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、

1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-(トランス-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、

1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-(2-(メトキシメチル)モルホリン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、

1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-モルホリン-4-イル)-2-オキソエトキシ〕ナフタレン-1-イル〕-尿素、

20

1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-モルホリン-4-イル)-2-メチルエトキシ〕ナフタレン-1-イル〕-尿素、

1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-モルホリン-4-イル)-1-メチルエトキシ〕ナフタレン-1-イル〕-尿素、

1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-チオモルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、

1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-(1-オキソチオモルホリン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、

1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-3-メチルナフタレン-1-イル〕-尿素、

30

1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-モルホリン-4-イル-カルボニルオキソ)エトキシ〕ナフタレン-1-イル〕-尿素、

1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-(テトラヒドロピラン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、

1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-(1-オキソ-テトラヒドロチオフェン-3-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、

1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)ナフタレン-1-イル〕-尿素、

1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(モルホリン-4-イル-メチル)ナフタレン-1-イル〕-尿素、

40

1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-ピリジン-4-イル-エチル)ナフタレン-1-イル〕-尿素、

1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(3-(モルホリン-4-イル)プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル〕-尿素、

1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(3-(テトラヒドロピラン-2-イル-オキシ)プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル〕-尿素、

1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(3-(テトラヒドロピラン-2-イル-オキシ)ブチン-1-イル)ナフタレン-1-イル〕-尿素、

1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル〕-尿素、

50

- 1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(3-(2-メトキシメチル
 モルホリン-4-イル)プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
- 1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(ピリジン-4-イル-メト
 キシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
- 1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-ピリジン-4-イル-エ
 トキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
- 1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(3-ピリジン-4-イル-プ
 ロボキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
- 1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-イル-1-イル-エトキ
 シ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
- 1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-(3,4-ジメトキシフェ
 ニル)-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
- 1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(ピリジン-4-イル-メチ
 ルアミノ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
- 1-〔5-イソ-プロピル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-モルホリン-4-イル
 -エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
- 1-〔5-シクロヘキシル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-モルホリン-4-イ
 ル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
- 1-〔5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-モル
 ホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
- 1-〔5-(1-メチルシクロプロプ-1-イル)-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-
 モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
- 1-〔5-(1-メチルシクロヘキサ-1-イル)-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-
 モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
- 1-〔5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-モルホリン-4-イル-エ
 トキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
- 1-〔5-tert-ブチル-2-(4-クロロフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-モルホリ
 ン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
- 1-〔5-tert-ブチル-2-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-モルホリン-4-イル-エ
 トキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
- 1-〔5-tert-ブチル-2-(4-メチル-3-カルバミルフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4
 -(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
- 1-〔5-tert-ブチル-2-(4-メチル-3-(モルホリン-4-イル)メチルフェニル)-2H-ピラゾール
 -3-イル〕-3-〔4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
- 1-〔5-tert-ブチル-2-(4-メチル-3-ジメチルアミノメチルフェニル)-2H-ピラゾール-3-イ
 ル〕-3-〔4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
- 1-〔5-tert-ブチル-2-(3-ジメチルアミノメチルフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔
 4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
- 1-〔5-tert-ブチル-2-(2-クロロピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-モ
 ルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
- 1-〔5-tert-ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-モ
 ルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
- 1-〔5-tert-ブチル-2-(2-メトキシピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-
 モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
- 1-〔5-tert-ブチル-2-(ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-モルホリン
 -4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
- 1-〔5-tert-ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-ピ
 リジン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
- 1-〔5-tert-ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-(
 トランス-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素及び

10

20

30

40

50

1-〔5-tert-ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(3-モルホリン-4-イル-プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル〕-尿素又はこれらの生理学上許される酸もしくは塩から選ばれる、請求項 1 記載の方法。

【請求項 1 3】

化合物が

1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
 1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-(1-オキソチオモルホリン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
 1-〔5-tert-ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-ピ
 リジン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
 1-〔5-tert-ブチル-2-(2-メトキシピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-
 モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素及び
 1-〔5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-モルホリン-4-イル-エ
 トキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素又は
 これらの生理学上許される酸もしくは塩からなる群から選ばれる、請求項 1 2 記載の方法

【請求項 1 4】

化合物が

1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-モルホリン-4-イル-
 エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素又はその生理学上許される酸もしくは塩である、請
 求項 1 3 記載の方法。

【請求項 1 5】

疾患が経皮経冠状血管形成、アルツハイマー病、外傷性関節炎、敗血症、慢性閉塞性肺疾患及び鬱血性心不全から選ばれる、請求項 1、1 2、1 3 又は 1 4 記載の方法。

【請求項 1 6】

疾患がアルツハイマー病、敗血症、慢性閉塞性肺疾患及び鬱血性心不全から選ばれる、請求項 1 5 記載の方法。

【請求項 1 7】

疾患が慢性閉塞性肺疾患及び鬱血性心不全から選ばれる、請求項 1 6 記載の方法。

【請求項 1 8】

疾患が煙の吸入により生じた肺の急性炎症及び慢性炎症、子宮内膜症、ベーチェット病、ブドウ膜炎、強直性脊椎炎、膵臓炎及び癌から選ばれる、請求項 1、1 2、1 3 又は 1 4 記載の方法。

【請求項 1 9】

疾患が癌であり、その治療が遺伝子毒性療法と連係して行なわれる、請求項 1 8 記載の方法。

【請求項 2 0】

煙の吸入により生じた肺の急性炎症及び慢性炎症、子宮内膜症、ベーチェット病、ブドウ膜炎、強直性脊椎炎、膵臓炎及び癌から選ばれた疾患又は症状の治療方法であって、前記方法がこのような治療を要する患者に治療有効量の

1-〔5-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
 1-〔5-tert-ブチル-2-(3-ヒドロキシ-4-メチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
 1-〔5-tert-ブチル-2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
 1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-{4-〔2-(3-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ〕ナフタレン-1-イル}-尿素、
 1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-{4-〔2-(4-オキソ-モルホリ

ン-4-イル)-エトキシ}-ナフタレン-1-イル}-尿素、
 1-〔5-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
 1-〔5-tert-ブチル-2-(1-オキシ-6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
 1-〔5-tert-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-〔2-(4-オキシ-モルホリン-4-イル)-エトキシ〕-ナフタレン-1-イル〕-尿素、
 1-〔5-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
 1-〔5-tert-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-ヒドロキシ-2-ピリジン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
 1-〔5-tert-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-〔2-(1-オキシ-ピリジン-4-イル)-エトキシ〕ナフタレン-1-イル〕-尿素、
 1-〔5-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-〔2-(1-オキシ-チオモルホリン-4-イル)-エトキシ〕ナフタレン-1-イル〕-尿素、
 1-〔5-tert-ブチル-2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-〔2-(1-オキシ-チオモルホリン-4-イル)-エトキシ〕-ナフタレン-1-イル〕-尿素、
 1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-〔2-(1,3-ジオキシ-チオモルホリン-4-イル)-エトキシ〕-ナフタレン-1-イル〕-尿素、
 1-〔5-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
 1-〔5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-〔2-(4-オキシ-モルホリン-4-イル)-エトキシ〕-ナフタレン-1-イル〕-尿素、
 1-〔5-tert-ブチル-2-(2-ヒドロキシ-4-メチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
 4-(3-tert-ブチル-5-〔3-〔4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル〕-ウレイド)-ピラゾール-1-イル)-安息香酸、
 1-〔5-(1,1-ジメチル-2-オキシ-エチル)-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素、
 2-メチル-2-(5-〔3-〔4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-ウレイド〕-1-p-トリル-1H-ピラゾール-3-イル)-プロピオン酸、
 1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-〔4-(2-モルホリン-4-イル-2-オキシ-エトキシ)-ナフタレン-1-イル〕-尿素及び
 1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-〔4-〔2-(1-オキシ-1⁴-チオモルホリン-4-イル)-エトキシ〕-ナフタレン-1-イル〕-尿素又は
 これらの生理学上許される酸もしくは塩から選ばれた化合物を投与することを特徴とする前記治療方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

40

この出願は2001年11月7日に出願された米国仮特許出願第60/304,511号の優先権を主張する。

本発明はPCT公開WO 00/43384に開示された芳香族複素環化合物を使用するサイトカイン媒介疾患であると指示された煙の吸入により生じた肺の急性炎症及び慢性炎症、子宮内膜症、ベーチェット病、ブドウ膜炎、強直性脊椎炎、脾臓炎、癌、経皮経腔冠状血管形成、アルツハイマー病、外傷性関節炎、敗血症、慢性閉塞性肺疾患及び鬱血性心不全の治療方法に関する。

【背景技術】

【0002】

50

WO 00/43384には、或る種のサイトカイン媒介疾患を治療するのに有益な芳香族複素環化

合物が記載されている。腫瘍壊死因子(TNF)及びインターロイキン-1(IL-1)は前炎症性サイトカインと集約して称される重要な生物学的実体である。これらは、幾つかのその他の関連分子とともに、感染性物質の免疫学的認識と関連する炎症応答を媒介する。炎症応答は病原感染を制限し、防除するのに重要な役割を果たす。

前炎症性サイトカインの上昇レベルはまた幾つかの自己免疫の疾患、例えば、トキシックショック症候群、慢性関節リウマチ、骨関節炎、糖尿病及び炎症性腸疾患と関連する(Dinarelli, C.A.ら, 1984, Rev. Infect. Disease 6:51)。これらの疾患では、炎症の慢性上昇が観察される病態生理学の多くを悪化し、又は生じる。例えば、リウマチ様滑膜組織が軟骨及び骨の分解をもたらす炎症性細胞で侵食されるようになる(Koch, A.E.ら, 1995, J. Invest. Med. 43:28-38)。研究はサイトカインにより媒介された炎症変化が経皮経腔冠血管形成(PTCA)後の再狭窄の病因に関係し得ると示唆している(Tashiro, H.ら, 2001 Mar, Coron Artery Dis 12(2):107-13)。これらの疾患における潜在的薬物介入に重要かつ認められた治療アプローチは前炎症性サイトカイン、例えばTNF(その分泌された細胞を含まない形態でTNFとも称される)及びIL-1の減少である。幾つかの抗サイトカイン療法が現在臨床試験中である。効力が幾つかの自己免疫疾患でTNFに対し誘導されるモノクローナル抗体で実証されていた(Heath, P., "CDP571: 操作されたヒトIgG4抗TNF抗体" サイトカインアンタゴニストに関するIBC会議、フィラデルフィア、PA、1997年4月24-5日)。これらは慢性関節リウマチ、クローン病及び潰瘍性大腸炎の治療を含む(Rankin, E.C.C.ら, 1997, British J. Rheum. 35:334-342及びStack, W.A.ら, 1997, Lancet 349:521-524)。そのモノクローナル抗体は可溶性TNF及び膜結合TNFの両方に結合することにより機能すると考えられる。

10

20

【0003】

TNFと相互作用する可溶性TNF受容体が操作されていた。そのアプローチはTNFに対し誘導されたモノクローナル抗体について上記されたアプローチと同様である。両方の物質が可溶性TNFに結合し、こうしてその濃度を低下する。エンブレル(イムネックス、シアトル、WA)と称される、この構築物の一つのバージョンが最近慢性関節リウマチの治療についてのフェーズIII臨床試験で効力を示した(Browerら, 1997, Nature Biotechnology 15:1240)。TNF受容体の別のバージョン、Ro 45-2081(ホフマン-ラロシェ社、ナットレイ、NJ)はアレルギー性肺炎症及び急性肺障害の種々の動物モデルで効力を示した。Ro 45-2081はH鎖IgG1遺伝子のヒンジ領域に融合された可溶性55 kDaヒトTNF受容体から構築された組換えキメラ分子であり、真核生物細胞中で発現される(Renzettiら, 1997, Inflamm. Res. 46:S143)。

30

IL-1は多数の疾患プロセスで免疫学的エフェクター分子としてかかわっていた。IL-1受容体アンタゴニスト(IL-1ra)がヒト臨床試験で試験されていた。効力が慢性関節リウマチの治療について示された(アントリル、アムゲン)。フェーズIIIヒト臨床試験では、IL-1raは敗血症性ショック症候群の患者で死亡率を低下した(Dinarelli, 1995, Nutrition 11, 492)。骨関節炎は関節軟骨の分解を特徴とする遅い進行性の疾患である。IL-1が滑液及び骨関節の軟骨マトリックス中で検出される。IL-1のアンタゴニストが関節炎の種々の実験モデルで軟骨マトリックス成分の分解を減少すると示されていた(Chevalier, 1997, Biomed Pharmacother. 51, 58)。亜酸化窒素(NO)が心血管ホメオスタシス、神経伝達及び免疫機能の媒介物質である。最近、それが改骨成の変調に重要な効果を有すると示されていた。サイトカイン、例えば、IL-1及びTNFがNO生成の強力な刺激物質である。NOは造骨細胞系列及び破骨細胞系列の細胞に効果を有する骨中の重要な調節分子である(Evansら, 1996, J Bone Miner Res. 11, 300)。インスリン依存性真性糖尿病をもたらす β -細胞分解の促進がIL-1への依存性を示す。この損傷の一部がプロスタグランジン及びトロンボキサンの如きその他のエフェクターにより媒介され得る。IL-1はシクロオキシゲナーゼII及び誘導亜酸化窒素シンセターゼ発現の両方のレベルを調節することによりこのプロセスに影響し得る(McDanielら, 1996, Proc Soc Exp Biol Med. 211, 24)。

40

【0004】

サイトカイン生成のインヒビターは誘導シクロオキシゲナーゼ(COX-2)発現をブロックす

50

ると予想される。COX-2発現はサイトカインにより増大されると示されており、それは炎症の原因のシクロオキシゲナーゼのイソ型であると考えられる (M.K. O'Banionら, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1992, 89, 4888)。それ故、IL-1の如きサイトカインのインヒビターは良く知られているNSAIDの如きCOXインヒビターで現在治療される障害に対し効力を示すと予想されるであろう。これらの障害として、急性及び慢性の痛みだけでなく、炎症の症候及び心血管疾患が挙げられる。

幾つかのサイトカインの上昇が活性炎症性腸疾患 (IBD) 中に実証されていた。腸のIL-1及びIL-1raの粘膜インバランスがIBDの患者に存在する。内因性IL-1raの不十分な生成がIBDの病因に寄与し得る (Cominelliら, 1996, Aliment Pharmacol Ther. 10, 49)。アルツハイマー病は -アミロイドタンパク質付着、神経繊維タングル及び海馬領域中のコリン作用不全の存在を特徴とする。アルツハイマー病に見られる構造及び代謝の損傷はおそらくIL-1の持続上昇のためである (Holdenら, 1995, Med Hypotheses, 45, 559)。ヒト免疫不全ウイルス (HIV) の病因におけるIL-1の役割が同定されていた。IL-1raは急性炎症イベントだけでなく、HIV感染症の病態生理学における異なる疾患段階に明らかな関係を示した (Kreuzerら, 1997, Clin Exp Immunol. 109, 54)。IL-1及びTNFの両方が歯周病に関係している。歯周病と関連する分解プロセスはIL-1及びTNFの両方のディスレギュレーション (disregulation) のためであるかもしれない (Howells, 1995, Oral Dis. 1, 266)。

TNF 及びIL-1 の如き前炎症性サイトカインはまた敗血症性ショック並びに関連心肺機能不全、急性呼吸困難症候群 (ARDS) 及び多発性臓器不全の重要な媒介物質である。病院で敗血症を示す患者の研究では、相関関係がTNF とIL-6のレベルと敗血症の合併症の間に見られた (Terreginoら, 2000, Ann. Emerg. Med., 35, 26)。TNF はまたHIV感染症と関連する、悪液質及び筋肉分解と関係していた (Lahdivertaら, 1988, Amer. J. Med., 85, 289)。肥満は感染症、糖尿病及び心血管疾患の発生率増大と関連している。TNF 発現の異常が上記症状の夫々について観察されていた (Loffredaら, 1998, FASEB J. 12, 57)。TNF の上昇レベルはその他の食事関連障害、例えば、食欲減退及び神経性異常空腹 (bulimia nervosa) に関係することが提案されていた。病態生理学的類似が神経性食欲減退と悪液質の間に導かれる (Holdenら, 1996, Med Hypotheses 47, 423)。TNF 生成のインヒビター、HU-211が実験モデルで密閉脳障害の結果を改善すると示された (Shoham iら, 1997, J Neuroimmunol. 72, 169)。アテローム硬化症は炎症成分を有すると知られており、IL-1及びTNFの如きサイトカインがその疾患を促進すると示唆されていた。動物モデルでは、IL-1受容体アンタゴニストが脂肪縞形成を抑制すると示された (Elhageら, 1998, Circulation, 97, 242)。

【 0 0 0 5 】

TNF レベルは慢性閉塞性肺疾患の患者の気道中で上昇され、それがこの疾患の病原に寄与し得る (M.A. Highamら, 2000, Eur. Respiratory J., 15, 281)。循環TNF はまたこの疾患と関連する体重低下に寄与し得る (N. Takabatakeら, 2000, Amer. J. Resp. & Crit. Care Med., 161 (4 Pt 1), 1179)。上昇したTNF レベルはまた鬱血性心不全と関連することがわかり、そのレベルがその疾患の重度と相関関係付けられた (A.M. Feldmanら, 2000, J. Amer. College of Cardiology, 35, 537)。加えて、TNF は肺 (Borjessonら, 2000, Amer. J. Physiol., 278, L3-12)、腎臓 (Lemayら, 2000, Transplantation, 69, 959)、及び神経系 (Mitsuiら, 1999, Brain Res., 844, 192) の再灌流損傷に関係していた。

TNF はまた強力な破骨細胞形成物質であり、骨吸収及び骨吸収を伴う疾患に関係する (Abu-Amerら, 2000, J. Biol. Chem., 275, 27307)。それはまた外傷性関節炎の患者の軟骨細胞中で高度に発現されることがわかった (Melchiorriら, 2000, Arthritis and Rheumatism, 41, 2165)。TNF はまた腎炎の発生に重要な役割を果たすことが示されていた (Le Hirら, 1998, Laboratory Investigation, 78, 1625)。

誘導亜酸化窒素シンセターゼ (iNOS) の異常な発現は自然高血圧ラットの高血圧と関連していた (Chouら, 1998, Hypertension, 31, 643)。IL-1はiNOSの発現に役割を有し、それ

10

20

30

40

50

故また、高血圧の病因に役割を有する (Singhら, 1996, Amer. J. Hypertension, 9, 867)。

IL-1はまたIL-1ブロッカーで抑制し得るブドウ膜炎をラットで誘発することが示されていた (Xuanら, 1998, J. Ocular Pharmacol. and Ther., 14, 31)。IL-1、TNF及びGM-CSFを含むサイトカインは急性骨髄性白血病芽細胞の増殖を刺激することが示されていた (Bruserud, 1996, Leukemia Res. 20, 65)。IL-1は刺激物質接触皮膚炎及びアレルギー性接触皮膚炎の両方の発生に必須であることが示された。表皮感作はアレルゲンの表皮適用の前に抗IL-1モノクローナル抗体の投与により予防し得る (Mullerら, 1996, Am J Contact Dermat. 7, 177)。IL-1ノックアウトマウスから得られたデータはこのサイトカインについて重要な発熱の関与を示す (Klugerら, 1998, Clin Exp Pharmacol Physiol. 25, 141)。TNF、IL-1、IL-6及びIL-8を含む種々のサイトカインは発熱、倦怠、筋肉痛、頭痛、細胞性代謝異常及び多発性内分泌並びに酵素応答に定型化される急性期反応を開始する (Beisel, 1995, Am J Clin Nutr. 62, 813)。これらの炎症性サイトカインの生成は外傷又は病原性生物侵入の直後に生じる。

【0006】

その他の前炎症性サイトカインが種々の症状と相関関係付けられていた。IL-8は炎症又は損傷の部位への好中球のインフラックスと相関関係がある。IL-8に対するブロッキング抗体は急性炎症における好中球関連組織損傷におけるIL-8の役割を示していた (Haradaら, 1996, Molecular Medicine Today 2, 482)。それ故、IL-8生成のインヒビターは主として好中球により媒介される疾患、例えば、単独又は血栓溶解療法後の、卒中及び心筋梗塞、熱損傷、成人呼吸困難症候群 (ARDS)、トラウマに二次的な多発性臓器損傷、急性腎炎、急性炎症性成分による皮膚病、急性化膿性脳膜炎又はその他の中枢神経系障害、血液透析、ロイコフェリシス (leukopheresis)、顆粒細胞移入関連症候群、及び壊死性全腸炎の治療に有益であり得る。

ライノウイルスは種々の前炎症性サイトカイン、主としてIL-8の生成を誘発し、これが急性鼻炎の如き症候性疾患をもたらす (Wintherら, 1998, Am J Rhinol. 12, 17)。

IL-8により影響されるその他の疾患として、心筋虚血及び再灌流、炎症性腸疾患並びに多くのその他の疾患が挙げられる。

前炎症性サイトカインIL-6は急性期応答と関係していた。IL-6は多発性ミエローマ及び関連プラズマ細胞悪液質を含む幾つかの腫瘍疾患で成長因子である (Treonら, 1998, Current Opinion in Hematology 5:42)。それはまた中枢神経系内の炎症の重要な媒介物質であることが示されていた。IL-6の上昇レベルがAIDS複合痴呆、アルツハイマー病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、CNSトラウマ並びにウイルス性及び細菌性の脳膜炎を含む幾つかの神経障害に見られる (Gruolら, 1997, Molecular Neurobiology 15:307)。IL-6はまた骨多孔症に重要な役割を果たす。マウスモデルでは、それが骨吸収に影響し、破骨細胞活性を誘発することが示されていた (Ershlerら, 1997, Development and Comparative Immunol. 21:487)。顕著なサイトカイン相違、例えば、IL-6レベルが正常な骨とバジェット病の患者からの骨の破骨細胞の間でin vivoで存在する (Millsら, 1997, Calcif Tissue Int. 61, 16)。幾つかのサイトカインが癌悪液質と関係することが示されていた。悪液質の主要パラメーターの重度が抗IL-6抗体又はIL-6受容体アンタゴニストによる処理により軽減し得る (Strassmannら, 1995, Cytokines Mol Ther. 1, 107)。幾つかの感染症、例えば、インフルエンザが症候形成及び宿主防御の両方における主要因子としてIL-6及びIFNを示す (Haydenら, 1998, J Clin Invest. 101, 643)。IL-6の過剰発現が多発性ミエローマ、慢性関節リウマチ、キャスルマン病、乾癬及び閉経期後の骨多孔症を含む幾つかの疾患の病因に関係していた (Simpsonら, 1997, Protein Sci. 6, 929)。IL-6、及びTNFを含むサイトカインの生成を妨げる化合物がマウスで受動皮膚アナフィラキシーをブロックするのに有効であった (Scholzら, 1998, J. Med. Chem., 41, 1050)。

【0007】

GM-CSFは幾つかの治療的疾患に関連する別の前炎症性サイトカインである。それは幹細胞

の増殖及び分化に影響するだけでなく、急性及び慢性の炎症に関係する幾つかのその他の細胞を調節する。GM-CSFによる治療が焼けど傷治癒、皮膚移植消炎だけでなく、細胞静止薬及び放射線療法誘発粘膜炎を含む幾つかの症状に試みられていた (Masucci, 1996, Medical Oncology 13:149)。GM-CSFはまたAIDS療法に関連するマクロファージ系列の細胞中のヒト免疫不全ウイルス(HIV)の複製に役割を果たすことが明らかである (Croweら, 1997, Journal of Leukocyte Biology 62, 41)。気管支喘息は肺中の炎症プロセスを特徴とする。関係するサイトカインとして、中でもGM-CSFが挙げられる (Lee, 1998, J R Coll Physicians Lond 32, 56)。

【0008】

インターフェロン (IFN) は幾つかの疾患に関係していた。それは移植片対宿主疾患の重要な組織病理学的特徴である増大されたコラーゲン付着と関連していた (Parkman, 1998, Curr Opin Hematol. 5, 22)。腎臓移植後に、患者が急性骨髄性白血病と診断された。末梢血サイトカインの回想的分析はGM-CSF及びIFN の上昇レベルを明らかにした。これらの上昇レベルは末梢血白血球カウントの上昇と合致した (Burkeら, 1995, Leuk Lymphoma. 19, 173)。インスリン依存性糖尿病 (型1) の発生はT細胞産生IFN の膵島細胞中の蓄積と相関関係があり得る (Ablumunitsら, 1998, J Autoimmun. 11, 73)。IFN はTNF、IL-2及びIL-6とともに多発性硬化症 (MS) 及びAIDS複合痴呆の如き疾患について中枢神経系中の病変の発生の前に殆どの末梢T細胞の活性化をもたらす (Martinoら, 1998, Ann Neurol. 43, 340)。アテローム硬化症病変は心筋梗塞及び脳梗塞をもたらす得る動脈の疾患をもたらす。多くの活性化された免疫細胞、主としてT細胞及びマクロファージがこれらの病変中に存在する。これらの細胞が多量の前炎症性サイトカイン、例えば、TNF、IL-1及びIFN を生じる。これらのサイトカインはアポトーシス又はアテローム硬化症病変をもたらす周囲の血管平滑筋細胞のプログラムされた細胞死滅を促進することに関係すると考えられる (Geng, 1997, Heart Vessels Suppl 12, 76)。アレルギー性被験者はベスブラ・ベノム (Vespula venom) による抗原投与後にIFN に特異性のmRNAを生じる (Bonayら, 1997, Clin Exp Immunol. 109, 342)。IFN を含む、幾つかのサイトカインの発現は遅延型過敏症反応後に増加することが示され、こうしてアトピー性皮膚炎におけるIFN の役割を示した (Szepietowskiら, 1997, Br J Dermatol. 137, 195)。組織病理学的研究及び免疫組織学的研究が致死性脳マラリアの症例で行なわれた。その他のサイトカインの中で上昇IFN の証拠が観察され、この疾患における役割を示した (Udomsangpetchら, 1997, Am J Trop Med Hyg. 57, 501)。種々の感染性疾患の病原における遊離基種の重要性が証明されていた。亜酸化窒素合成経路がIFN の如き前炎症性サイトカインの誘導により或る種のウイルスによる感染に应答して活性化される (Akaikeら, 1998, Proc Soc Exp Biol Med. 217, 64)。B型肝炎ウイルス (HBV) で慢性感染された、患者は肝硬変及び肝細胞性癌腫を発生し得る。ウイルス遺伝子発現及びHBVトランスジェニックマウス中の複製がIFN、TNF及びIL-2により媒介される転写後のメカニズムにより抑制し得る (Chisariら, 1995, Springer Semin Immunopathol. 17, 261)。IFN はサイトカイン誘導骨吸収を選択的に抑制し得る。それは改骨成における重要な調節分子である亜酸化窒素 (NO) の仲介によりこれを行なうことが明らかである。NOは慢性関節リウマチ、腫瘍関連骨溶解及び閉経期後の骨多孔症の如き疾患について骨疾患の媒介物質として関係し得る (Evan sら, 1996, J Bone Miner Res. 11, 300)。遺伝子欠損マウスによる研究はIFN のIL-12依存性生成が早期の寄生虫成長の調節に重要であることを実証していた。このプロセスは亜酸化窒素とは独立であるが、慢性感染症の防除はNO依存性であることが明らかである (Alexanderら, 1997, Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 352, 1355)。NOは重要な血管拡張薬であり、確かな証拠が心血管ショックにおけるその役割について存在する (Kilbournら, 1997, Dis Mon. 43, 277)。IFN はおそらくTH1表現型のCD4+リンパ球の仲介によりクローン病及び炎症性腸疾患 (IBD) の如き疾患における慢性腸炎症の進行に必要とされる (Sartor 1996, Aliment Pharmacol Ther. 10 Suppl 2, 43)。血清IgEの上昇レベルは種々のアトピー性疾患、例えば、気管支喘息及びアトピー性皮膚炎と関連する。IFN のレベルは血清IgEと負の相関関係があり、アトピー患者におけるIFN の役割を示唆した

10

20

30

40

50

(Teramotoら, 1998, Clin Exp Allergy 28, 74)。

【0009】

WO 01/01986はTNF- α を抑制する能力を有すると主張されている特別な化合物を開示している。開示された特定のインヒビターは以下に開示される本件出願に開示された新規化合物とは構造を異にする。WO 01/01986に開示された或る化合物は下記の疾患を治療するのに有効であると示されている：HIV感染症と関連する痴呆、緑内障、視神経障害、視神経炎、網膜虚血、レーザー誘発視覚損傷、手術又はトラウマ誘発増殖性硝子体網膜症、脳虚血、低酸素虚血、低血糖症、ドモン酸被毒、酸素欠乏症、一酸化炭素もしくはマンガン又はシアン化物被毒、ハンチントン病、アルツハイマー病、パーキンソン病、脳膜炎、多発性硬化症及びその他の脱髄疾患、筋萎縮性側索硬化症、頭部及び脊髄のトラウマ、発作、痙攣、オリーブ橋小脳萎縮、神経痛症候群、糖尿病性ニューロパシー、HIV関連ニューロパシー、MERRF症候群及びMELAS症候群、レーバー病、ウェルニッケ脳障害、レット症候群、ホモシスチン尿症、高プロリン血症、高ホモシステイン血症、非ケトン性高血糖、ヒドロキシブチルアミノ酸尿症、亜硫酸塩オキシダーゼ欠乏症、複合系疾患、鉛脳障害、トゥレット症候群、肝性脳障害、薬物常習、薬物トレランス、薬物依存症、鬱病、不安及び精神分裂。WO 02/32862はTNFを含む前炎症性サイトカインのインヒビターが煙、例えば、シガレットの煙の吸入により生じた肺の急性及び慢性の炎症を治療するのに申し立てによると有益であることを開示している。TNFアンタゴニストはまた子宮内膜症の治療に明らかに有益である(EP 1022027 A1を参照のこと)。インフリキシマブがまた、RAについての臨床試験で、ベーチェット病、ブドウ膜炎及び強直性脊椎炎を含む種々の炎症性疾患を治療するのに有益であると示されていた。膵臓炎がまた炎症媒介物質生成により調節し得る(J Surg Res 2000年5月15日90(2) 95-101; Shock 1998年9月10(3):160-75を参照のこと)。

10

20

【0010】

抗サイトカイン薬はまた腫瘍細胞を治療するのに治療上の実用性を有し得る(Drug Resistance Updates 4(4):253-267, 2001年8月)。WO 02/38143は、例えば、老化、癌及び或る型の心不全を治療するための遺伝子毒性療法の効力及び安全性を高めるためのp38インヒビターの使用を開示している。

一種以上の上記炎症性サイトカインの放出を変調する化合物がこれらのサイトカインの放出と関連する疾患を治療するのに有益であり得る。例えば、WO 98/52558はサイトカイン媒介疾患を治療するのに有益であると示されているヘテロアリアル尿素化合物を開示している。WO 99/23091は抗炎症薬として有益である尿素化合物の別のクラスを開示している。WO 99/32463はアリアル尿素並びにサイトカイン疾患及びタンパク質分解酵素媒介疾患を治療する際のそれらの使用に関する。WO 00/41698はp38MAPキナーゼ疾患を治療するのに有益であると言われているアリアル尿素を開示している。

30

米国特許第5,162,360号明細書は高コレステロール血症及びアテローム硬化症を治療するのに有益であると記載されているN-置換アリアル-N'-複素環置換尿素化合物を開示している。

上記研究はサイトカイン生成の抑制が煙の吸入により生じた肺の急性及び慢性の炎症、子宮内膜症、ベーチェット病、ブドウ膜炎、強直性脊椎炎、膵臓炎、癌、経皮経腔冠血管形成、アルツハイマー病、外傷的関節炎、敗血症、慢性閉塞性肺疾患及び鬱血性心不全を治療するのに有益であるという原理を支持する。これらの特定の疾患のいずれもが本明細書に教示された化合物に可能な指示であるとWO 00/43384に教示されておらず、また記載されていなかった。それ故、最適化された効力、薬物速度論及び安全性プロファイルでこれらの疾患を治療するための小分子インヒビターに対する要望が存する。

40

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0011】

それ故、本発明の目的はWO 00/43384に記載された式(I)の芳香族複素環化合物を使用する煙の吸入により生じた肺の急性及び慢性の炎症、子宮内膜症、ベーチェット病、ブドウ膜

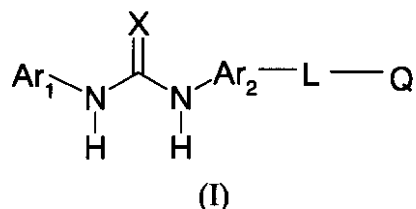
50

炎、強直性脊椎炎、膵臓炎、癌、経皮経腔冠血管形成、アルツハイマー病、外傷的関節炎、敗血症、慢性閉塞性肺疾患及び鬱血性心不全の治療方法を提供することである。

本発明は煙の吸入により生じた肺の急性及び慢性の炎症、子宮内膜症、ベーチェット病、ブドウ膜炎、強直性脊椎炎、膵臓炎、癌、経皮経腔冠血管形成、アルツハイマー病、外傷的関節炎、敗血症、慢性閉塞性肺疾患及び鬱血性心不全から選ばれたサイトカイン媒介疾患又は症状の治療方法に関するものであり、前記方法はこのような治療を要する患者に治療有効量の WO 00/43384 (これは米国特許出願第 09/484,638 号の PCT ケースであり、これらの両方が参考として本明細書にそのまま含まれる) に開示された式 (I) :

【 0 0 1 2 】

【 化 1 】



10

【 0 0 1 3 】

の化合物、これらの生理学上許される酸又は塩を投与することを特徴とする。

式中、

Ar₁ はピロール、ピロリジン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、フラン及びチオフェンからなる群から選ばれた複素環基であり、Ar₁ は一つ以上の R₁、R₂ 又は R₃ により置換されていてもよく、

Ar₂ はフェニル、ナフチル、キノリン、イソキノリン、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラン、インダニル、インデニル又はインドールであり、夫々が必要により 1 ~ 3 個の R₂ 基で置換されていてもよく、

L、結合基は C₁₋₁₀ 飽和又は不飽和、分岐又は非分岐炭素鎖であり、

(一つ以上のメチレン基が必要により独立に O、N 又は S により置換されていてもよく、また前記結合基は必要により 0-2 個のオキシ基及び 1 個以上の C₁₋₄ 分岐又は非分岐アルキル (これは 1 個以上のハロゲン原子により置換されていてもよい) で置換されていてもよい)、

20

30

Q は

a) フェニル、ナフチル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、フラン、チオフェン、ピラン、ナフチリジン、オキサゾ [4,5-b] ピリジン及びイミダゾ [4,5-b] ピリジン (これらは必要によりハロゲン、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、ヒドロキシ、モノ-又はジ-(C₁₋₃ アルキル) アミノ、C₁₋₆ アルキル-S(O)_m 及びフェニルアミノ (そのフェニル環は必要によりハロゲン、C₁₋₆ アルキル及び C₁₋₆ アルコキシからなる 1 ~ 2 個の基で置換されていてもよい) からなる群から選ばれた 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい)、

40

b) テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、1,3-ジオキサラン、1,3-ジオキサノン、1,4-ジオキサノン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンスルホキシド、チオモルホリンスルホン、ピペリジン、ピペリジノン、テトラヒドロピリミドン、シクロヘキサノン、シクロヘキサノール、ペンタメチレンスルフィド、ペンタメチレンスルホキシド、ペンタメチレンスルホン、テトラメチレンスルフィド、テトラメチレンスルホキシド及びテトラメチレンスルホン (これらは必要により C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、ヒドロキシ、モノ-又はジ-(C₁₋₃ アルキル) アミノ-C₁₋₃ アルキル、フェニルアミノ-C₁₋₃ アルキル及び C₁₋₃ アルコキシ-C₁₋₃ アルキルからなる群から選ばれた 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい)、

【 0 0 1 4 】

50

c) C_{1-6} アルコキシ、二級又は三級アミン（そのアミノ窒素は C_{1-3} アルキル及び C_{1-5} アルコキシアルキルからなる群から選ばれた基に共有結合されている）及びフェニル（そのフェニル環は必要によりハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ又はモノ-もしくはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノからなる群から選ばれた 1 ~ 2 個の基で置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルキル-S(O)_r、フェニル-S(O)_t（そのフェニル環は必要によりハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ又はモノ-もしくはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノからなる群から選ばれた 1 ~ 2 個の基で置換されていてもよい）

からなる群から選ばれ、

R_1 は

a) C_{3-10} 分岐又は非分岐アルキル（これは必要により部分又は完全ハロゲン化されていてもよく、また必要により 1 ~ 3 個のフェニル、ナフチル又は複素環基（ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソオキサゾリル及びイソチアゾリルからなる群から選ばれる）で置換されていてもよく、夫々のこのようなフェニル、ナフチル又は前記の群から選ばれた複素環はハロゲン、 C_{1-6} 分岐又は非分岐アルキル（これは必要により部分又は完全ハロゲン化されていてもよい）、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{5-8} シクロアルケニル、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-3} アルキルオキシ（これは必要により部分又は完全ハロゲン化されていてもよい）、 $NH_2C(0)$ 及びジ (C_{1-3}) アルキルアミノカルボニルからなる群から選ばれた 0 ~ 5 個の基で置換されている）、

b) シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサニル及びビシクロヘプタニルからなる群から選ばれた C_{3-7} シクロアルキル（これは必要により部分又は完全ハロゲン化されていてもよく、また必要により 1 ~ 3 個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい）、又はこのようなシクロアルキル基の類似体（1 ~ 3 個の環メチレン基が独立に O、S、CHOH、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 及び NH から選ばれた基により置換されている）、

【0015】

c) C_{3-10} 分岐アルケニル（これは必要により部分又は完全ハロゲン化されていてもよく、また必要により 1 ~ 3 個の C_{1-6} 分岐又は非分岐アルキル、フェニル、ナフチル又は複素環基で置換されていてもよく、夫々のこのような複素環基は独立にピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソオキサゾリル及びイソチアゾリルからなる群から選ばれ、また夫々のこのようなフェニル、ナフチル又は複素環基はハロゲン、 C_{1-6} 分岐又は非分岐アルキル（これは必要により部分又は完全ハロゲン化されていてもよい）、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサニル及びビシクロヘプタニル、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-3} アルキルオキシ（これは必要により部分又は完全ハロゲン化されていてもよい）、 $NH_2C(0)$ 、モノ-又はジ (C_{1-3}) アルキルアミノカルボニルから選ばれた 0 ~ 5 個の基で置換されている）、

d) シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、ビシクロヘキセニル及びビシクロヘプテニルからなる群から選ばれた C_{5-7} シクロアルケニル（このようなシクロアルケニル基は必要により 1 ~ 3 個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい）、

e) シアノ、及び

f) メトキシカルボニル、エトキシカルボニル及びプロポキシカルボニル

からなる群から選ばれ、

R_2 は C_{1-6} 分岐又は非分岐アルキル（これは必要により部分又は完全ハロゲン化されていてもよい）、アセチル、アロイル、 C_{1-4} 分岐又は非分岐アルコキシ（これは必要により部分又は完全ハロゲン化されていてもよい）、ハロゲン、メトキシカルボニル及びフェニルスルホニルからなる群から選ばれ、

【0016】

R_3 は

10

20

30

40

50

a) フェニル基、ナフチル基又は複素環基（ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチオフラニル、シノリニル、プテリンジニル、フタラジニル、ナフチピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、プリニル及びインダゾリルからなる群から選ばれる）（このようなフェニル基、ナフチル基又は複素環基は必要により C_{1-6} 分岐又は非分岐アルキル、フェニル、ナフチル、上記群から選ばれた複素環、 C_{1-6} 分岐又は非分岐アルキル（これは必要により部分又は完全ハロゲン化されていてもよい）、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビスシクロペンタニル、ビスシクロヘキサニル、ビスシクロヘプタニル、フェニル C_{1-5} アルキル、ナフチル C_{1-5} アルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-3} アルキルオキシ（これは必要により部分又は完全ハロゲン化されていてもよい）、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ヘテロアリールオキシ（その複素環部分は上記群から選ばれる）、ニトロ、アミノ、モノ-又はジ- (C_{1-3}) アルキルアミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、複素環アミノ（その複素環部分は上記群から選ばれる）、 $NH_2C(=O)$ 、モノ-又はジ- (C_{1-3}) アルキルアミノカルボニル、 C_{1-5} アルキル- $C(=O)$ - C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-5} アルキル、モノ-又はジ- (C_{1-3}) アルキルアミノ- C_{1-5} アルキル、アミノ- $S(O)_2$ 、ジ- (C_{1-3}) アルキルアミノ- $S(O)_2$ 、 R_4 - C_{1-5} アルキル、 R_5 - C_{1-5} アルコキシ、 R_6 - $C(=O)$ - C_{1-5} アルキル及び R_7 - C_{1-5} アルキル(R_8)Nからなる群から選ばれた1～5個の基で置換されていてもよい）、

10

20

【0017】

b) 縮合アリール（ベンゾシクロブタニル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ベンゾシクロヘプタニル及びベンゾシクロヘプテニルからなる群から選ばれる）、又は縮合複素環（シクロペンテノピリジン、シクロヘキサノピリジン、シクロペンタノピリミジン、シクロヘキサノピリミジン、シクロペンタノピラジン、シクロヘキサノピラジン、シクロペンタノピリダジン、シクロヘキサノピリダジン、シクロペンタノキノリン、シクロヘキサノキノリン、シクロペンタノイソキノリン、シクロヘキサノイソキノリン、シクロペンタノインドール、シクロヘキサノインドール、シクロペンタノベンゾイミダゾール、シクロヘキサノベンゾイミダゾール、シクロペンタノベンゾオキサゾール、シクロヘキサノベンゾオキサゾール、シクロペンタノイミダゾール、シクロヘキサノイミダゾール、シクロペンタノチオフェン及びシクロヘキサノチオフェンからなる群から選ばれる）（その縮合アリール又は縮合複素環は独立にフェニル、ナフチル及び複素環（ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソオキサゾリル、及びイソチアゾリルからなる群から選ばれる）、 C_{1-6} 分岐又は非分岐アルキル（これは必要により部分又は完全ハロゲン化されていてもよい）、ハロ、シアノ、 C_{1-3} アルキルオキシ（これは必要により部分又は完全ハロゲン化されていてもよい）、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、複素環オキシ（その複素環部分は上記群から選ばれる）、ニトロ、アミノ、モノ-又はジ- (C_{1-3}) アルキルアミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、複素環アミノ（その複素環部分は上記群から選ばれる）、 $NH_2C(=O)$ 、モノ-又はジ- (C_{1-3}) アルキルアミノカルボニル、 C_{1-4} アルキル- $OC(=O)$ 、 C_{1-5} アルキル- $C(=O)$ - C_{1-4} 分岐又は非分岐アルキル、アミノ- C_{1-5} アルキル、モノ-又はジ- (C_{1-3}) アルキルアミノ- C_{1-5} アルキル、 R_9 - C_{1-5} アルキル、 R_{10} - C_{1-5} アルコキシ、 R_{11} - $C(=O)$ - C_{1-5} アルキル及び R_{12} - C_{1-5} アルキル(R_{13})Nから選ばれた0～3個の基で置換されている）、

30

40

c) シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビスシクロペンタニル、ビスシクロヘキサニル及びビスシクロヘプタニルからなる群から選ばれたシクロアルキル（そのシクロアルキルは必要により部分又は全部ハロゲン化されていてもよく、また必要により1～3個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい）、

d) シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、ビスシクロヘキセニル及びビスシクロヘプテニルからなる群から選ば

50

れた C_{5-7} シクロアルケニル(このようなシクロアルケニル基は必要により1~3個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい)、及び

e) アセチル、アロイル、アルコキシカルボニルアルキル又はフェニルスルホニル、

f) C_{1-6} 分岐又は非分岐アルキル(これは必要により部分又は完全ハロゲン化されていてもよい)

からなる群から選ばれ、又は

【0018】

R_1 及び R_2 は一緒にされて必要により縮合フェニル又はピリジニル環を形成してもよく、夫々の R_8 、 R_{13} は独立に水素及び C_{1-4} 分岐又は非分岐アルキル(これは必要により部分又は完全ハロゲン化されていてもよい)からなる群から選ばれ、

夫々の R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 及び R_{12} は独立にモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、イミダゾール及びテトラゾールからなる群から選ばれ、

$m = 0$ 、1、2、

$r = 0$ 、1、2、

$t = 0$ 、1、2、かつ

$X = O$ 又は S 。

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

本発明の好ましい下位概念の局面は Ar_2 がナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル又はインデニルである式(I)の化合物の使用方法を含む。

本発明の更に好ましい下位概念の局面は Ar_2 がナフチルである式(I)の化合物の使用方法を含む。

本発明の更に好ましい下位概念の局面は

Ar_1 がチオフエン又はピラゾールであり、

Ar_2 が1-ナフチルであり、

L が C_{1-6} 飽和又は不飽和、分岐又は非分岐炭素鎖

(1個以上のメチレン基が必要により独立に O 、 N 又は S により置換されていてもよく、また前記結合基が必要により0-2個のオキソ基及び1個以上の C_{1-4} 分岐又は非分岐アルキル(これは1個以上のハロゲン原子により置換されていてもよい)で置換されていてもよい)

であり、

R_1 が C_{3-10} 分岐又は非分岐アルキル、シクロプロピル及びシクロヘキシル(これらは部分又は完全ハロゲン化されていてもよく、また必要により1~3個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい)からなる群から選ばれ、

R_3 が C_{1-4} 分岐又は非分岐アルキル、シクロプロピル、フェニル、ピリジニル(夫々が必要により上記のように置換されていてもよい)、アルコキシカルボニルアルキル; C_{1-6} 分岐又は非分岐アルキル;必要により上記のように置換されていてもよいシクロプロピル又はシクロペンチルからなる群から選ばれる、直前の節に記載された、式(I)の化合物の使用方法を含む。

本発明の更に好ましい下位概念の局面は Ar_1 がピラゾールである、直前の節に記載された、式(I)の化合物の使用方法を含む。

本発明の更に好ましい下位概念の局面は L が C_{1-5} 飽和炭素鎖

(1個以上のメチレン基が必要により独立に O 、 N 又は S により置換されていてもよく、また前記結合基が必要により0-2個のオキソ基及び1個以上の C_{1-4} 分岐又は非分岐アルキル(これは1個以上のハロゲン原子により置換されていてもよい)で置換されていてもよい)

である、直前の節に記載された、式(I)の化合物の使用方法を含む。

L の特に好ましい実施態様はプロポキシ、エトキシ、メトキシ、メチル、プロピル、 C_{3-5} アセチレン又はメチルアミノであり、夫々が必要により本明細書に記載されたように置換されていてもよい。

10

20

30

40

50

Lの更に特に好ましい実施態様は必要により置換されていてもよいエトキシである。

【0020】

下記の化合物が本明細書に記載された新規方法に有益であり得る式(1)の化合物の代表である。

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素；

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(シス-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素；

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(トランス-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素；

10

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(2-(メトキシメチル)モルホリン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素；

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(モルホリン-4-イル)-2-オキシエトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素；

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(モルホリン-4-イル)-2-メチルエトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素；

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(モルホリン-4-イル)-1-メチルエトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素；

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-チオモルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素；

20

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(1-オキシチオモルホリン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素；

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-3-メチルナフタレン-1-イル]-尿素；

【0021】

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-ピペリジン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素；

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(1-アセチルピペリジン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素；

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-チアゾリジン-3-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素；

30

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(モルホリン-4-イル-カルボニルオキシ)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素；

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(テトラヒドロピラン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素；

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(N-メチル-2-メトキシエチルアミノ)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素；

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(1-オキシ-テトラヒドロチオフェン-3-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素；

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)ナフタレン-1-イル]-尿素；

40

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(モルホリン-4-イル-メチル)ナフタレン-1-イル]-尿素；

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-チアゾリジン-3-イル-プロピル)ナフタレン-1-イル]-尿素；

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(テトラヒドロピラン-2-イル-オキシ)プロピル)ナフタレン-1-イル]-尿素；

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-ピリジン-4-イル-エチル)ナフタレン-1-イル]-尿素；

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-ピリジン-4-イル-エテニ

50

ル)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(モルホリン-4-イル)プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素;

【0022】

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(テトラヒドロピラン-2-イル-オキシ)プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(メトキシメチルオキシ)プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(モルホリン-4-イル)-3-メチルプロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素;

10

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(モルホリン-4-イル)-3,3-ジメチルプロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(テトラヒドロピラン-2-イル-オキシ)ブチン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(フラン-2-イルカルボニルオキシ)プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(2-メトキシメチルモルホリン-4-イル)プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素;

20

【0023】

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(ピリジン-4-イル-メトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-ピリジン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-ピリジン-4-イル-プロボキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-イミダゾール-1-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-ベンゾイミダゾール-1-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

30

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(ピリジン-4-イル-メチルアミノ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(ピリジン-4-イル-カルボニルアミノ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(モルホリン-4-イル-アセトアミド)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(ピリジン-3-イル-メチルアミノ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

40

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(ピリジン-3-イル-カルボニルアミノ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-イソ-プロピル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-(テトラヒドロピラン-3-イル)-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-シクロヘキシル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホ

50

リン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-(1-メチルシクロプロプ-1-イル)-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

【0024】

1-[5-エトキシカルボニル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-(1-メチルシクロヘキサ-1-イル)-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-ベンジル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-(4-クロロフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-(エトキシカルボニルメチル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-(4-メチル-3-カルバミルフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-(4-メチル-3-(2-エトキシカルボニルビニル)フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-(4-メチル-3-(モルホリン-4-イル)メチルフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-(4-メチル-3-ジメチルアミノメチルフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-(3-(2-モルホリン-4-イル-エチル)フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

【0025】

1-[5-tert-ブチル-2-(3-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-(3-ジメチルアミノメチルフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-(4-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-(4-(3-ベンジルウレイド)フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-(2-クロロピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-(2-メトキシピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-(ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-ピリジン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(トランス-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-モル 50

ホリン-4-イル-プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(2-ジメチルアミノメチルモルホリン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

【0026】

1-[5-tert-ブチル-2-イソ-プロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-(チオフェン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

10

1-[5-tert-ブチル-2-シクロペンチル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-イソ-プロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(テトラヒドロピラン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1-オキソ-テトラヒドロチオフェン-3-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-(チオフェン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-ピリジニル-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-シクロペンチル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(ピリジン-4-イル-メトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

20

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(ピリジン-4-イル)プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(2-メチルアミノピリジン-4-イル)プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(1-オキソ-テトラヒドロチオフェン-3-イル)プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(チアゾリジン-3-イル)プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素;

【0027】

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(テトラヒドロピラン-4-イル)プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素;

30

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-メチルアミノピリミジン-4-イル-メトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(2-メチルアミノピリミジン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(4-メトキシベンゾイミダゾール-1-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(4-メチルアミノベンゾイミダゾール-1-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(2-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

40

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-[1,8]ナフチリジン-4-イル)エトキシ]ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-ピリジン-3-イル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-メチルアミノピリミジン-4-イル-メトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(2-メチルアミノピリミジン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(4-メ

50

トキシベンゾイミダゾール-1-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(4-メチルアミノベンゾイミダゾール-1-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

【0028】

1-[5-tert-ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(2-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-[1,8]ナフチリジン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

10

1-[5-tert-ブチル-2-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-メチルアミノピリミジン-4-イル-メトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(2-メチルアミノピリミジン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(4-メトキシベンゾイミダゾール-1-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(4-メチルアミノベンゾイミダゾール-1-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(2-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

20

1-[5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-[1,8]ナフチリジン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-5-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素

及びそれらの生理学上許される酸又はこれらの塩。

【0029】

式(1)の好ましい化合物は

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(シス-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

30

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(トランス-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(2-(メトキシメチル)モルホリン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(モルホリン-4-イル)-2-オキシエトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(モルホリン-4-イル)-2-メチルエトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(モルホリン-4-イル)-1-メチルエトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

40

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-チオモルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(1-オキシチオモルホリン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-3-メチルナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(モルホリン-4-イル-カルボニルオキシ)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(テトラヒドロピラン-4-

50

イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(1-オキソ-テトラヒドロチオフェン-3-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

【0030】

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(モルホリン-4-イル-メチル)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-ピリジン-4-イル-エチル)ナフタレン-1-イル]-尿素;

10

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(モルホリン-4-イル)プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(テトラヒドロピラン-2-イル-オキシ)プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(テトラヒドロピラン-2-イル-オキシ)ブチン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-(2-メトキシメチルモルホリン-4-イル)プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素;

20

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(ピリジン-4-イル-メトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-ピリジン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-ピリジン-4-イル-プロボキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-イミダゾール-1-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

【0031】

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

30

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(ピリジン-4-イル-メチルアミノ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-イソ-プロピル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-シクロヘキシル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-(1-メチルシクロプロプ-1-イル)-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

40

1-[5-(1-メチルシクロヘキサ-1-イル)-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-(4-クロロフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-(4-メチル-3-カルバミルフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2

50

-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-(4-メチル-3-(モルホリン-4-イル)メチルフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

【0032】

1-[5-tert-ブチル-2-(4-メチル-3-ジメチルアミノメチルフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-(3-ジメチルアミノメチルフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-(2-クロロピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

10

1-[5-tert-ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-(2-メトキシピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-(ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-ピリジン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(トランス-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

20

1-[5-tert-ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素である。

【0033】

式(1)の特に好ましい化合物は

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(1-オキソチオモルホリン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

1-[5-tert-ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-ピリジン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素;

30

1-[5-tert-ブチル-2-(2-メトキシピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素又は

1-[5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素である。

式(1)の最も好ましい化合物は

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素である。

本発明はラセミ体及びラセミ混合物、単一鏡像体、ジアステレオマー混合物並びに個々のジアステレオマーとして生じ得る1個以上の不斉炭素原子を含む上記のあらゆる化合物の使用を含む。これらの化合物の全てのこのような異性体が発明に明らかに含まれる。夫々の立体異性炭素はR配置もしくはS配置、又はこれらの配置の組み合わせであってもよい。

40

式(1)の化合物の幾つかは一種より多い互変異性体形態で存在し得る。本発明は全てのこのような互変異性体を含む。

本明細書に使用される“アロイル”という用語は“ベンゾイル”又は“ナフトイル”を意味すると理解されるべきである。

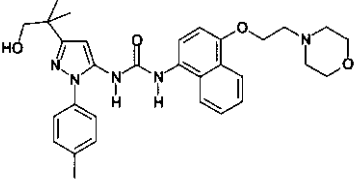
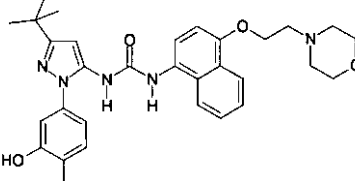
本発明は式(1)の化合物の医薬上許される誘導体の使用方法を含む。“医薬上許される誘導体”は本発明の化合物のあらゆる医薬上許される塩もしくはエステル、又は患者への投与後に、本発明の化合物、その薬理学上活性な代謝産物又は薬理学上活性な残基を(直接又は間接に)与え得るあらゆるその他の化合物を表す。

50

“代謝産物”という用語は当業者により認められるように、酵素により、もしくは化学的に、ヒドロキシル化又は酸化され得る式(1)の化合物のいずれをも意味すると理解されるべきである。本明細書に記載された新規方法に使用し得る式(1)の代謝産物の非限定例が下記の表に示される。

【 0 0 3 4 】

【 化 2 】

構造式	名称
	1-[5-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-2- <i>p</i> -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-尿素
	1-[5- <i>tert</i> -ブチル-2-(3-ヒドロキシ-4-メチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-尿素

10

20

【 0 0 3 5 】

【 化 3 】

	1-[5- <i>tert</i> -ブチル-2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-尿素
	1-[5- <i>tert</i> -ブチル-2- <i>p</i> -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-{4-[2-(3-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-ナフタレン-1-イル}-尿素
	1-[5- <i>tert</i> -ブチル-2- <i>p</i> -トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-{4-[2-(4-オキシ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-ナフタレン-1-イル}-尿素
	1-[5-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-尿素
	1-[5- <i>tert</i> -ブチル)-2-(1-オキシ-6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-尿素

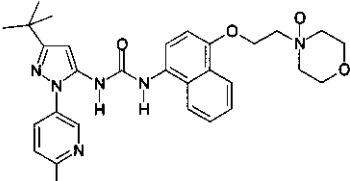
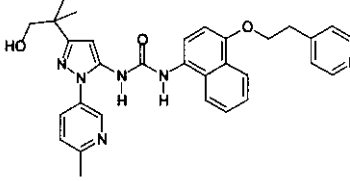
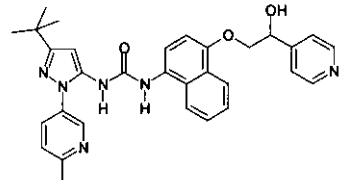
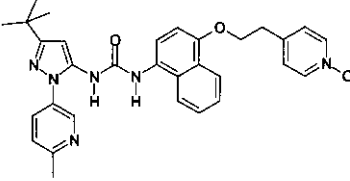
10

20

【 0 0 3 6 】

【 化 4 】

30

	1-[5- <i>tert</i> -ブチル)-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-{4-[2-(4-オキシ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-ナフタレン-1-イル}-尿素
	1-[5-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-ピリジン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-尿素
	1-[5- <i>tert</i> -ブチル)-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-ヒドロキシ-2-ピリジン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-尿素
	1-[5- <i>tert</i> -ブチル)-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-{4-[2-(1-オキシ-ピリジン-4-イル)-エトキシ]-ナフタレン-1-イル}-尿素

10

20

【 0 0 3 7 】

【 化 5 】

	<p>1-[5-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-2-<i>p</i>-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-{4-[2-(1-オキソチオモルホリン-4-イル)-エトキシ]-ナフタレン-1-イル}-尿素</p>
	<p>1-[5-<i>tert</i>-ブチル-2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-{4-[2-(1-オキソチオモルホリン-4-イル)-エトキシ]-ナフタレン-1-イル}-尿素</p>
	<p>1-[5-<i>tert</i>-ブチル-2-<i>p</i>-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-{4-[2-(1,3 ジオキソチオモルホリン-4-イル)-エトキシ]-ナフタレン-1-イル}-尿素</p>
	<p>1-[5-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-尿素</p>
	<p>1-[5-<i>tert</i>-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-{4-[2-(4-オキシ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-ナフタレン-1-イル}-尿素</p>

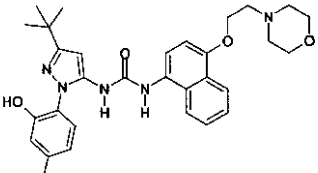
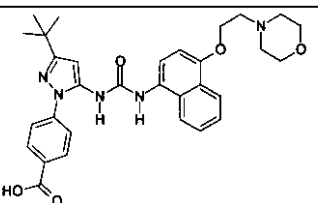
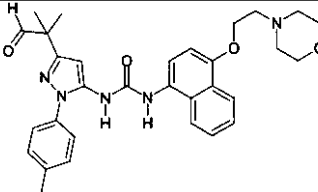
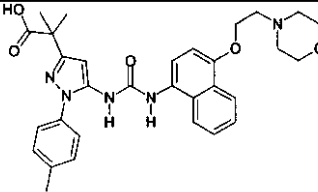
10

20

【 0 0 3 8 】

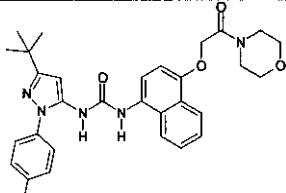
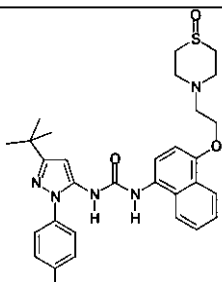
【 化 6 】

30

	1-[5-tert-ブチル-2-(2-ヒドロキシ-4-メチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-尿素	
	4-(3-tert-ブチル-5-{3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-ピラゾール-1-イル)-安息香酸	10
	1-[5-(1,1-ジメチル-2-オキソ-エチル)-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-尿素	
	2-メチル-2-(5-{3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-1-p-トリル-1H-ピラゾール-3-イル)-プロピオン酸	20

【 0 0 3 9 】

【 化 7 】

	1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソ-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-尿素	30
	1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-{4-[2-(1-オキソ-1λ ⁴ -チオモルホリン-4-イル)-エトキシ]-ナフタレン-1-イル}-尿素	40

【 0 0 4 0 】

本明細書に記載された新規方法は式(1)の化合物の医薬上許される塩の使用を含む。これらとして、医薬上許される無機及び有機の酸及び塩基から誘導されたものが挙げられる。好適な酸の例として、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン-p-スルホン酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-スルホン酸及びベンゼンスルホン酸が挙げられる。シュウ酸の如きその他の酸は、それら自体医薬上許されないが、本発明の化合物及びそれらの医薬上許される酸付加塩を得る際に中間体として有益な塩の調製に使用し得る。適当な塩基から誘導された塩として、アルカリ金属(例えば、ナトリウム)塩、アルカリ土類金属(例えば、マグネシウム)塩、アン

モニウム塩及びN-(C₁-C₄アルキル)₄⁺塩が挙げられる。

加えて、本明細書に記載された新規方法は式(I)の化合物のあらゆるプロドラッグの使用を含む。プロドラッグとして、単一化学変換後に、修飾されて式(I)の化合物を生じる化合物が挙げられる。単一化学変換として、加水分解、酸化及び還元が挙げられる。詳しくは、本発明のプロドラッグが患者に投与される場合、プロドラッグは式(I)の化合物に変換されてもよく、それにより所望の薬理学的効果を与える。

一般的合成方法

本明細書に記載された新規方法に有益な化合物はスキーム I に示されるような方法 A、B、又は C、好ましくは方法 C により調製し得る。

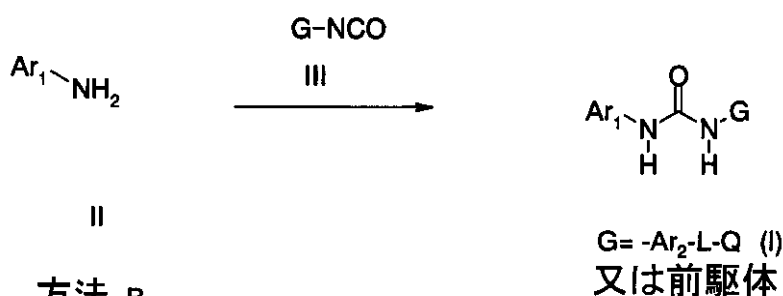
スキーム I

10

【0041】

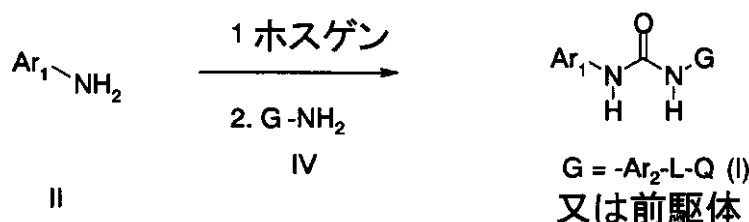
【化8】

方法 A



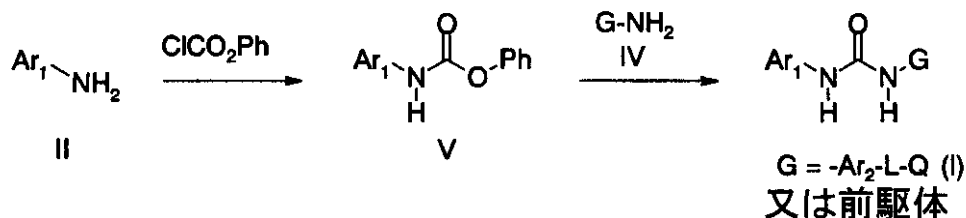
20

方法 B



30

方法 C



40

【0042】

方法 A では、式 II のアミノ複素環及び式 III のアリアルイソシアネートの混合物を非プロトン性の無水溶媒、例えば、THF、エーテル、トルエン、ジオキサン又は酢酸エチルに溶解する。好ましい溶媒は THF である。その混合物を 0-45℃、好ましくは 25℃ で 2-24 時間攪拌し、揮発物を除去する。残渣を適当な溶媒、例えば、酢酸エチル/ヘキサン、酢酸エチル/メタノール、THF/石油エーテル、エタノール/水による再結晶により、又は、例えば、溶離剤としてヘキサン及び酢酸エチルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して式 I の生成物を得る。

方法 B では、式 II のアミノ複素環をハロゲン化溶媒、例えば、塩化メチレン、クロロホルム又はジクロロエタンに溶解する。好ましい溶媒は塩化メチレンである。その混合物をアルカリ、例えば、重炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム水溶液で希釈し、氷浴中で冷却し、

50

ホスゲンを添加する。その混合物を5-30分間激しく攪拌し、10分間が好ましい。有機層を MgSO_4 又は Na_2SO_4 の如き薬剤で乾燥させ、揮発物を除去して式IIの相当するイソシアネートを得る。そのイソシアネート及びアリールアミンIVを非プロトン性の無水溶媒、例えば、THF、エーテル、トルエン、ジオキサン、塩化メチレン又は酢酸エチル中で混合する。好ましい溶媒はTHFである。その混合物を0-45℃、好ましくは25℃で2-24時間攪拌し、揮発物を除去する。残渣を上記のような再結晶又はシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して式Iの化合物を得る。

方法Cでは、式IIのアミノ複素環をハロゲン化溶媒、例えば、塩化メチレン、クロロホルム又はジクロロエタンに溶解する。好ましい溶媒は塩化メチレンである。トリエチルアミンの如き好適な塩基を添加してもよく、続いてフェニルクロロホルメートを添加する。その混合物を0-85℃、好ましくは還流温度で2-24時間攪拌し、揮発物を除去してカルバメートVを得る。そのカルバメート及びアリールアミンIVを非プロトン性の無水溶媒、例えば、THF、エーテル、トルエン、ジオキサン、塩化メチレン又は酢酸エチル中で混合する。好ましい溶媒はTHFである。その混合物を0-110℃、好ましくは還流温度で2-24時間攪拌し、揮発物を除去する。残渣を上記のように精製して式Iの化合物を得る。

10

【0043】

式IIのアミノ複素環を生成するのに使用される方法は所望の複素環の性質に依存するであろう。一般に、式IIの中間体は当業者に知られている方法によりつくられる。幾つかの一般的な方法が下記のスキームに示される。スキームI中の化合物G-NCO又はG-NH₂は市販されていることがあり、又は当業者に知られている方法により調製し得る。GがAr₂-L-Qの前駆体である場合、式(I)の所望の最終生成物は当業者に知られている方法によりつくられてもよい。例示の例が以下の合成実施例の節に含まれる。

20

式XIIIの所望のアミノピラゾールはスキームIIに記載されるように調製し得る。置換基R₃を有する、式VIIIのヒドラジンは方法D又はEにより調製し得る。

方法Dでは、式VIのアリールブロミドを非プロトン性の不活性溶媒、例えば、THF、1,4-ジオキサン又はジエチルエーテルに溶解し、不活性雰囲気下で低温に冷却する。溶解に好ましい温度は-77℃である。反応温度を0℃以下、好ましくは-60℃以下に保ちながら非プロトン性の不活性溶媒、例えば、ヘキサン、THF又はエーテルに溶解した強塩基を滴下して添加する。好ましい塩基はアルキルリチウム試薬であり、sec-ブチルリチウムが最も好ましい。塩基の添加後に、その反応混合物を30-90分間の時間の期間にわたって、又は出発アリールブロミドが消費されるまで攪拌する。反応温度を0℃以下、好ましくは-60℃以下に保ちながら過剰のジアルキルアゾジカルボキシレートを追加する。好ましいジアルキルアゾジカルボキシレートはジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレートである。その反応液を低温で攪拌し、0.5時間～2時間後に室温に温める。その反応を水の添加により停止し、生成物を非プロトン性溶媒、例えば、酢酸エチル、ジエチルエーテル又はクロロホルムで抽出する。有機層を MgSO_4 又は Na_2SO_4 の如き薬剤で乾燥させ、揮発物を除去する。残渣をプロトン性溶媒、例えば、メタノール又はイソプロパノールに溶解し、好ましくは0-5℃に冷却し、酸で処理する。好ましい酸は塩酸、臭化水素酸、硫酸及びトリフルオロ酢酸である。ガス形態の塩酸が最も好ましい。過剰の酸の添加後に、全ての出発物質が消費されるまで混合物を溶媒の還流温度で加熱する。冷却後、式VIII塩の生成物アリール-ヒドラジンを濾過し、乾燥させる。

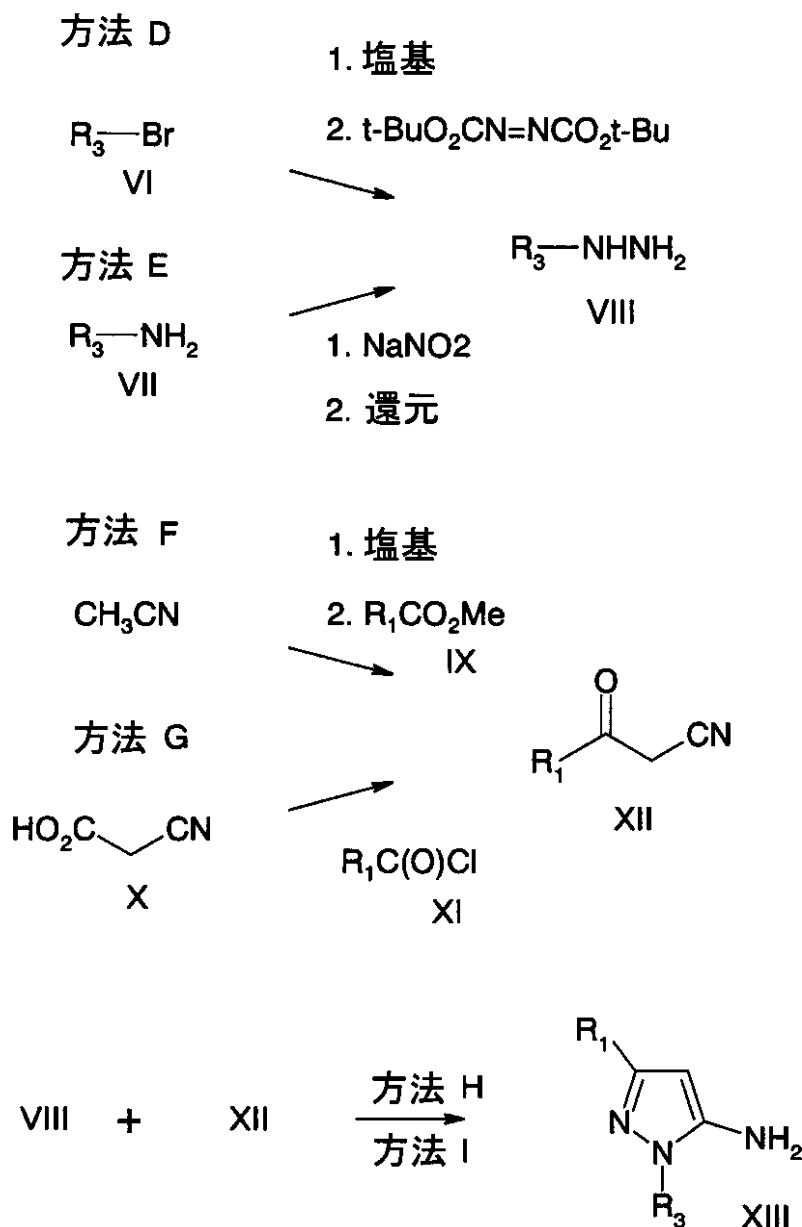
30

40

スキームII

【0044】

【化9】



10

20

30

40

50

【 0 0 4 5 】

方法 E では、式 VII の R_3 を有するアリールアミンを塩酸、臭化水素酸又は硫酸の如き濃厚な酸水溶液に溶解し、氷浴温度に冷却する。最も好ましい酸は 3-8N の濃度を有する塩酸であり、最も好ましい濃度は 6N である。低温に保ちながら水中のニトロソ化試薬を滴下して添加する。好ましい温度は 0-5 である。好ましい試薬は亜硝酸ナトリウムである。その反応液を 10-90 分間攪拌し、低温に保ちながら還元剤を添加する。好ましい温度は 0-5 である。還元剤として、亜鉛、鉄、ヨウ化サマリウム及び塩化スズ(II) が挙げられる。最も好ましい薬剤は 3-8N の濃度（最も好ましい濃度は 6N である）を有する塩酸水溶液に溶解された塩化スズ(II) である。その反応液を 0.5-3 時間攪拌し、12-14 の pH までのアルカリで反応停止する。アルカリ試薬として、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム及び水酸化カルシウムが挙げられる。最も好ましいアルカリ試薬は水酸化カリウムである。その水溶液を非プロトン性有機溶媒、例えば、ジエチルエーテル、クロロホルム、酢酸エチル及び塩化メチレンで抽出する。有機層を MgSO_4 及び Na_2SO_4 の如き薬剤で乾燥させ、揮発物を除去してアリール-ヒドラジン(VIII)を得、これは更に精製しないで先に進めることができる。

R_1 を有する α -ケトニトリル(XII) は方法 F 又は G により調製し得る。方法 F では、金属水素化物、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム又は水素化リチウムを 35-85 の温

度で無水の不活性な非プロトン性溶媒、例えば、ジエチルエーテル、THF及びジオキサン中で懸濁させる。最も好ましい金属水素化物は水素化ナトリウムであり、最も好ましい溶媒は75 °Cの温度のTHFである。アルキルエステル、好ましくはメチルエステル(IX)、及びアセトニトリルを無水の不活性な非プロトン性溶媒、例えば、ジエチルエーテル、THF又はジオキサンに溶解し、その金属水素化物懸濁液に滴下して添加する。好ましい溶媒はTHFである。その混合物を3-24時間高温に保ち、室温に冷却し、非プロトン性溶媒及び酸水溶液で希釈する。有機層を水及び食塩水で洗浄し、 MgSO_4 及び Na_2SO_4 の如き薬剤で乾燥させ、揮発物を除去して α -ケトニトリル(XII)を得、これは更に精製しないで使用し得る。

【0046】

また、方法Gに従って、無水の不活性な非プロトン性溶媒、例えば、ジエチルエーテル、THF及びジオキサン中の強塩基、例えば、アルキルリチウム試薬及び金属アミド試薬、例えば、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、メチルリチウム及びリチウムジイソプロピルアミドの溶液を0 °C以下に冷却する。好ましい塩基は*n*-ブチルリチウムであり、好ましい溶媒はTHFであり、好ましい温度は-77 °Cである。無水の不活性な非プロトン性溶媒、例えば、ジエチルエーテル、THF及びジオキサン、最も好ましくはTHF中のシアノ酢酸(X)の溶液を0 °C以下の反応温度、好ましくは-77 °Cに保ちながら滴下して添加する。0 °Cに温めながら反応液を10-45分間攪拌する。シアノ酢酸のジアニオンの溶液を-25 °C以下の温度、好ましくは-77 °Cに冷却する。無水の不活性な非プロトン性溶媒、例えば、ジエチルエーテル、THF及びジオキサン、最も好ましくはTHFに溶解したアルキル酸クロリド(XI)を添加する。その反応混合物を10-30分で0 °Cに温め、酸水溶液で反応停止する。生成物を有機溶媒、例えば、クロロホルム、酢酸エチル、エーテル及び塩化メチレンで抽出する。合わせた有機抽出液を MgSO_4 及び Na_2SO_4 の如き薬剤で乾燥させ、揮発物を除去して α -ケトニトリル(XII)を得、これは更に精製しないで使用し得る。

次いで所望のアミノピラゾール(XIII)が方法H又はIにより調製し得る。方法Hでは、アリールヒドラジンVIII及び α -ケトニトリルXIIを有機溶媒、例えば、トルエン、エタノール、イソ-プロパノール又は*t*-ブタノール中で混合する。好ましい溶媒はエタノールである。酸、例えば、塩酸、*p*-トルエンスルホン酸又は硫酸を添加する。好ましい酸は濃塩酸である。その混合物を50-100 °Cの温度、好ましくは80 °Cで10-24時間加熱し、室温に冷却する。その混合物を非プロトン性有機溶媒、例えば、酢酸エチル、エーテル、クロロホルム及び塩化メチレンで希釈し、アルカリ、例えば、重炭酸ナトリウム及び炭酸カリウム水溶液で洗浄する。有機層を MgSO_4 及び Na_2SO_4 の如き薬剤で乾燥させ、揮発物を除去して残渣を得、これを再結晶又は溶離剤としてヘキサン及び酢酸エチルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製する。生成物に富む画分を集め、揮発物を除去して所望のアミノピラゾール(XIII)を得る。

また、方法Iを使用して、アリールヒドラジンVIII及び α -ケトニトリルXIIを有機溶媒、例えば、トルエン、エタノール、イソ-プロパノール又は*t*-ブタノール中で混合する。好ましい溶媒はトルエンである。水を共沸除去しながらその混合物を3-24時間にわたって還流温度で加熱し、上記のように処理してアミノピラゾールXIIIを得る。

所望のアミノチオフエンに一般的な合成がスキームIII、方法Jに示される。

【0047】

【化10】

10

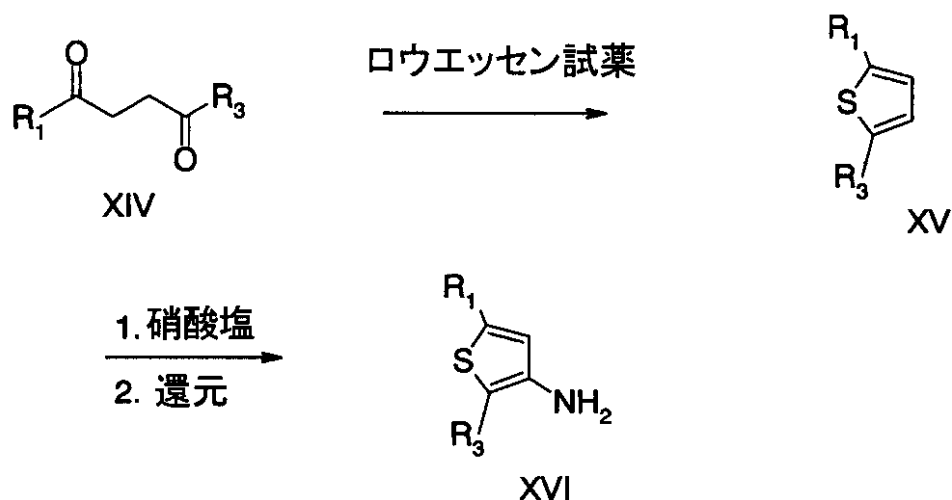
20

30

40

スキーム III

方法 J



10

【 0 0 4 8 】

20

1-アリール-5-アルキル-ブタン-1,4-ジオン (XIV) 及び硫酸化試薬、例えば、ロウエッセン試薬又は硫化リン (V)、好ましくはロウエッセン試薬の混合物を非プロトン性の無水溶媒、例えば、トルエン、THF 及びジオキサンに溶解する。好ましい溶媒はトルエンである。その混合物を高温、好ましくは溶媒還流温度で 1-10 時間加熱する。揮発物を除去し、溶離剤としてヘキサン及び酢酸エチルを使用して残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製する。生成物に富む画分を集め、揮発物を除去して置換チオフェン XV を得る。

置換チオフェン XV の混合物を無水酢酸又は酢酸の如き溶媒に溶解する。好ましい溶媒は無水酢酸である。その混合物を 0-30℃、好ましくは 10℃ に冷却する。無水酢酸又は酢酸の如き溶媒（好ましい溶媒は無水酢酸である）中の濃硝酸の溶液を 0-30℃、好ましくは 10℃ に冷却しながら添加する。その混合物を 10-120 分間攪拌し、氷に注ぎ、非プロトン性溶媒、例えば、ジエチルエーテル、クロロホルム、酢酸エチル又は塩化メチレンで抽出する。有機抽出液をアルカリ水溶液で洗浄し、 $MgSO_4$ 及び Na_2SO_4 の如き薬剤で乾燥させ、揮発物を除去する。溶離剤としてヘキサン及び酢酸エチルを使用して残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製する。生成物に富む画分を集め、揮発物を除去して 2-アリール-5-アルキル-3-ニトロチオフェンを得る。2-アリール-5-アルキル-3-ニトロチオフェンを金属、例えば、鉄、スズ及び亜鉛又は接触水素化により還元する。好ましい還元は 50-100℃ の温度、好ましくは 100℃ で 5-30 分間にわたって酢酸中の鉄により生じる。室温に冷却した後、反応液を水で希釈し、アルカリ、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム又は重炭酸ナトリウムで中和し、非プロトン性溶媒、例えば、ジエチルエーテル、酢酸エチル又は塩化メチレンで抽出する。有機抽出液を $MgSO_4$ 及び Na_2SO_4 の如き薬剤で乾燥させ、揮発物を除去して所望のアミノチオフェン XVI を得る。

30

40

【 0 0 4 9 】

その他の所望のアミノ複素環は当業界で知られており、また文献に記載されている方法により調製し得る。以下の例は例示であり、当業者により認められるように、特別な試薬又は条件が個々の化合物につき必要に応じて変更し得る。以下のスキームに使用される中間体は市販されており、又は当業者により市販の物質から容易に調製される。

スキーム IV は Stevenson ら (J. Am. Chem. Soc., 1937, 59, 2525) により記載されたような所望のアミノフランに一般的なスキームを概説する。エチルアロイルアセテート (XVII) をエーテル又は THF の如き非プロトン性溶媒に溶解し、ナトリウム、ナトリウムエトキシド又は水素化ナトリウムの如き強塩基で処理し、そのアニオンを 0℃ の如き低温でプロモ

50

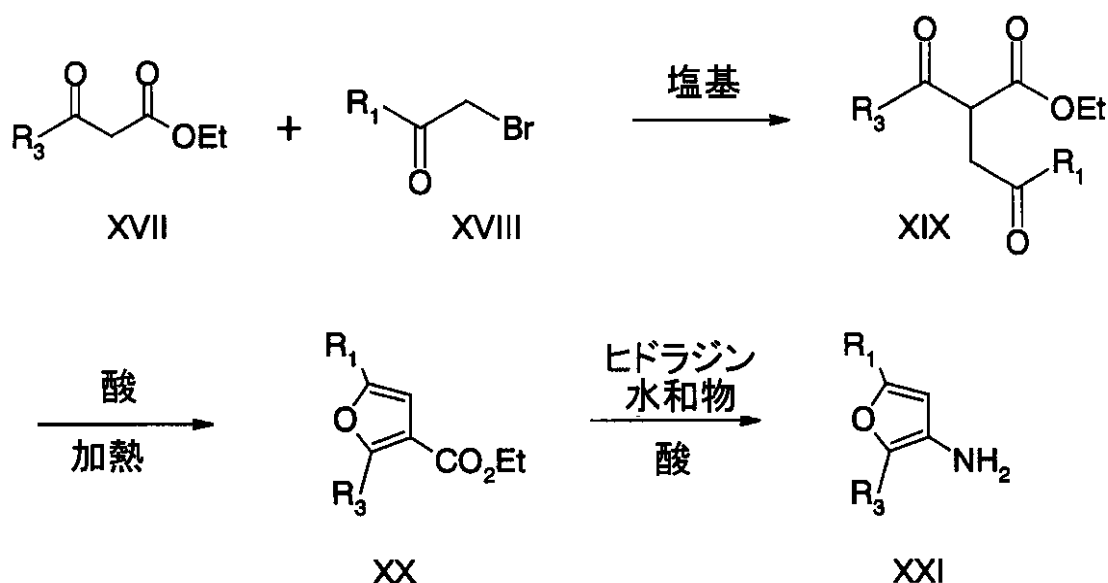
メチルアルキルケトン (XVIII) と反応させる。出発物質が残らなくなるまで反応液を撹拌した後、それを冷水に注ぎ、非プロトン性溶媒で抽出する。合わせた抽出液を MgSO_4 又は Na_2SO_4 の如き薬剤で乾燥させる。ジケト-エステル (XIX) は更に精製しないで先に進められてもよく、又は蒸留もしくはシリカゲルクロマトグラフィーにより精製されてもよい。エタノールの如きプロトン性溶媒中のジケト-エステルを硫酸又は塩酸の如き鉱酸の存在下で 5-10 時間加熱し、非プロトン性溶媒で抽出する。合わせた抽出液を MgSO_4 又は Na_2SO_4 の如き薬剤で乾燥させる。そのフラン-エステル (XX) は更に精製しないで先に進められてもよく、又は蒸留もしくはシリカゲルクロマトグラフィーにより精製されてもよい。エタノールの如きプロトン性溶媒中のフラン-エステルをヒドラジン水和物で処理し、その混合物を 2-5 日間にわたって加熱する。ヒドラジドを上記のように単離し、熱ギ酸で処理し、

10

【 0 0 5 0 】

【 化 1 1 】

スキーム IV



20

30

【 0 0 5 1 】

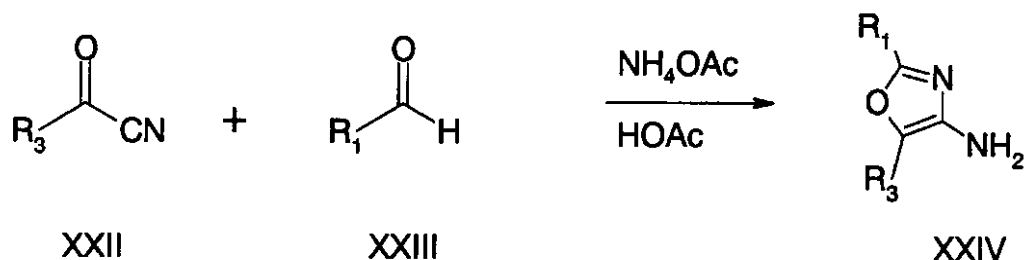
置換 4-アミノオキサゾールの合成は Lakhanra (J. Het. Chem., 1988, 25, 1413) により記載された操作と同様に行なわれてもよく、スキーム V に示される。酢酸中のアロイルシアニド (XXII)、アルデヒド (XXIII) 及び無水酢酸アンモニウムの混合物を 3-6 時間にわたって 100-110 °C に加熱し、室温に冷却し、水で反応停止する。非プロトン性溶媒で抽出して生成物 XXIV を得、これは更に精製しないで先に進められてもよく、又は再結晶もしくはシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し得る。

40

スキーム V

【 0 0 5 2 】

【 化 1 2 】



50

【 0 0 5 3 】

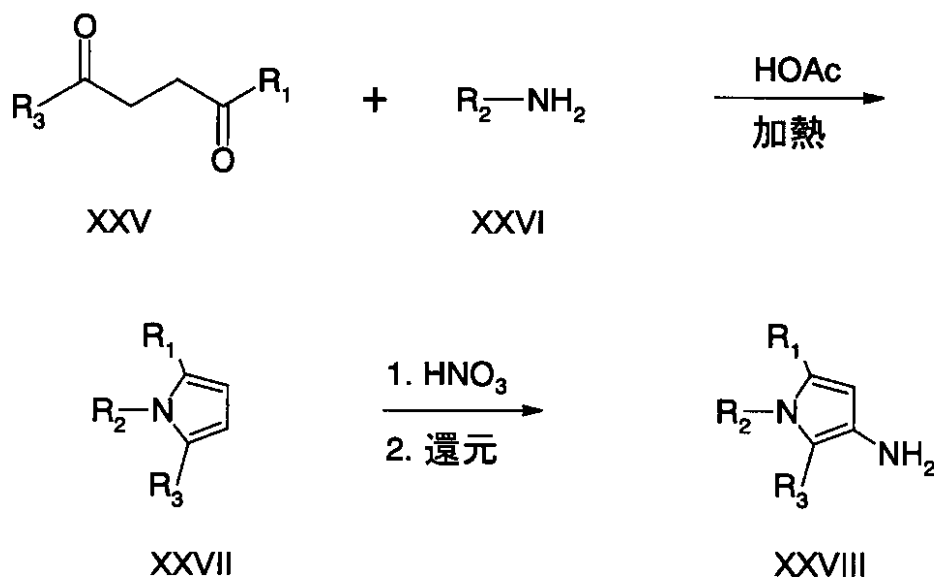
置換3-アミノピロール(XXVIII)の合成はAielloら, J. Chem. Soc. Perkins Trans. I, 1981, 1と同様の様式で行ない得る。これがスキームVIに概説される。酢酸中のアリールジオキサアルカン(XXV)及びアミン(XXVI)の混合物を3-6時間にわたって100-110 °で加熱し、通常の様式で処理する。酢酸中の生成物(XXVII)をニトロ化剤、例えば、硝酸及び濃硫酸中の硝酸カリウムで処理する。その混合物を冷水に注ぎ、非プロトン性溶媒で抽出する。合わせた抽出液をMgSO₄及びNa₂SO₄の如き薬剤で乾燥させる。揮発物を除去してニトロ-ピロールを得、これは更に精製しないで先に進められてもよく、又は再結晶もしくはシリカゲルクロマトグラフィーにより精製されてもよい。そのニトロ-ピロールを酢酸中の鉄又はパラジウム/活性炭を使用する接触水素化によりアミンに還元する。アミノピロール(XXVIII)は更に精製しないで先に進められてもよく、又は再結晶もしくはシリカゲルクロマトグラフィーにより精製されてもよい。

10

スキームVI

【 0 0 5 4 】

【 化 1 3 】



20

30

【 0 0 5 5 】

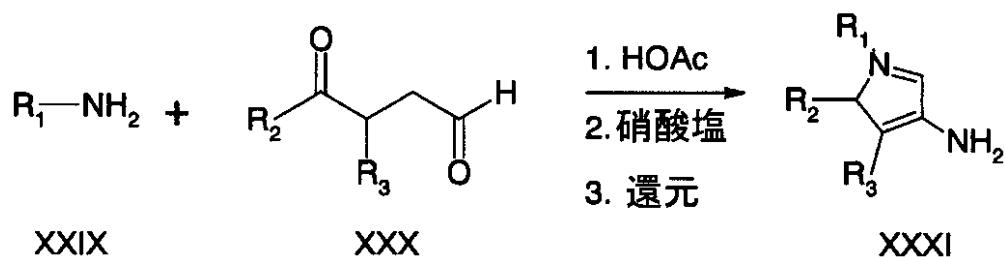
同様の様式で、酢酸中のアミンXXIX及び3-アリール-2,5-ジオキサアルカン(XXX)の混合物を2-24時間にわたって80-110 °の温度に加熱する。その反応液を水で希釈し、有機溶媒で抽出する。合わせた抽出液をMgSO₄又はNa₂SO₄の如き薬剤で乾燥させ、揮発物を除去する。得られるピロールをニトロ化剤で処理し、続いて上記のようにXXXIに還元する。生成物は更に精製しないで先に進められてもよく、又は再結晶もしくはシリカゲルクロマトグラフィーにより精製されてもよい。この方法がスキームVIIに示される。

【 0 0 5 6 】

【 化 1 4 】

40

スキームVII



50

【 0 0 5 7 】

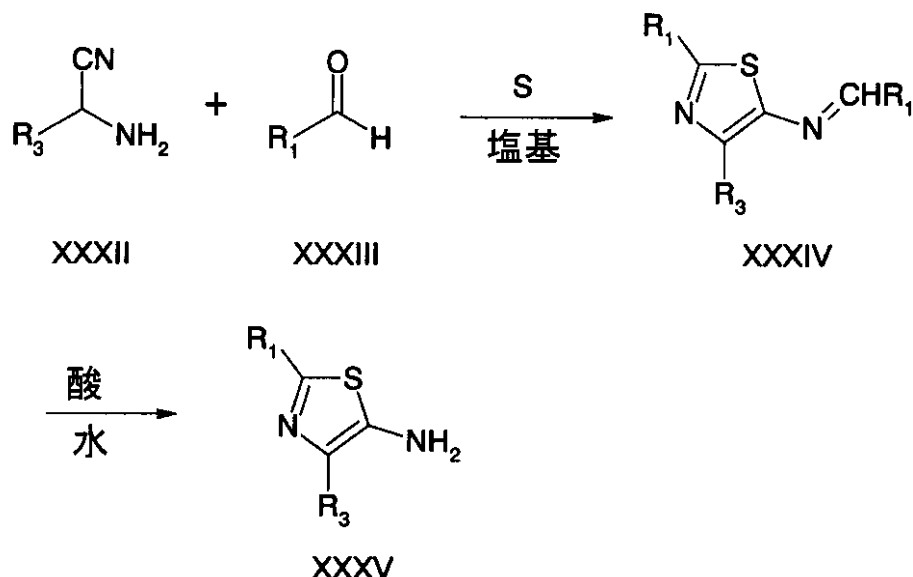
置換5-アミノチアゾール(XXXV)はGerwaldら, J. Prakt. Chem. 1973, 315, 539と同様の様式で調製し得る。スキームVIIIに示されるように、エタノール及びメタノールの如き無水溶媒中のアミノシアニドXXXII、アルデヒドXXXIII及び硫黄の混合物に、トリエチルアミンの如き塩基を滴下して添加する。その混合物を1-3時間にわたって50 で加熱する。その混合物を冷却し、過剰の硫黄を除去する。酢酸を添加して混合物を中和し、固体を集める。イミンXXXIVを水及び有機溶媒中の酸、例えば、塩酸及びトルエンスルホン酸で処理する。出発物質が消費された後、反応液を処理し、生成物XXXVが更に精製しないで先に進められてもよく、又は再結晶もしくはシリカゲルクロマトグラフィーにより精製されてもよい。

10

【 0 0 5 8 】

【 化 1 5 】

スキーム VIII



20

【 0 0 5 9 】

Gewaldら (J. Pract. Chem., 1973, 315, 539) により記載された操作と同様の置換2-アミノチオフェン(XXXVII)の合成がスキームIXに示される。0-50 の温度の酢酸の如きプロトン性溶媒中の二置換チオフェン-3-カルボン酸(XXXVI)の混合物をニトロ化剤、例えば、硝酸又は濃硫酸中の硝酸カリウムで処理する。出発物質が消費された後、反応液を氷に注ぎ、生成物を非プロトン性溶媒で抽出する。合わせた抽出液を $MgSO_4$ 及び Na_2SO_4 の如き薬剤で乾燥させ、揮発物を除去する。そのニトロチオフェンを酢酸中の鉄又はパラジウム/活性炭を使用する接触水素化によりアミンに還元する。そのアミノ-チオフェンは更に精製しないで先に進められてもよく、又は再結晶もしくはシリカゲルクロマトグラフィーにより精製されてもよい。

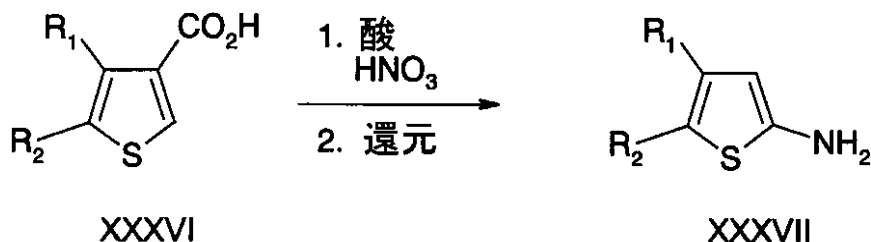
30

【 0 0 6 0 】

【 化 1 6 】

40

スキームIX



10

【0061】

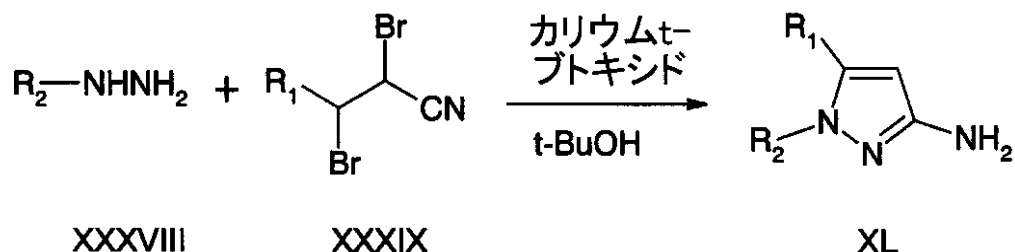
1,5-二置換-3-アミノピラゾール(XL)はEgeら(J. Het. Chem., 1982, 19, 1267)により記載された操作と同様の様式で、スキームXに示されるように調製し得る。カリウムを無水t-ブタノールに添加し、その混合物を5℃に冷却する。ヒドラジンXXXVIIIを添加し、続いてシアノジプロモアルカンXXXIXを添加する。その混合物を還流温度で3-10時間加熱する。その混合物を室温に冷却し、氷水に注ぐ。生成物を有機溶媒で抽出する。合わせた抽出液を MgSO_4 又は Na_2SO_4 の如き薬剤で乾燥させ、揮発物を除去する。生成物XLは更に精製しないで先に進められてもよく、又は再結晶もしくはシリカゲルクロマトグラフィーにより精製されてもよい。

20

スキームX

【0062】

【化17】



30

【0063】

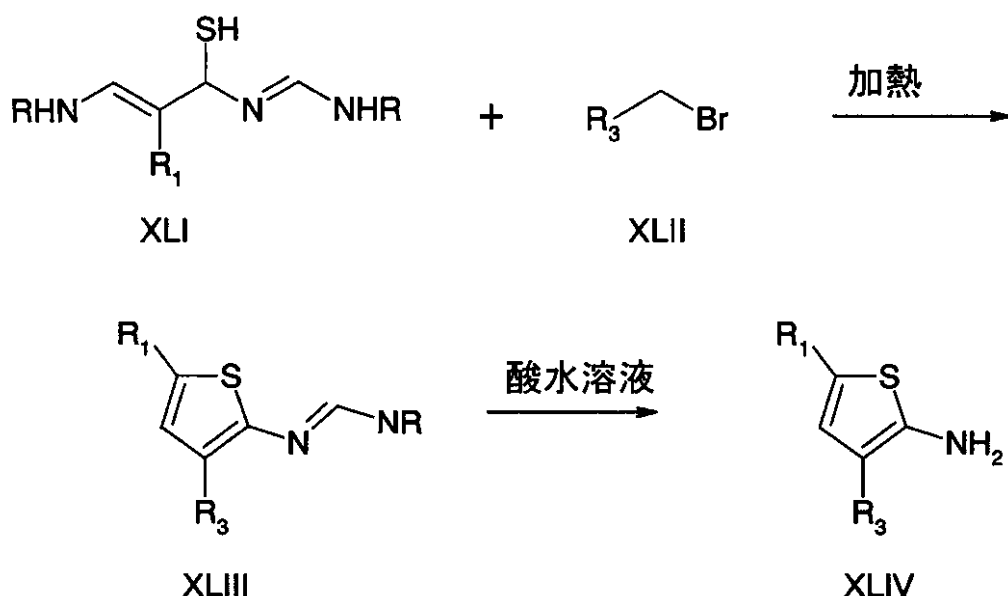
スキームXIに示される2-アミノ-3,5-二置換チオフェンの合成はKnollら(J. Pract. Chem., 1985, 327, 463と同様の様式で行なわれる。メタノール又はエタノールの如きプロトン性溶媒中の置換N-(3-アミノチオアクリロイル)-ホルムアミジン(XLI)及び置換プロミド(XLII)の混合物を5-30分間にわたって好ましくは還流温度で加熱し、室温以下に冷却する。生成物チオフェン-イミンを濾過し、乾燥させる。チオフェン-イミンXLIIIを酸水溶液による処理によりチオフェン-アミン(XLIV)に変換する。

【0064】

【化18】

40

スキーム XI



10

20

【 0 0 6 5 】

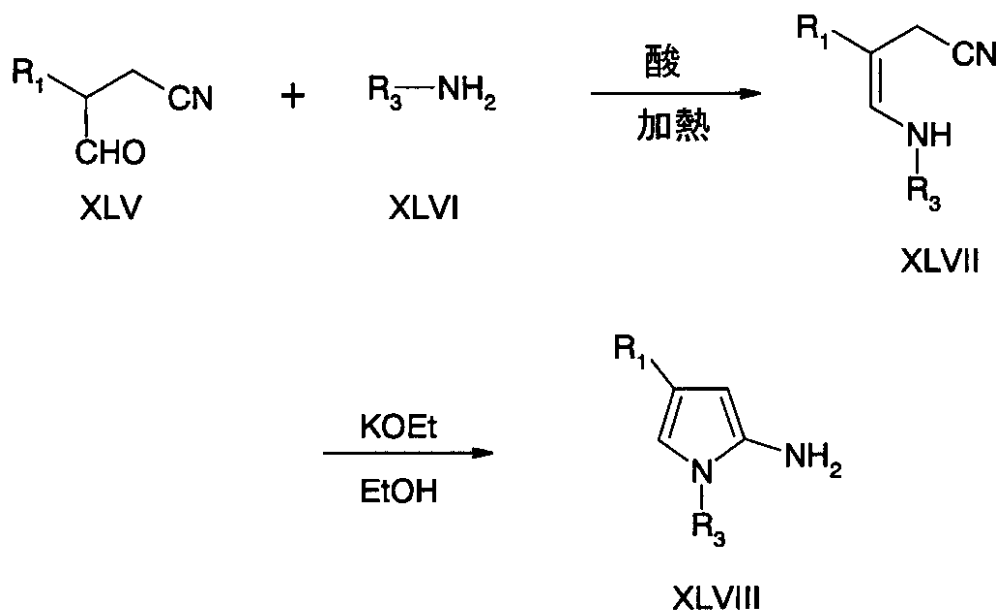
1,4-二置換-2-アミノピロール(XLVIII)の合成はBrodrickら(J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1975, 1910)と同様の様式で、スキームXIIに示されるように行ない得る。水中のホルミルニトリルのカリウム塩XLVをアミンXLVI及び酢酸で処理し、その混合物を5-30分間にわたって50-90 で加熱する。アミノニトリルXLVIIを冷却後に濾過により集め、次いで室温で2-5時間にわたってエタノール性カリウムエトキシドの如き塩基とともに攪拌し、揮発物を除去する。残渣を水で希釈し、有機溶媒で抽出する。合わせた抽出液をMgSO₄及びNa₂SO₄の如き薬剤で乾燥させ、揮発物を除去する。生成物(XLVIII)は更に精製しないで先に進められてもよく、又は再結晶もしくはシリカゲルクロマトグラフィーにより精製されてもよい。

30

【 0 0 6 6 】

【 化 1 9 】

スキーム XII



40

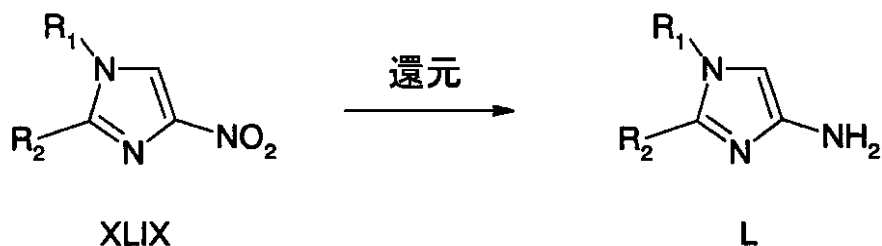
50

【 0 0 6 7 】

例えば、酢酸中の鉄又は接触水素化による相当するニトロ化合物 (XLIX) の還元による1,2-二置換-4-アミノイミダゾール (L) の調製はAl-Shaarら (J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1992, 2779) により記載されたように、スキームXIIIに示されるように行ない得る。スキームXIII

【 0 0 6 8 】

【 化 2 0 】



10

【 0 0 6 9 】

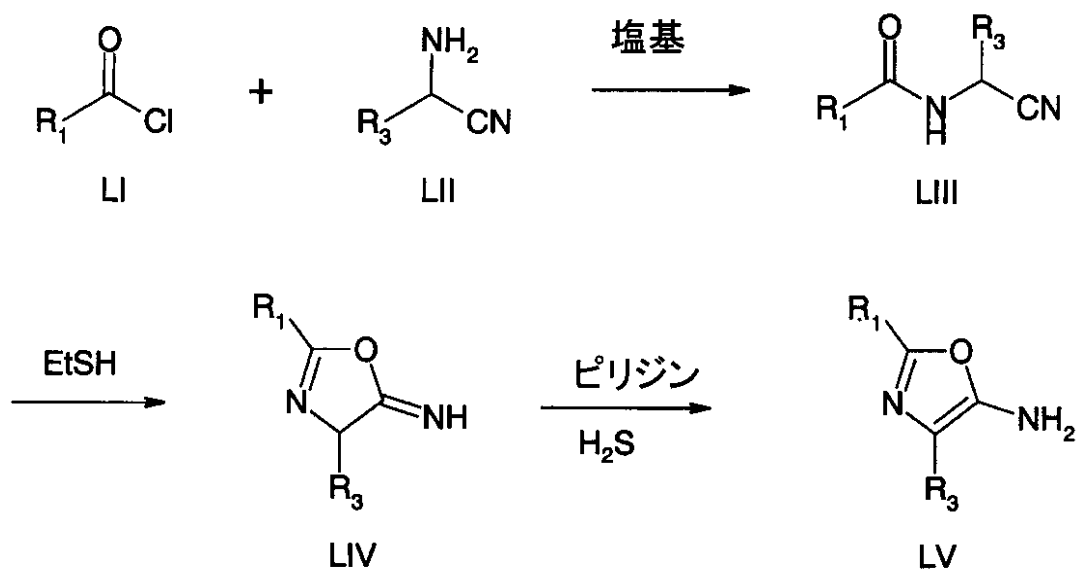
2,4-二置換5-アミノオキサゾール (LV) はPoupaertら (Synthesis, 1972, 622) により記載された操作と同様の様式でスキームXIVに示されるように調製し得る。酸クロリドLIを非プロトン性溶媒、例えば、THF、ベンゼン、トルエン又はエーテル中の2-アミノニトリルLII及びトリエチルアミンの如き塩基の冷混合物に添加する。好ましい温度は0 である。その混合物を12-24時間攪拌し、水洗する。揮発物を除去し、生成物LIIIを5-30分間にわたって乾燥塩化メチレン中のエチルメルカプタン及び乾燥塩化水素で処理する。固体5-イミノ-1,3-オキサゾール塩酸塩 (LIV) を濾過により集め、乾燥ピリジンに溶解し、その溶液を0 で4時間で硫化水素で飽和する。その混合物を有機溶媒で希釈し、水洗し、乾燥させる。揮発物を除去して5-アミノ-1,3-オキサゾール生成物 (LV) を得、これは更に精製しないで先に進められてもよく、又はシリカゲルクロマトグラフィーにより精製されてもよい。

20

【 0 0 7 0 】

【 化 2 1 】

スキームXIV



40

【 0 0 7 1 】

1,4-二置換-2-アミノピラゾールの合成はスキームXVに示され、Lanciniら, J. Het. Chem., 1966, 3, 152に記載されたように行ない得る。水及び酢酸中の置換アミノケトン (LVI)

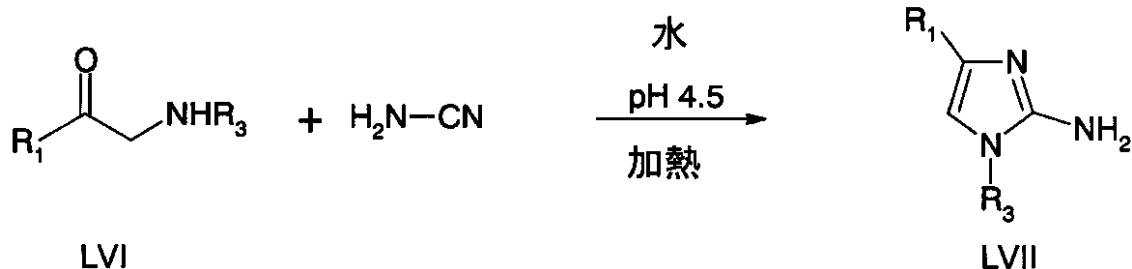
50

及びシアナミドの混合物に、pH 4.5に達するまで水酸化ナトリウム水溶液を添加した。その混合物を1-5時間にわたって50-90 で加熱し、冷却し、水酸化アンモニウムで塩基性にする。生成物を濾過により集め、乾燥させる。

【0072】

【化22】

スキーム XV



10

【0073】

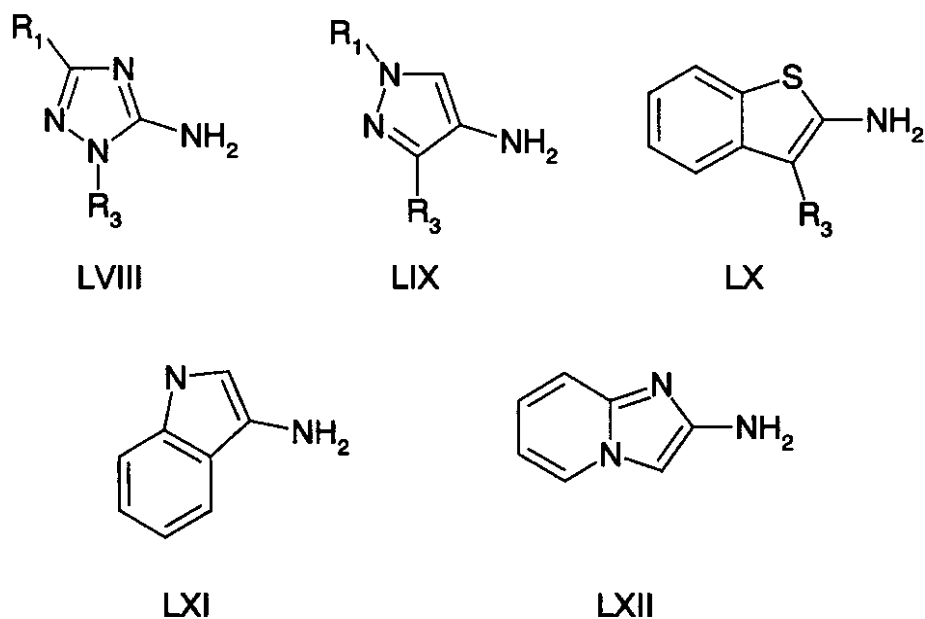
上記の場合のように、中間体として有益な多くのその他のアミノ複素環の合成は文献に記載され、又は当業者に知られている方法と同様の方法により行ない得る。幾つかの追加の例がスキームXVIに示される。2,5-二置換-3-アミノトリアゾール(LVIII)がPlenkiewiczら (Bull. Chem. Soc. Belg. 1987, 96, 675) により記載されていた。1,3-二置換-4-アミノピラゾール(LIX)がGuarneriら (Gazz. Chim. Ital. 1968, 98, 569) により記載されていた。Damanyら (Tetrahedron, 1976, 32, 2421) は2-アミノ-3-置換ベンゾチオフェン(LX)を記載している。3-アミノインドール(LXI)がForestiら (Gazz. Chim. Ital., 1975, 105, 151) により記載されている。Bristowら (J. Chem. Soc., 1954, 616) はイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルアミン(LXII)を記載している。

20

スキーム XVI

【0074】

【化23】



30

40

【0075】

治療上の使用方法

本発明によれば、WO 00/43384及び米国特許第6,319,921号に記載されたような式(I)の化合物の新規使用方法が提供される。本明細書に開示された化合物は細胞からの炎症性サイ

50

トカイン生成を有効にブロックする。サイトカイン生成の抑制は種々のサイトカイン媒介疾患又は過剰のサイトカイン生成と関連する症状、例えば、炎症を伴う疾患及び症状を予防し、治療するのに魅力的な手段である。こうして、化合物は下記の症状及び疾患の治療に有益であると記載されている：慢性関節リウマチ、骨関節炎、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬、移植片対宿主病、全身性エリテマトーデス、腎炎、灌流損傷、骨多孔症を含む骨吸収疾患、アテローム硬化症、トキシックショック症候群、喘息、接触皮膚炎、及びインスリン依存性真性糖尿病。

驚くことに、本明細書に開示された化合物は煙の吸入により生じた肺の急性炎症及び慢性炎症、子宮内膜症、ベーチェット病、ブドウ膜炎、強直性脊椎炎、膵臓炎、癌、経皮経腔冠状血管形成、アルツハイマー病、外傷性関節炎、敗血症、慢性閉塞性肺疾患及び鬱血性心不全の治療方法に有益であることが最初に発見された。

治療上の使用について、化合物はあらゆる通常の様式であらゆる通常の投薬形態で投与し得る。投与の経路として、静脈内、筋肉内、皮下、滑液包内、注入、舌下、経皮、経口、局所又は吸入が挙げられるが、これらに限定されない。投与の好ましい様式は経口及び静脈内である。

【0076】

化合物は単独で投与されてもよく、又はインヒビターの安定性を高め、或る実施態様においてそれらを含む医薬組成物の投与を促進し、増大された溶解もしくは分散を与え、抑制活性を増大し、補助的治療を与える等のアジュバント（その他の活性成分を含む）と組み合わせ投与されてもよい。有利には、このような組み合わせ療法は低用量の通常の治療薬を利用し、こうしてこれらの薬剤が単一療法として使用される場合に生じる可能な毒性及び不利な副作用を回避する。本発明の化合物は単一医薬組成物へと通常の治療薬又はその他のアジュバントと物理的に合わされてもよい。これに関して、Cappolaらの米国特許出願第09/902,822号、PCT/US01/21860及び米国仮特許出願第60/313,527号が参考になされ、夫々が参考としてそのまま本明細書に含まれる。有利には、化合物はその後に単一投薬形態と一緒に投与し得る。或る実施態様において、化合物のこのような組み合わせを含む医薬組成物は少なくとも約5% (w/w)、更に好ましくは少なくとも約20%の式(1)の化合物又はその組み合わせを含む。本発明の化合物の最適% (w/w)は変化してもよく、当業者の範囲内である。また、化合物は別々に（連続又は平行に）投与されてもよい。別々の投薬は投薬養生法において一層大きな融通性を可能にする。

上記のように、本明細書に記載された投薬形態は当業者に知られている医薬上許される担体及びアジュバントを含む。これらの担体及びアジュバントとして、例えば、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、緩衝剤物質、水、塩又は電解質及びセルロースをベースとする物質が挙げられる。好ましい投薬形態として、錠剤、カプセル、カプレット、液体、溶液、懸濁液、エマルション、ロゼンジ、シロップ、再生粉末、顆粒、座薬及び経皮パッチが挙げられる。このような投薬形態の調製方法が知られている（例えば、H.C. Ansel及びN.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 第5編, Lea and Febiger (1990)を参照のこと）。投薬レベル及び要件が当業界で良く認められており、特別な患者に適した利用できる方法及び技術から当業者により選択し得る。或る実施態様において、投薬レベルは70kgの患者について約1-1000mg/投薬の範囲である。毎日1回の投薬が充分であり得るが、毎日5回まで与えられてもよい。経口用量について、2000mg/日までが必要とされるかもしれない。当業者が認めるように、更に低い用量又は高い用量が特別な因子に応じて必要とされるかもしれない。例えば、特定の用量及び治療養生法は患者の全般の健康プロフィール、患者の疾患の重度及び経過又はその気質、並びに治療医師の判断の如き因子に依存するであろう。これに関して、米国仮特許出願第60/339,249号がまた参考になされる。

【0077】

本発明が更に十分に理解されるために、以下の実施例が示される。これらの実施例は本発明の好ましい実施態様を説明する目的のためであり、本発明の範囲を限定するものと何ら見なされるべきではない。

10

20

30

40

50

以下の実施例は例示であり、当業者により認められるように、特別な試薬又は条件が無用の実験をしないでも個々の化合物について必要により変更し得る。以下のスキームに使用される出発物質は市販されており、又は当業者により知られている市販物質から容易に調製される。これに関して、米国特許第6,319,921号及び同第6,358,945号、米国特許出願第09/714,539号、同第09/611,109号、同第09/698,442号、同第09/834,797号及び同第09/902,085号、並びに米国仮特許出願第60/283,642号が更に参考にされる。上記の夫々が参考として本明細書にそのまま含まれる。

【実施例】

【0078】

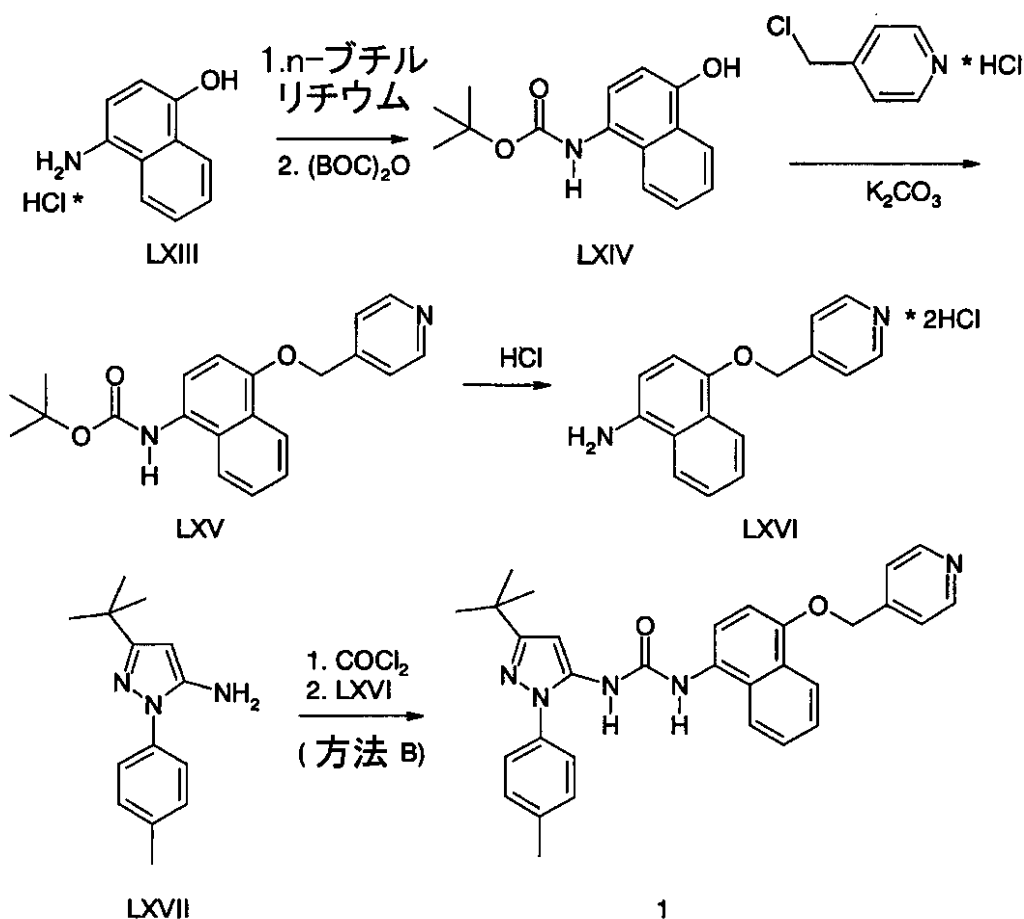
合成実施例

実施例 1

1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-ピリジン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素：

【0079】

【化24】



【0080】

エタノール150ml及び濃HCl 7ml中の4-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩(10.0g)及び4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル(8.67g)の混合物を一夜加熱、還流し、室温に冷却し、アルカリでpH12に塩基性にし、ジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥させた(MgSO₄)。揮発物を真空で除去して残渣を残し、これを熱石油エーテル(100ml)ですり碎き、LXVII12.5gを得た。

-78 の無水THF750ml中の4-アミノ-1-ナフトール塩酸塩(LXIII)(172.1g)の混合物に、n-ブチルリチウム(ヘキサン中1.60M溶液490ml)を60分間にわたって滴下して添加した。添加を完結した後、その混合物を室温に温め、次いで-78 に冷却し、THF200ml中のジ-tert-ブチルジカーボネート((BOC)₂O、192g)を20分間にわたって添加した。その混合物を室

10

20

30

40

50

温に徐々に温め、3時間攪拌し、揮発物の殆どを真空で除去した。残渣を酢酸エチル(1L)で希釈し、水(2X200ml)及び食塩水(200ml)で洗浄し、セライトで濾過し、乾燥させた(MgSO₄)。揮発物を真空で除去してLXIV(226.1g)を得た。

アセトニトリル10ml中のLXIV(0.397g)、4-クロロメチルピリジン塩酸塩(0.237g)及び炭酸カリウム(0.996g、粉末)の混合物を80℃で6時間加熱し、室温に冷却し、水及び酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、乾燥させた(MgSO₄)。揮発物を真空で除去し、酢酸エチルを溶離剤として使用して残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製してLXV(0.277g)を得た。ジオキサン5ml中のLXV(0.26g)及びHCl(ジオキサン中4MのHCl 0.6ml)の混合物を室温で18時間攪拌した。揮発物を真空で除去してLXVIを得た。

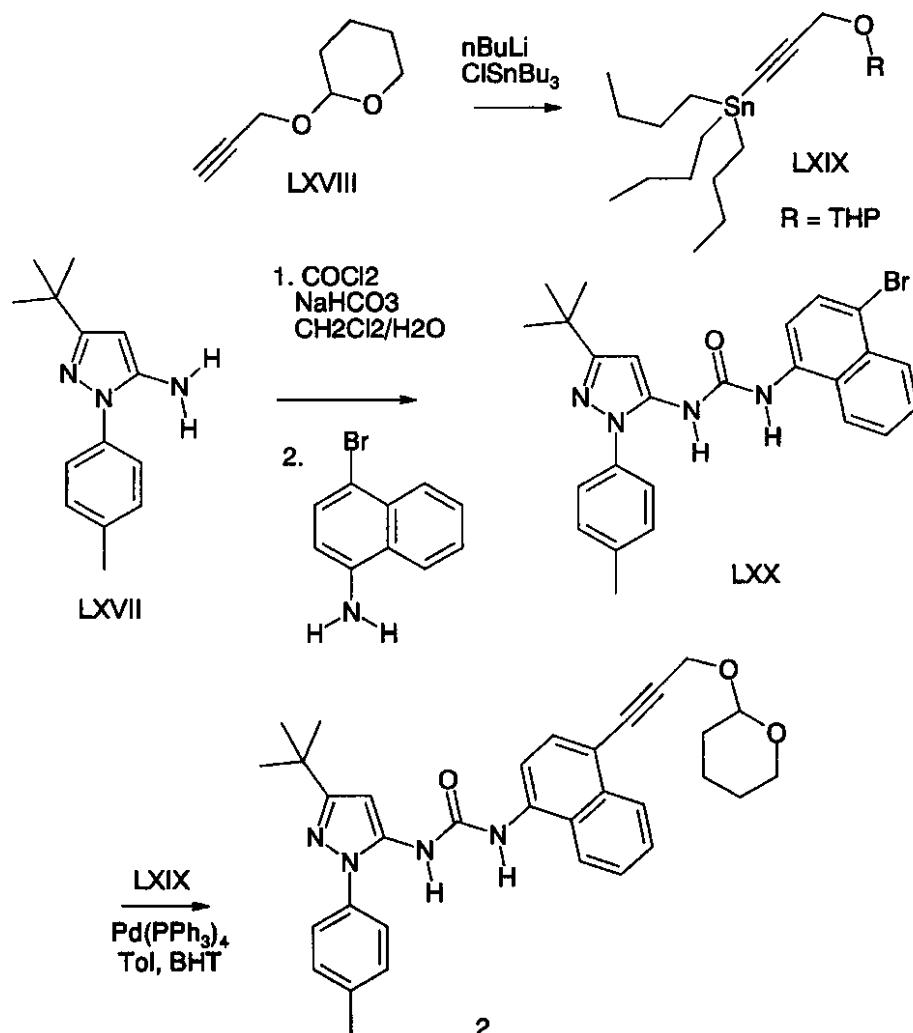
方法Bで概説したように、塩化メチレン10ml及び飽和重炭酸ナトリウム10ml中のLXVII(0.076g)及びホスゲン(トルエン中1.93Mの溶液0.68ml)の混合物を0-5℃で15分間にわたって素早く攪拌し、有機層を乾燥させた(MgSO₄)。揮発物を真空で除去して残渣を残し、これを無水THF5ml中の先からの二塩酸塩(0.104g)及びN,N-ジ-イソプロピルエチルアミン(0.32ml)の混合物に添加した。その混合物を一夜攪拌し、酢酸エチル及び水で希釈した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、乾燥させた(MgSO₄)。揮発物を真空で除去し、酢酸エチルを溶離剤として使用して残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、固体を水及びエタノールで再結晶して1を得た。融点132-133℃。

実施例 2

1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(3-(テトラヒドロピラン-2-イル-オキシ)プロピン-1-イル)ナフタレン-1-イル〕-尿素：

【0081】

【化25】



【 0 0 8 2 】

窒素雰囲気下の -78 の無水THF100ml中のテトラヒドロ-2-(2-プロピニルオキシ)-2H-ピラン(LXVIII)(2.50ml、17.8ミリモル)をシリンジにより添加した、n-ブチルリチウム(ヘキサン中2.5Mの溶液7.1ml)で処理した。その反応を-20 に温め、1時間攪拌した後、トリブチルスズクロリド(4.8ml、17.8ミリモル)を添加した。-20 で1時間攪拌した後、反応混合物を希薄なNaHCO₃溶液(約75ml)で反応停止し、酢酸エチル(3x50ml)で抽出した。合わせたエーテル抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥させた(MgSO₄)。濾過後に、全ての揮発物を真空で除去してLXIXを黄色の油(4.7g、11.0ミリモル即ち収率62%)として生成した。

LXVII(実施例1)(1.00g、3.76ミリモル)及びホスゲン(トルエン中2Mの溶液5.6ml)並びに4-プロモナフチルアミンの混合物を方法B(スキームI及び実施例1)に従って反応させた。生成物を熱ヘプタンですり碎くことにより精製してLXX、融点193-194 (1.75g、3.67ミリモル、収率97%)を得た。

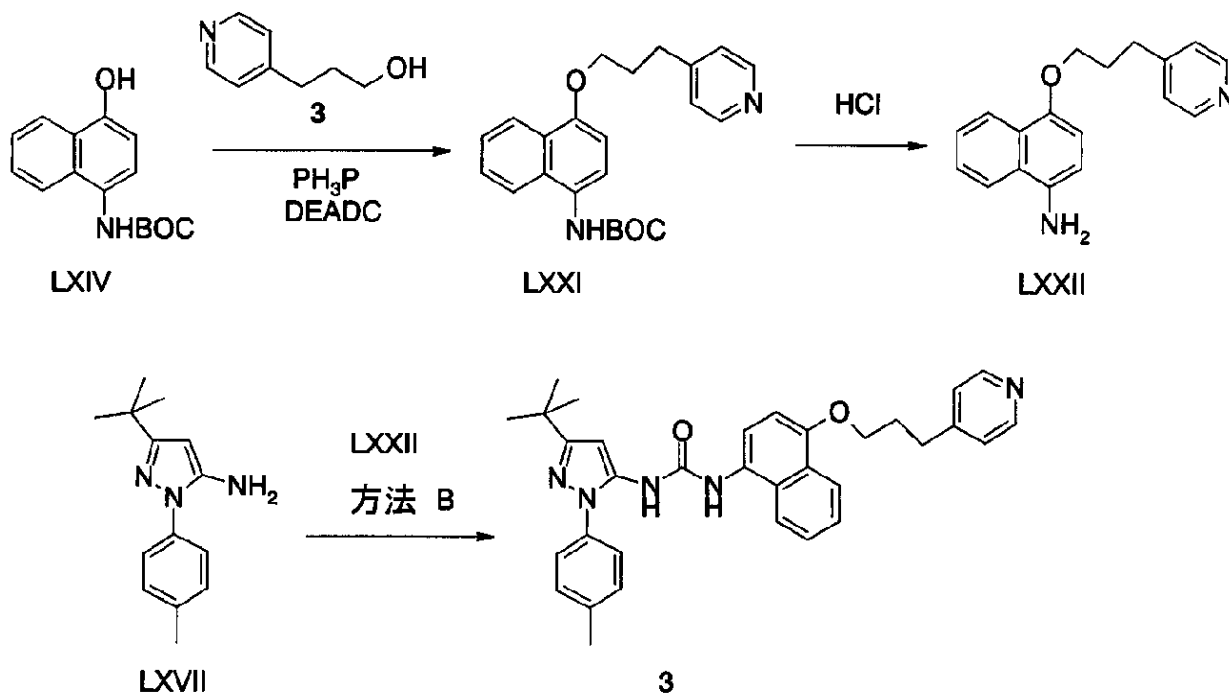
不活性雰囲気下で還流しているトルエン50ml中のLXX(970mg、2.03ミリモル)及びLXIX(1.31g、3.05ミリモル)並びにBHT(50mg)の混合物をテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(350mg、0.305ミリモル)で処理した。その反応混合物は色が黒色に徐々に変化した。40分後に、加熱を停止し、反応混合物が周囲温度に冷却した時に、KFの5Mの水溶液(約75ml)を添加した。その混合物を6時間にわたって激しく攪拌し、次いで生成物を酢酸エチル(3x50ml)で抽出した。合わせた有機抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、全ての揮発物を真空で除去した。溶離剤としてヘキサン中25%の酢酸エチルを使用してカラムクロマトグラフィーにかけ、続いて熱酢酸エチル/ヘキサンで再結晶して780mgの2、融点159-160 (1.45ミリモル、収率72%)を得た。

実施例 3

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-ピリジン-4-イル-プロポキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素(3) :

【 0 0 8 3 】

【 化 2 6 】



【 0 0 8 4 】

無水THF10ml中のLXIV(実施例1)(0.51g)、4-ピリジニル-1-プロパノール(0.76ml)、及びトリフェニルホスフィン(1.5g)の混合物に、ジエチルアゾジカルボキシレート(DEAD

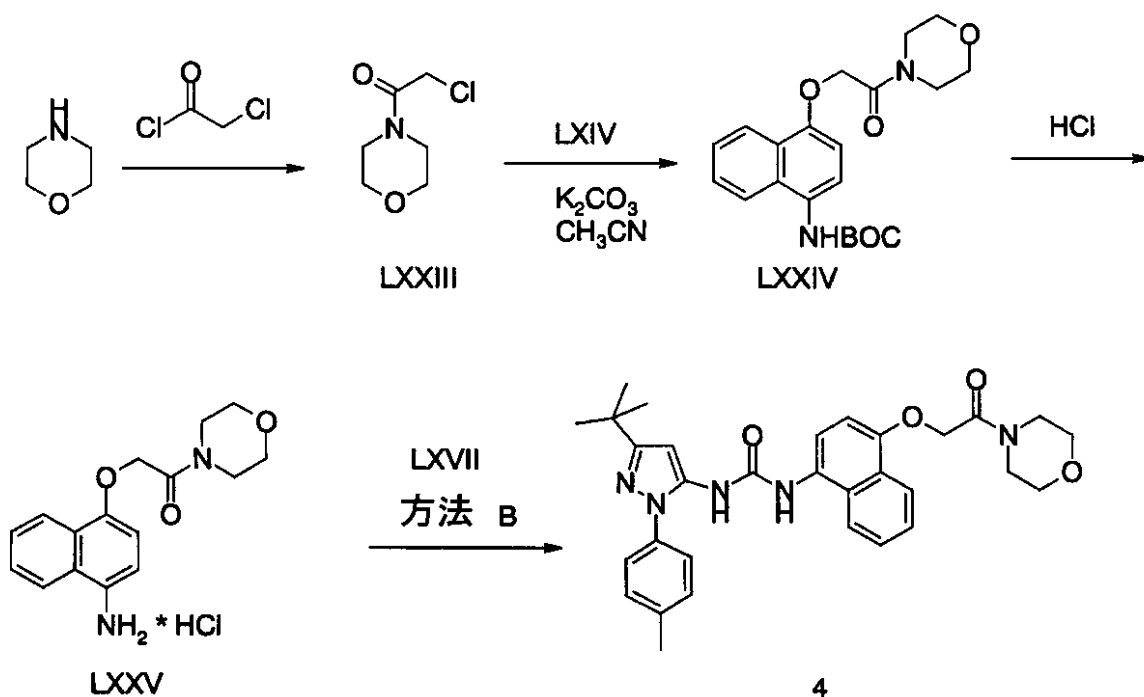
C、0.90ml)を滴下して添加した。一夜撹拌した後、揮発物を真空で除去した。溶離剤として酢酸エチル中25%のヘキサンを使用して残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、生成物に富む画分を真空で濃縮してエーテルLXXIを得た。無水ジオキサン10ml中のLXXI(0.74g)及びHCl(5ml、ジオキサン中4.0M)の混合物を一夜撹拌した。沈殿を真空濾過により集めてLXXIIを得た。LXXVII(実施例1)(0.23g)、飽和NaHCO₃(15ml)、ジクロロメタン(15ml)、ホスゲン(2.1ml、トルエン中1.93M)及びLXXII(0.32g)を方法B(スキームI及び実施例1)に従って反応させた。溶離剤として酢酸エチル中25%のヘキサンを使用して残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、生成物に富む画分を真空で濃縮し、続いて酢酸エチル/メタノールで再結晶して尿素3、融点205-207を得た。

実施例 4

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(モルホリン-4-イル)-2-オキソエチル)ナフタレン-1-イル]-尿素(4):

【0085】

【化27】



【0086】

0の無水エーテル5ml中のモルホリン(0.55ml)の溶液に、クロロアセチルクロリドを添加した。沈殿を真空濾過により集めてアミドLXXIIIを得た。アセトニトリル10ml中のLXIV(実施例1)(0.44g)、LXXIII(0.30g)、及び粉末炭酸カリウム(0.70g)の混合物を3.5時間にわたって80に加熱し、室温に冷却し、酢酸エチル及び水で希釈した。有機層を水、飽和NaHCO₃、食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、揮発物を真空で除去した。溶離剤としてヘキサン中20%の酢酸エチルを使用して残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、生成物に富む画分を真空で濃縮してエーテルLXXIVを得た。無水ジオキサン4ml中のLXXIV(0.26g)及びHCl(0.7ml、ジオキサン中4.0M)の混合物を一夜撹拌した。沈殿を真空濾過により集めてLXXVを得た。LXVII(実施例1)(0.13g)、及びLXXVを方法B(スキームI及び実施例1)に従って反応させた。残渣を熱メタノール/水ですり碎き、続いて固体を真空濾過により集めて尿素4、融点240-241を得た。

実施例 5

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(1-オキソチオモルホリン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素(5):

【0087】

【化28】

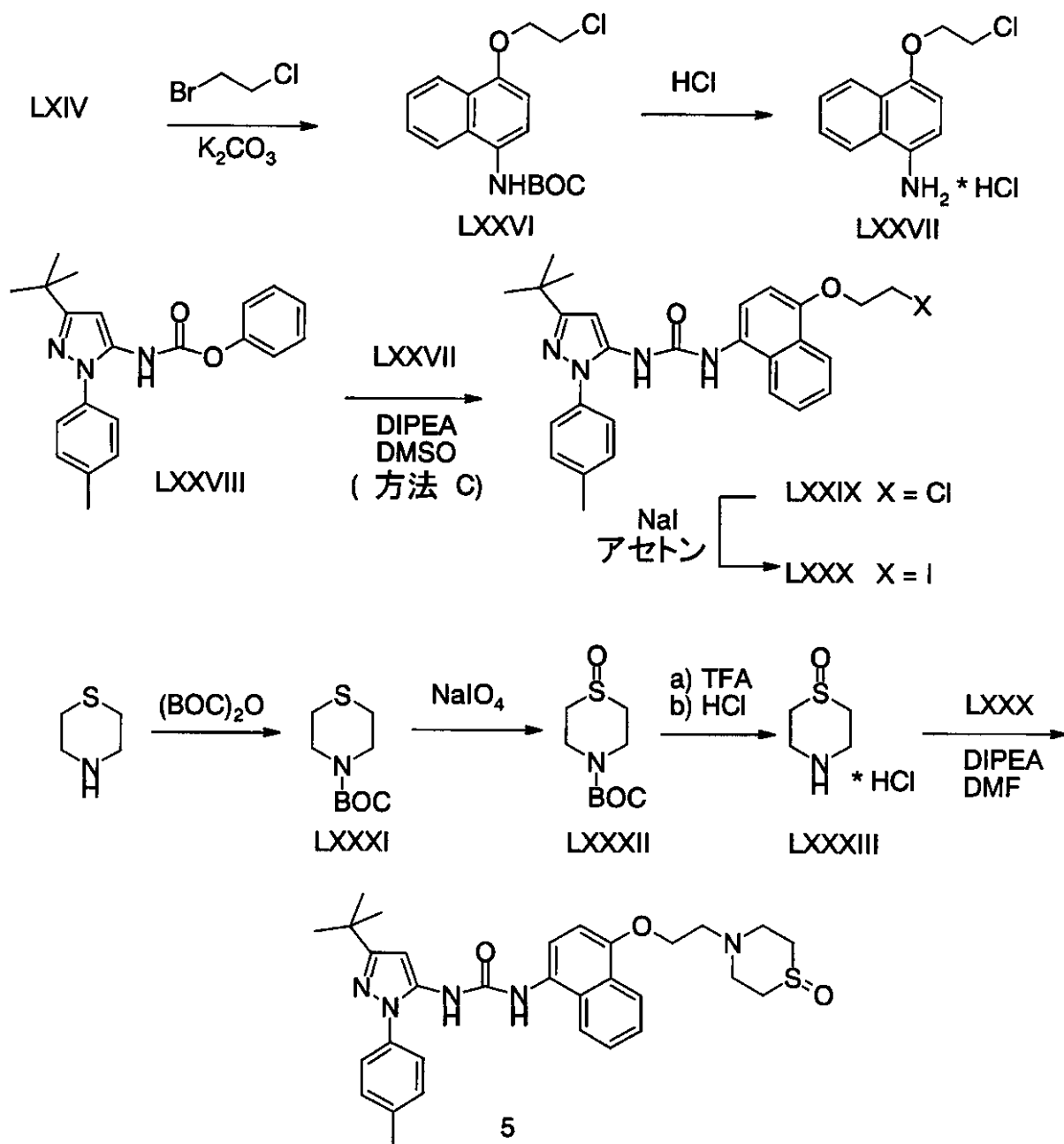
10

20

30

40

50



10

20

30

50

【 0 0 8 8 】

アセトニトリル100ml中のLXIV(実施例1)(5.0g)、粉末炭酸カリウム(13.3g)及び1-ブ
 ロモ-2-クロロエタン(5.5g)の懸濁液を80℃で一晩加熱し、室温に冷却し、酢酸エチルと
 水の間に分配した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、揮発物を真空で除去
 した。溶離剤としてヘキサン中25%の酢酸エチルを使用して残渣をフラッシュクロマトグ
 ラフィーにより精製し、生成物に富む画分を真空で濃縮してエーテルLXXVIを得た。無水
 ジオキサン10ml中のLXXVI(2.0g)及びHCl(15ml、ジオキサン中4.0M)の混合物を一晩攪拌
 した。エーテルを添加し、沈殿を真空濾過により集めてLXXVIIを得た。方法C(スキーム
 I)で概説したように、無水DMSO10ml中のLXXVII(1.6g)、フェニルカルバメートLXXVIII
 (LXXVIIから調製した)、フェニルクロロホルメート(1.05当量)、THF(2.3g)中のピリ
 ジン(3当量)及びジイソプロピルエチルアミン(3.1g)の溶液を1時間攪拌し、酢酸エチ
 ル及び水で希釈した。有機層を水、50%のNaHCO₃、食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)
 、揮発物を真空で除去した。溶離剤としてヘキサン中33%の酢酸エチルを使用して残渣を
 フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、生成物に富む画分を真空で濃縮し、続いて
 ヘキサン中33%の酢酸エチルですり碎いてLXXIXを得た。アセトン10ml中のLXXIX(1.6g)及

びヨウ化ナトリウム(5.0g)の混合物を4日間にわたって加熱、還流し、室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈した。有機物を水洗し、乾燥させ(MgSO_4)、揮発物を真空で除去してLXXXを得た。

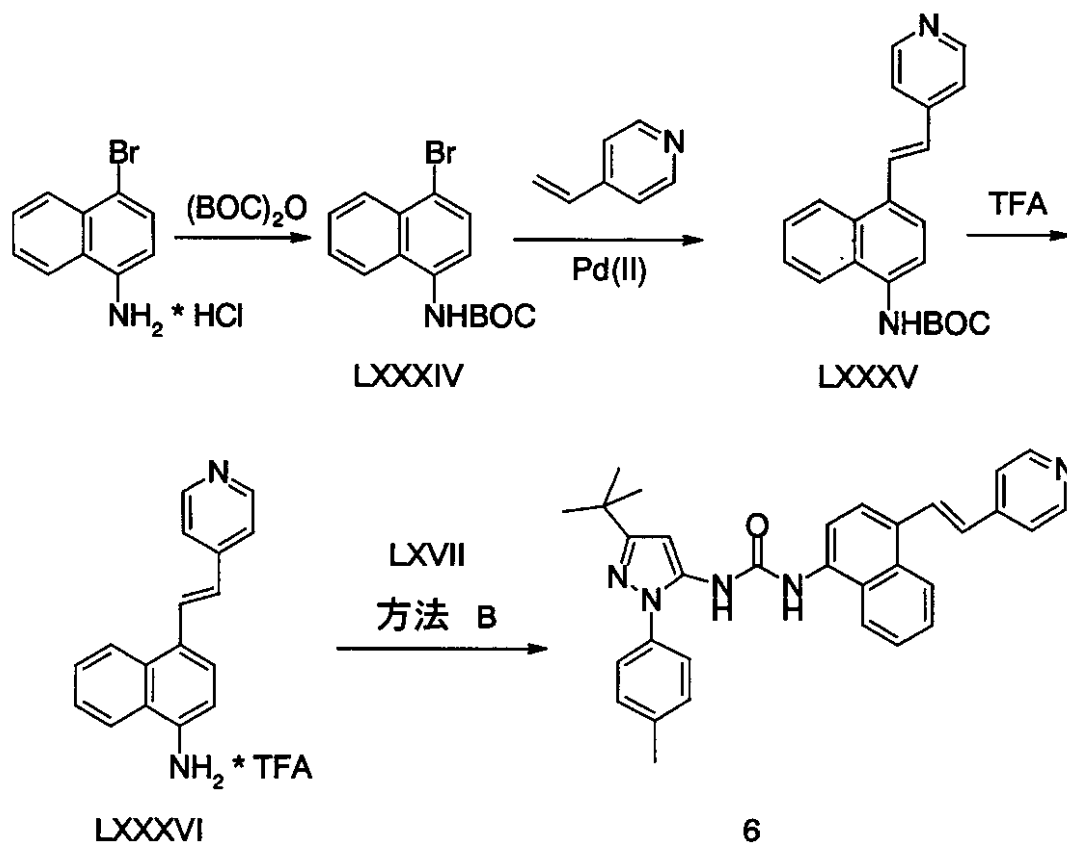
ジクロロメタン25ml中のチオモルホリン(0.50g)の溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネートを添加した。その混合物を室温で18時間攪拌し、揮発物を真空で除去した。残渣をヘキサンで再結晶してLXXXIを得た。0のエタノール8ml中のLXXXI(0.40g)の溶液に、過ヨウ素酸ナトリウムを添加した。その混合物を0で1時間攪拌し、室温に温め、5日間攪拌した。その混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、揮発物を真空で除去した。残渣をヘキサンですり碎いてスルホキシドLXXXIIIを得た。ジクロロメタン5ml中のLXXXIII(0.15g)の溶液に、トリフルオロ酢酸(TFA、0.52ml)を添加した。その混合物を5時間攪拌し、揮発物を真空で除去した。残渣をメタノールに溶解し、HCl(ジオキサン中4.0M)を添加した。揮発物を真空で除去してスルホキシドLXXXIIIを得た。DMF2.5ml中のLXXXIII(0.05g)、LXXX(0.19g)、DIPEA(0.06ml)の混合物を一夜攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水の間に分配し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、揮発物を真空で除去した。溶離剤として酢酸エチル中9%のメタノールを使用して残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、生成物に富む画分を真空で濃縮して尿素5、融点205-207を得た。

実施例 6

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-ピリジン-4-イル-エテニル)ナフタレン-1-イル]-尿素(6)：

【0089】

【化29】



【0090】

トルエン100ml中の4-ブロモアミノナフタレン(5.0g)及びジ-tert-ブチルジカーボネート(5.9g)の混合物を70で15時間加熱し、室温に冷却し、揮発物を真空で除去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、0.1MのHCl及び食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、揮発物を真空

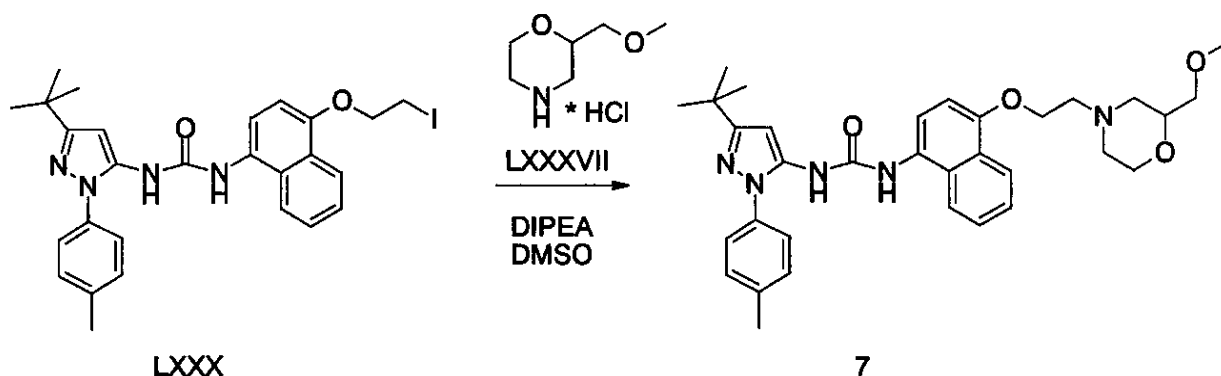
で除去した。残渣を熱石油エーテルで再結晶してLXXXIVを得た。4-ビニルピリジン(0.86m l)をトリエチルアミン5ml中のLXXXIV(2.0g)の懸濁液に添加し、続いて酢酸パラジウム(II)(0.014g)及びトリ-オルト-トリルホスフィン(0.038g)を添加した。その混合物を110 で4時間加熱し、室温に冷却し、水及び酢酸エチルで希釈した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、揮発物を真空中で除去した。溶離剤としてヘキサン中50%の酢酸エチルを使用して残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、生成物に富む画分を真空中で濃縮してナフタレンLXXXVを得た。TFA10ml中のLXXXV(0.34g)の溶液を1時間攪拌し、揮発物を真空中で除去してLXXXVIを得た。LXXXVI及びLXVII(実施例1)を方法Bに従って反応させて6、融点203 (分解)を得た。

実施例 7

1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-(2-(メトキシメチル)モルホリン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素(7) :

【0091】

【化30】



【0092】

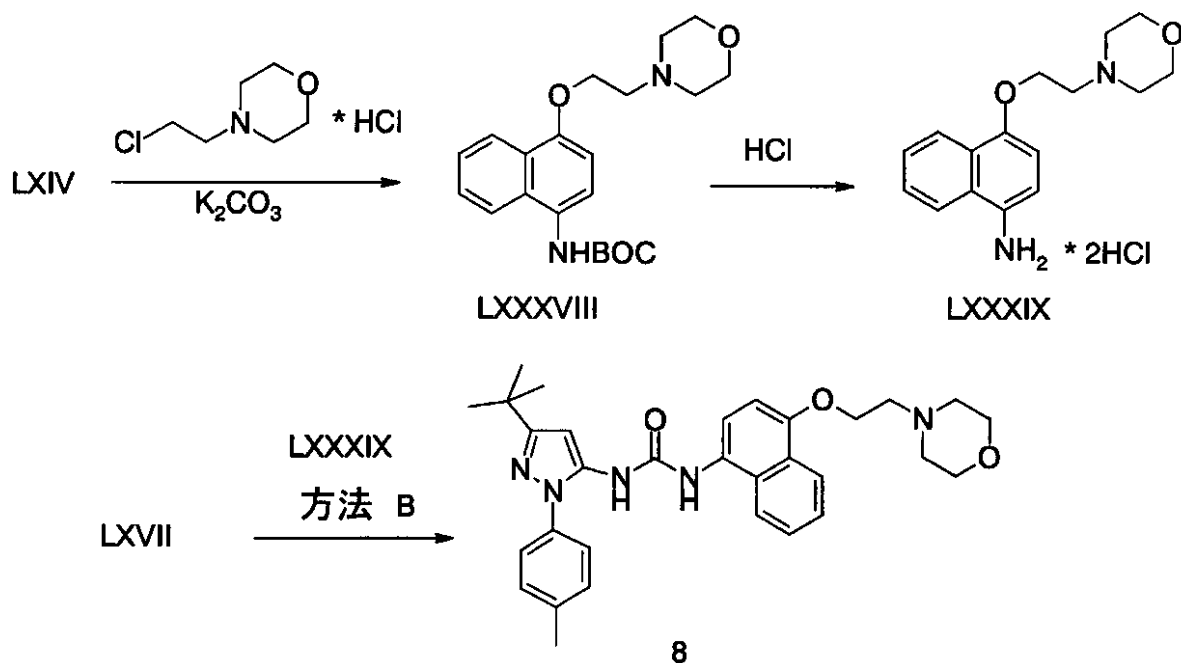
LXXXVII(Y. Jinboら, J. Med. Chem., 1994, 37, 2791の方法により調製した)(0.044g)、LXXX(実施例5を参照のこと)(0.15g)及びDIPEA(0.068g)の混合物を一夜攪拌し、エーテル及び水で希釈した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、揮発物を真空中で除去した。溶離剤として酢酸エチル中1-4%のメタノールの勾配を使用して残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、生成物に富む画分を真空中で濃縮して7、融点85-90 を得た。

実施例 8

1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素(8) :

【0093】

【化31】



10

20

30

40

50

【 0 0 9 4 】

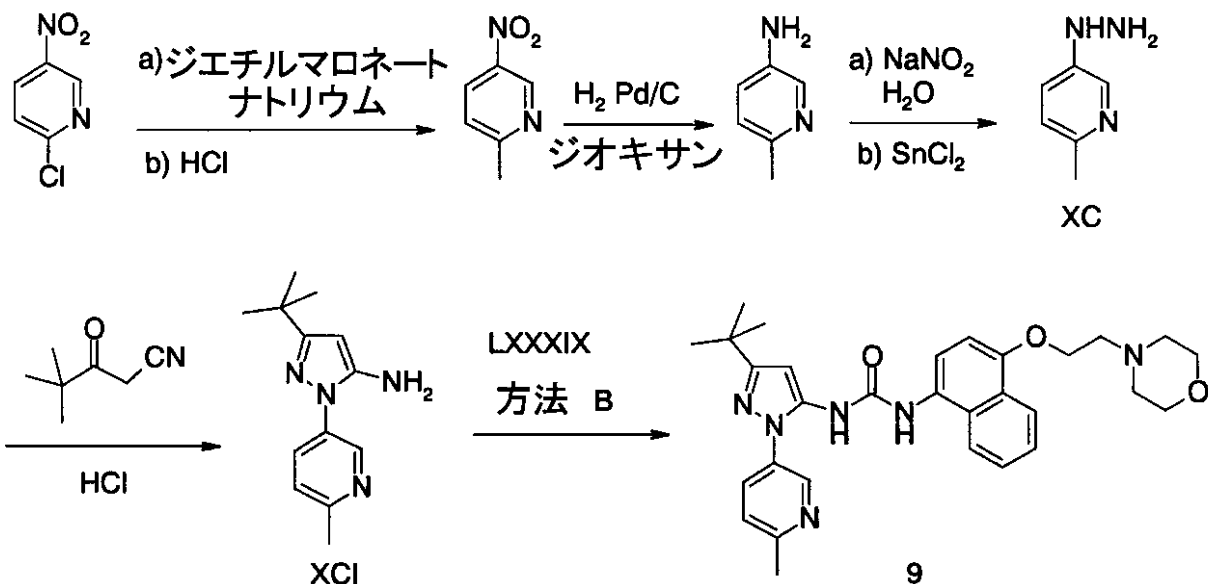
LXIV (実施例 1) (0.464g)、4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩 (0.3435g) 及び粉末炭酸カリウム (0.93g) の混合物をアセトニトリル (15ml) 中で 80 で 3 時間加熱し、室温に冷却し、酢酸エチル及び水で希釈した。有機層を水、食塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、揮発物を真空中で除去した。溶離剤として酢酸エチル中 12% のヘキサンを使用して残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、生成物に富む画分を真空中で濃縮して LXXXVIII を得た。ジオキサン 5ml 中の LXXXVIII (0.511g) 及び HCl (4M のジオキサン溶液 1ml) の溶液を室温で 20 時間撹拌した。揮発物を真空中で除去して生成物 LXXXIX を得、これを方法 B に従って LXVII (実施例 1) と反応させて 8、融点 142-143 を得た。

実施例 9

1-〔5-tert-ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素 (9) :

【 0 0 9 5 】

【 化 3 2 】



【 0 0 9 6 】

ジエチルマロネート(42ml)及びナトリウム(4.71g)のスラリーを90 に徐々に温め、90 で2時間攪拌し、120 で30分間攪拌し、その後に室温に冷却した。トルエン(200ml)及び2-クロロ-5-ニトロピリジン(25.0g)を添加し、その混合物を110 で1.5時間そして周囲温度で17時間加熱した。揮発物を真空で除去した後、6N HCl(200ml)を添加し、その混合物を4時間加熱、還流し、室温に冷却した。その溶液を固体炭酸ナトリウムで中和し、酢酸エチル(6x100ml)で抽出し、固体硫酸マグネシウムで乾燥させ、暗色の固体に濃縮した。溶離剤として石油エーテル中20%の酢酸エチルを使用してこの物質をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物に富む画分を真空で濃縮して2-メチル-5-ニトロピリジンを得た。1,4-ジオキサン(150ml)中の2-メチル-5-ニトロピリジン(13.0g)及び10% Pd / 活性炭(0.1g)の混合物を3.5kg/cm² (50psi)で24時間にわたって水素化し、セライトで濾過した。揮発物を真空で除去して2-メチル-5-アミノピリジンを得た。この化合物(9.90g)の溶液を6N HCl (100ml)に溶解し、0 に冷却し、その操作中激しく攪拌した。水(50ml)中の亜硝酸ナトリウム(6.32g)を添加した。30分後、6N HCl (100ml)中の塩化スズ(II)(52.0g)を添加し、その反応スラリーを0 で3時間攪拌した。pHを40%の水酸化カリウム水溶液でpH 14に調節し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出液を乾燥させ(MgSO₄)、揮発物を真空で除去してヒドラジンXCを得た。エタノール(200ml)及び6N HCl (6ml)中のXC(8.0g)及び4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル(10.0g)の溶液を17時間還流し、室温に冷却した。固体炭酸水素ナトリウムを添加してその溶液を中和した。そのスラリーを濾過し、揮発物を真空で除去して残渣を得、溶離剤として酢酸エチルを使用してこれをカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物に富む画分を真空で濃縮してXCIを得、これを方法Bに従ってLXXXIX(実施例8)と反応させて9、融点121-123 を得た。

10

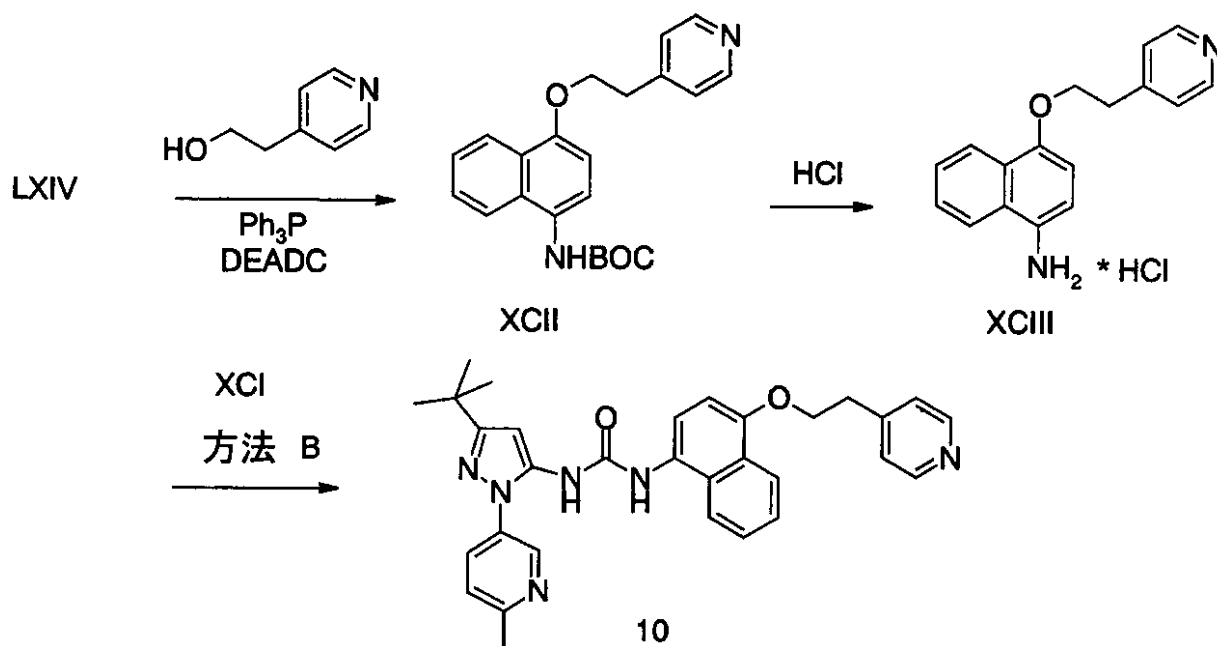
20

実施例10

1-[5-tert-ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-ピリジン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素(10)

【0097】

【化33】



30

40

【0098】

THF(25ml)中のLXIV(実施例1)(0.962g)、2-(ピリジン-4-イル)エタノール(1.4g)及びトリフェニルホスフィン(2.90g)の溶液に、DEADC(1.8ml)を滴下して添加した。その混合物を一夜攪拌し、揮発物を真空で除去した。溶離剤として酢酸エチルを使用して残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、生成物に富む画分を真空で濃縮してXCIIを得た。ジオキサン(15ml)中のXCII(1.4g)の溶液に、HCl(4Mのジオキサン溶液10ml)を添加し

50

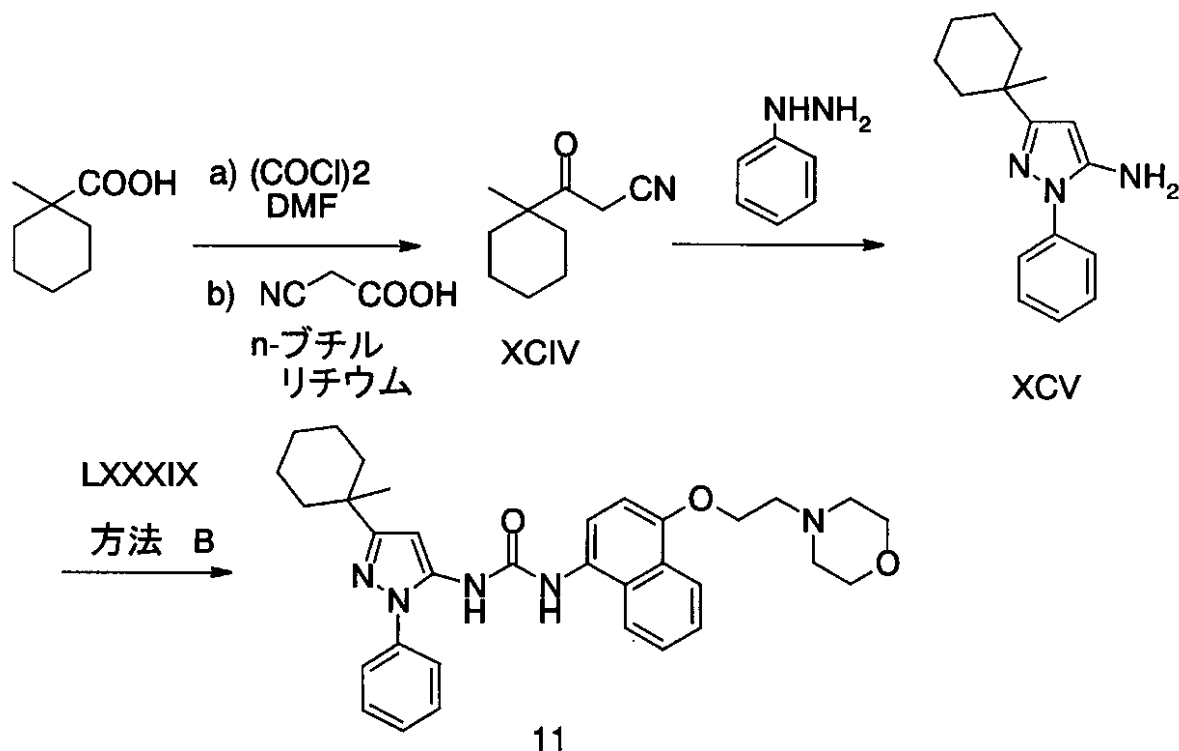
た。その溶液を一夜攪拌し、生成物XCIIIを濾過し、乾燥させた。これを方法Bに従ってXCI（実施例9）と反応させて10、融点189-190 を得た。

実施例11

1-〔5-(1-メチルシクロヘキサ-1-イル)-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素(11)：

【0099】

【化34】



10

20

【0100】

塩化メチレン5ml中のシクロヘキサン-1-メチル-1-カルボン酸(1.31g)の溶液に、塩化オキサリル溶液(2.0Mの塩化メチレン溶液5.5ml)及び無水DMF1滴を添加した。その混合物を不活性雰囲気下で3時間還流し、室温に冷却した。酢酸エチル中のシアノ酢酸(1.57g)を乾燥させ(MgSO₄)、揮発物を真空中で除去した。無水THF(70ml)中の残渣及び2,2-ピピリジン(約10mg)を-70 に冷却し、n-BuLi(ヘキサン中2.5M)で徐々に処理し、その間に反応混合物を0 に到達させた。赤色が0 で存在する場合(即ち、n-BuLi溶液15.0mlの添加後)、その溶液を-70 に再度冷却し、先からのその酸クロリド(9.21ミリモル)をシリンジにより一度に添加した。その混合物を室温に温め、0.5時間攪拌し、1NのHCl水溶液(200ml)に注ぎ、クロロホルム(3x100ml)で抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃水溶液、食塩水で洗浄し、乾燥させた(MgSO₄)。揮発物を真空中で除去して残渣を得、溶離剤としてヘキサン及び酢酸エチルを使用してこれをカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物に富む画分を真空中で濃縮してXCIVを得た。トルエン(5ml)中のXCIV(0.80g)及びフェニルヒドラジン(0.48ml)の溶液を一夜加熱するとともに水を共沸除去し、揮発物を真空中で除去した。溶離剤として酢酸エチル及びヘキサンを使用して残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、生成物に富む画分を真空中で濃縮してXCVを得、これを方法Bに従ってLXXXIX(実施例8)と反応させて11、融点147-149 を得た。

30

40

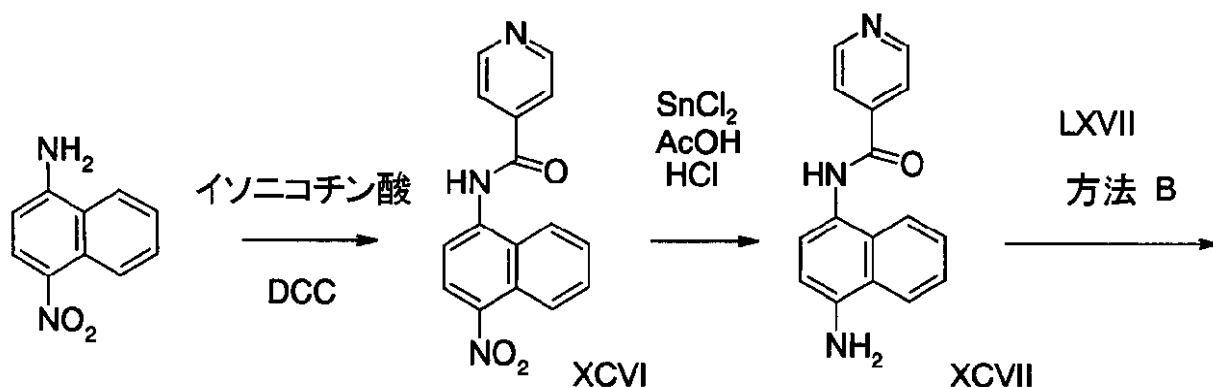
実施例12

1-〔5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(ピリジン-4-イル-メチルアミノ)ナフタレン-1-イル〕-尿素(12)：

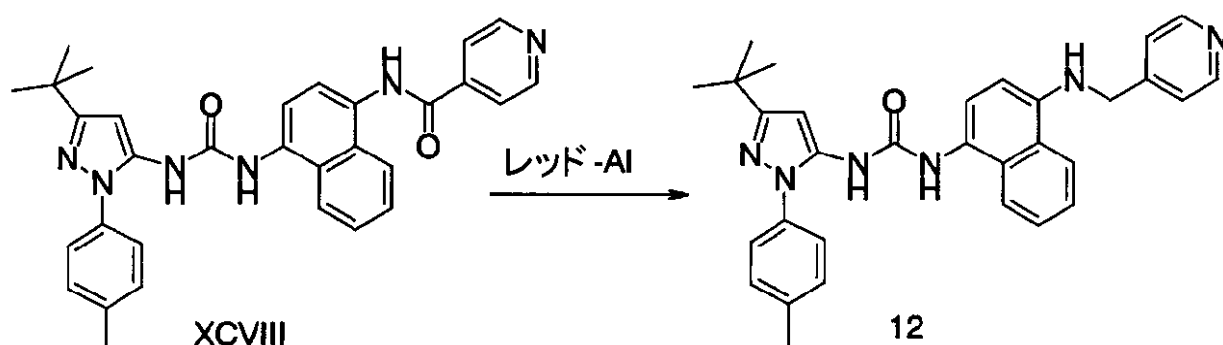
【0101】

【化35】

50



10



20

【 0 1 0 2 】

異ニコチン酸 (1.13g) 及び DCC (2.5g) を塩化メチレン (80ml) 中で不活性雰囲気下で室温で一緒に混合した。30分後に、4-ニトロ-1-ナフチルアミン (1.70g) だけでなく触媒量の DMAP (約 50mg) をこの懸濁液に添加した。2日後、その懸濁液をセライトで濾過し、揮発物を真空中で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して XCVI を得た。酢酸 (6ml) 中の XCVI (0.299g) の混合物を濃 HCl 6ml 中の塩化スズ (1.55g) の溶液で室温で処理した。1.5時間攪拌した後、その混合物を 15% の NaOH 水溶液 200ml に徐々に注ぎ、酢酸エチル (3x100 ml) で抽出した。乾燥させ (MgSO₄)、揮発物を真空中で除去し、溶離剤として酢酸エチル中 5% のメタノールを使用して残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して XCVII を得、これを方法 B に従って LXVII (実施例 1) と反応させて XCVIII を得た。室温の無水 THF (7 ml) 中の XCVIII (0.101g) の懸濁液に、レッド-Al (トルエン中 65% w/w 溶液; 0.27ml) を不活性雰囲気下で滴下して添加した。その混合物を 1 時間還流し (暗赤色の色)、冷却し、H₂ の発生が最早検出されなくなるまでメタノールを滴下して添加した。溶媒の殆どを真空中で除去して残渣を得、溶離剤としてヘキサン、ヘキサン中 50% の酢酸エチルそして最終的に酢酸エチルを使用してこれをカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物に富む画分を真空中で濃縮して固体 12、融点 174-177 を得た。

30

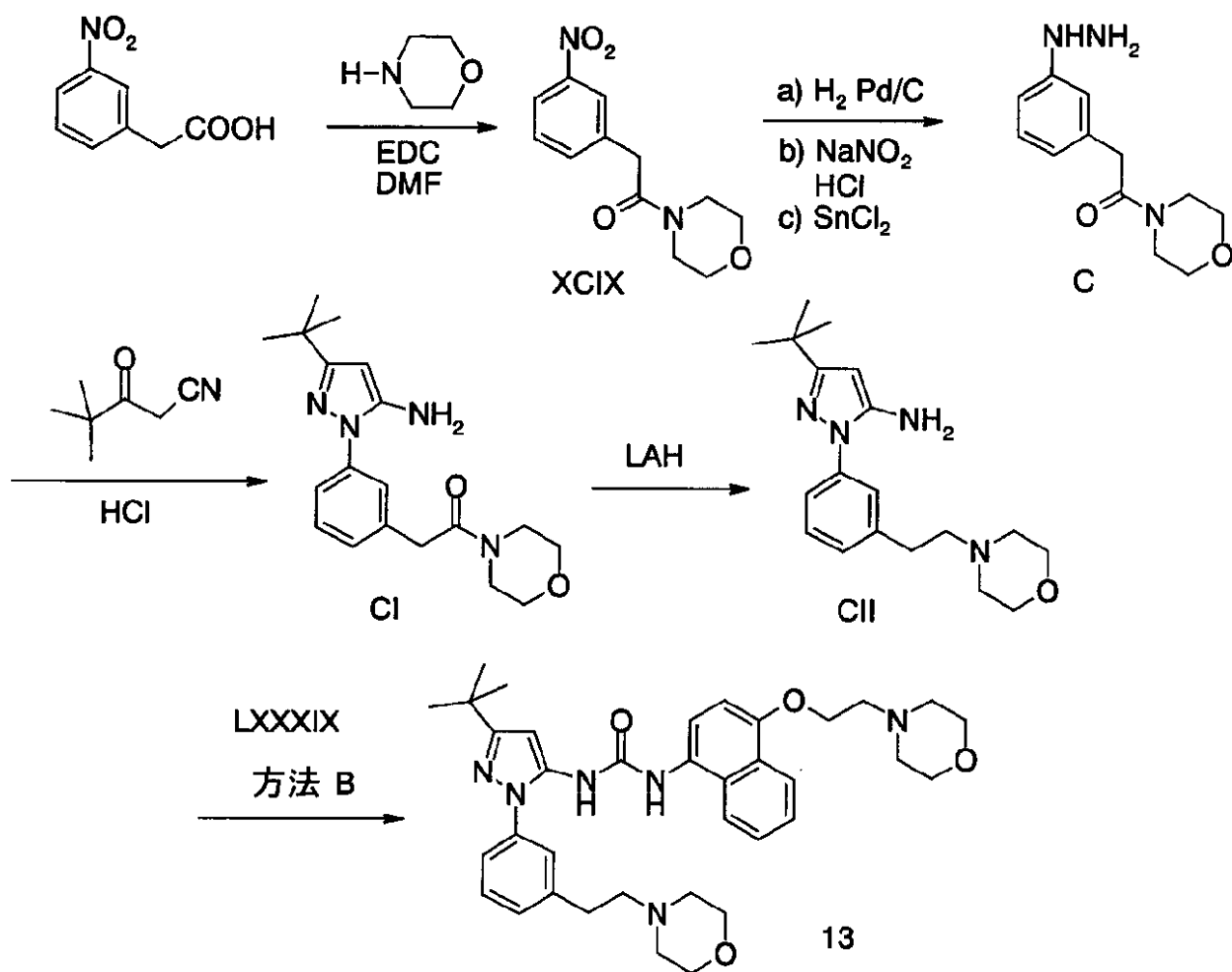
実施例 13

1-〔5-tert-ブチル-2-(3-(2-モルホリン-4-イル-エチル)フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル〕-尿素 (13) :

40

【 0 1 0 3 】

【 化 3 6 】



10

20

30

40

50

【 0 1 0 4 】

室温のDMF80ml中の3-ニトロフェニル酢酸(5.02g)、モルホリン(4.83ml)及びEDC(10.62g)の混合物を6時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出液を水及び食塩水で洗浄し、乾燥させた(MgSO_4)。揮発物を真空中で除去してXCIXを得た。酢酸エチル(100ml)中のXCIX(6.7g)及び10% Pd / カーボン(0.1g)の混合物を $3.2\text{kg}/\text{cm}^2$ (45psi)で15時間にわたって水素化し、セライトで濾過した。揮発物を真空中で除去してアミン(5.7g)を得、これを6N HCl (40ml)に溶解し、0 に冷却し、激しく攪拌した。水(5ml)中の亜硝酸ナトリウム(2.11g)を滴下様式で添加した。30分後に、6N HCl (100ml)中の塩化スズ(II)二水和物(52.0g)を添加ポートにより添加し、その反応スラリーを0 で3時間攪拌した。pHを40%の水酸化ナトリウム水溶液で14に調節し、その溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥させた(MgSO_4)。揮発物を真空中で除去してCを得た。6N HCl (2ml)を含むエタノール(80ml)中のC (2g)及び4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル(1.1g)の溶液を17時間還流し、室温に冷却し、pHを40%の水酸化ナトリウム水溶液で14に調節した。その混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機抽出液を乾燥させた(MgSO_4)。揮発物を真空中で除去して残渣を得、溶離剤として酢酸エチルを使用してこれをカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物に富む画分を真空中で濃縮してCIIを得、これを方法Bに従ってLXXXIX(実施例8)と反応させて13を油として得た。

実施例14

【化 3 7】

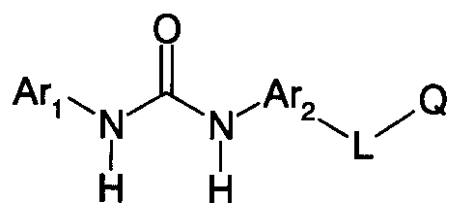


40

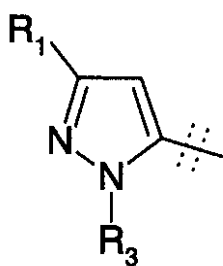
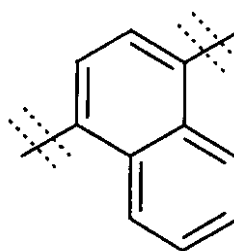
50

【化 3 8】

表 1



10

 $\text{Ar}_1 =$  $\text{Ar}_2 =$ 

20

【 0 1 0 8】

【表 1】

例. No.	R ₁	R ₃	Q-L-	融点℃
15	<i>tert</i> -ブチル	2-Cl-ピリジン-5-イル	2-(モルホリン-4-イル)エトキシ	123-125
16	<i>tert</i> -ブチル	4-メチル-フェニル	2-(イミダゾール-1-イル)エトキシ	201-202
17	<i>tert</i> -ブチル	2-メトキシ-ピリジン-5-イル	2-(モルホリン-4-イル)エトキシ	108-110
18	<i>tert</i> -ブチル	ピリジン-3-イル	2-(モルホリン-4-イル)エトキシ	191-192
19	<i>tert</i> -ブチル	4-Cl-フェニル	2-(モルホリン-4-イル)エトキシ	116-118
20	<i>tert</i> -ブチル	4-メチル-フェニル	ピリジン-3-イルメチルアミノ	137-140
21	<i>tert</i> -ブチル	4-メチル-フェニル	モルホリン-4-イル-メチル	174
22	<i>tert</i> -ブチル	4-メチル-フェニル	2-(ピリジン-4-イル)エトキシ	187-190
23	<i>tert</i> -ブチル	4-メチル-フェニル	3-(ピリジン-3-イル)- <i>n</i> -プロポキシ	162-163
24	<i>tert</i> -ブチル	4-メチル-フェニル	モルホリン-4-カルボニルオキシエトキシ	176-177
25	<i>tert</i> -ブチル	4-メチル-フェニル	2-(モルホリン-4-イル)エトキシ (Ar ₂ = 3-メチルナフト-1-イル)	176-177
26	<i>tert</i> -ブチル	4-メチル-フェニル	2-(ピリジン-4-イル)エチル	117-120
27	<i>tert</i> -ブチル	メチル	2-(モルホリン-4-イル)エトキシ	201-202
28	<i>tert</i> -ブチル	4-メチル-フェニル	2-(チオモルホリン-4-イル)エトキシ	122-124
29	<i>tert</i> -ブチル	4-メチル-フェニル	2-(ピペラジン-1-イル)エトキシ	190
30	<i>tert</i> -ブチル	4-メチル-フェニル	2-(モルホリン-4-イル)- <i>n</i> -プロポキシ	110-111
31	<i>tert</i> -ブチル	4-メチル-フェニル	2-(4-テトラヒドロピラン-4-イル)エトキシ	174-175
32	<i>tert</i> -ブチル	4-メチル-フェニル	3-(モルホリン-4-イル)プロピン-1-イル	120-121
33	<i>tert</i> -ブチル	4-メチル-フェニル	3-(ピペリジン-1-イル)プロピン-1-イル	109-112
34	<i>tert</i> -ブチル	4-メチル-フェニル	4-[4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)プト-1-インイル]	180-181
35	<i>tert</i> -ブチル	4-メチル-フェニル	2-(3,4-ジメトキシフェニル)エトキシ	183-184

10

20

30

40

【 0 1 0 9 】

【 表 2 】

36	<i>tert</i> -ブチル	4-メチル-フェニル	(ピリジン-4-カルボニル)アミノ	>250
37	<i>i</i> -Pr	フェニル	2-(モルホリン-4-イル)エチル	177-178
38	CF ₃ CH ₂	4-メチル-フェニル	2-(モルホリン-4-イル)エチル	176-178
39	3-テトラヒドロ-ピラニル	フェニル	2-(モルホリン-4-イル)エチル	155-156
40	シクロヘキシル	フェニル	2-(モルホリン-4-イル)エチル	191-192
41	<i>tert</i> -ブチル	<i>n</i> -ブチル	2-(モルホリン-4-イル)エチル	81-83
42	<i>tert</i> -ブチル	ベンジル	2-(モルホリン-4-イル)エチル	180-181
43	<i>tert</i> -ブチル	4-メチル-3-モルホリン-4-イル-メチルフェニル	2-(モルホリン-4-イル)エチル	油
44	<i>tert</i> -ブチル	4-メチル-3-C(O)NH ₂ -フェニル	2-(モルホリン-4-イル)エチル	油
45	<i>tert</i> -ブチル	4-メチル-3-(ジメチル)NCH ₂ -フェニル	2-(モルホリン-4-イル)エチル	油
46	<i>tert</i> -ブチル	4-メチル-フェニル	ピリジン-4-イル-オキシ	
47	1-メチル-シクロプロプ-1-イル	4-メチル-フェニル	2-(モルホリン-4-イル)エトキシ	146-8
48	<i>tert</i> -ブチル	4-メチル-フェニル	2-(モルホリン-4-イル)エトキシ Ar ₂ = 5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン	99-100
49	<i>tert</i> -ブチル	4-メチル-フェニル	2-(トランス-2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)エトキシ	137-139
50	<i>tert</i> -ブチル	4-メチル-フェニル	2-(シス-2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)エトキシ	153-154
51	<i>tert</i> -ブチル	4-メチル-フェニル	2-(2-メトキシメチル-モルホリン-4-イル)エトキシ	85-90
52	<i>tert</i> -ブチル	4-メチル-フェニル	2-(1-オキソ-チオモルホリン-4-イル)エトキシ	205-207
53	<i>tert</i> -ブチル	4-メチル-フェニル	2-(1-オキソ-チアゾリジン-3-イル)エトキシ	193-195
54	<i>tert</i> -ブチル	4-メチル-フェニル	5-メチルアミノ-5-オキソ-ブチルオキシ	117-119
55	<i>tert</i> -ブチル	4-メチル-フェニル	5-アミノ-5-オキソ-ブチルオキシ	フォーム
56	<i>tert</i> -ブチル	4-メチル-フェニル	5-(モルホリン-4-イル)-5-オキソ-ブチルオキシ	フォーム
57	<i>tert</i> -ブチル	2-メチル-ピリジン-5-イル	ピリジン-4-イル-チオ	

10

20

30

40

50

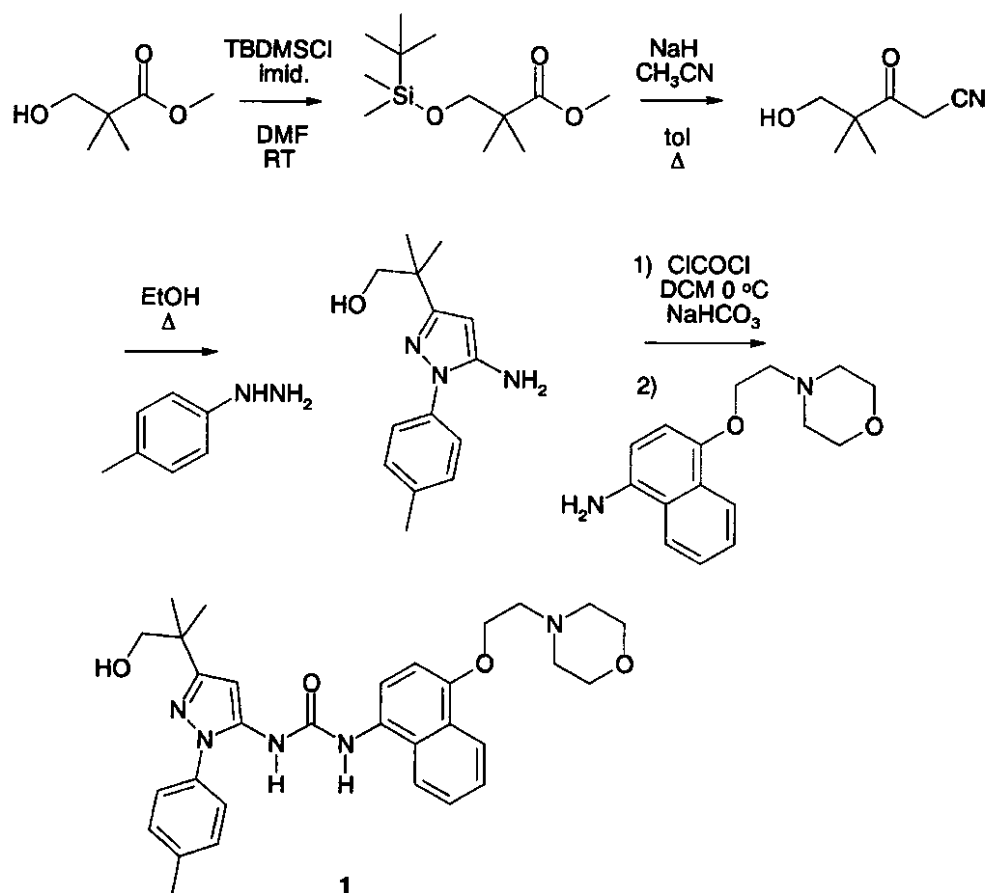
【 0 1 1 0 】

以下は抗サイトカイン活性を有し、それ故、本明細書に記載された方法に使用し得る代謝産物化合物に関する合成実施例である。

例 1 : 1-〔5-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-2-*p*-トリル-2*H*-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル〕-尿素の合成

【 0 1 1 1 】

【 化 3 9 】



10

20

【 0 1 1 2 】

丸底フラスコにメチル-2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピオネート（4.22g、31.9ミリモル）及び無水DMF60mlを仕込んだ。次いでイミダゾール（3.26g、47.8ミリモル、1.5当量）及びtert-ブチル-ジメチルシリルクロリド（5.77g、38.3ミリモル、1.2当量）を添加した。その混合物を不活性雰囲気下で12時間攪拌して放置し、次いで水（200ml）で反応停止し、エーテルで3回抽出した。合わせた有機抽出液を水及び食塩水で洗浄し、次いで乾燥させ（ MgSO_4 ）、濾過した。溶媒を真空で除去してシリルエーテル8.25gを無色の油（定量的収率）として得た（ ^1H NMRによりかなりの純度であり、次の反応にそのまま使用することが可能である）。

30

還流している無水トルエン17ml中のNaH（鋅油中60%、550mg、13.7ミリモル、1.4当量）の懸濁液に、トルエン8.0ml中の上記シリルエーテル（2.44g、9.90ミリモル）及びアセトニトリル（0.72ml、13.9ミリモル、1.4当量）の溶液を滴下して添加した。添加が完結した後（約1時間）、その混合物を更に5時間還流し、次いで周囲温度に冷却した。次いで希HCl水溶液を添加してpHを約4に上昇し、生成物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出液を食塩水で2回洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、溶媒を真空で除去した。淡黄色の粗油を得（1.10g）、これは殆どが所望の脱シリル化-ケト-ニトリルからなる混合物であった。これを更に精製しないで次の工程に使用した。

40

【 0 1 1 3 】

丸底フラスコに上記-ケト-ニトリル（500mg、3.55ミリモル）、EtOH20ml、及びパラ-トリル-ヒドラジン塩酸塩（563mg、3.55ミリモル、1.0当量）を仕込んだ。その混合物を18時間還流し、次いで冷却し、飽和 NaHCO_3 水溶液で反応停止し、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、溶媒を真空で除去した。所望のピラゾールアミンをオレンジ色の油（689mg、2.81ミリモル、79%）として得、これは ^1H NMRにより純粋であり、次の反応にそのまま使用する。

50

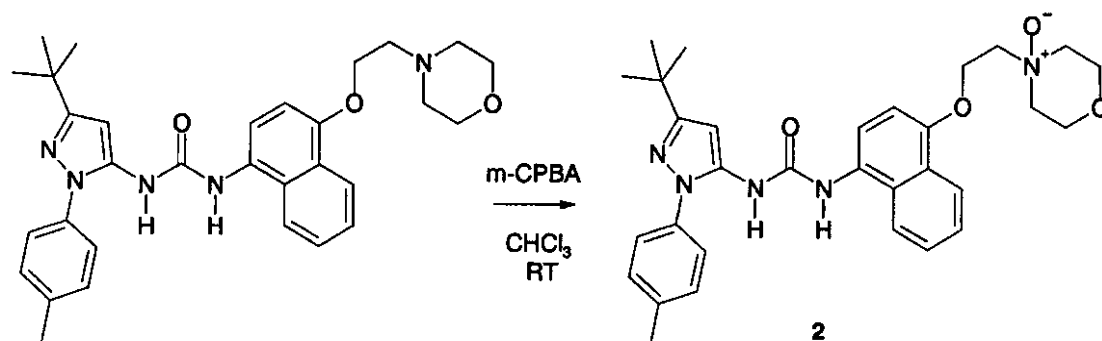
4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イルアミン (266mg、0.98ミリモル) を CH_2Cl_2 15ml に溶解し、飽和 NaHCO_3 水溶液 15ml を添加した。その混合物を 0 に冷却し、有機層をホスゲン (トルエン中 20%、1.5ml、2.9ミリモル) (混合物が攪拌していない間にこれをシリンジにより一度に添加した) で処理した。20分後、攪拌を停止し、層を分離し、水層を CH_2Cl_2 で一度に抽出した。合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、 CH_2Cl_2 を真空で除去した。次いでトルエン中のこのイソシアネート残渣に無水 THF 7ml に溶解した上記ピラゾールアミン (240mg、0.98ミリモル) を添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌して放置した。溶媒を真空で除去し、生成物尿素をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーにより精製し、 CH_2Cl_2 中 5% の MeOH で溶離した。得られる黄褐色のフォームをエーテル/ヘキサンで再結晶して純度 95% より高い標題化合物 30mg を得た。

10

例 2 : 1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-{4-[2-(4-オキシ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-ナフタレン-1-イル}-尿素の合成

【0114】

【化40】



20

【0115】

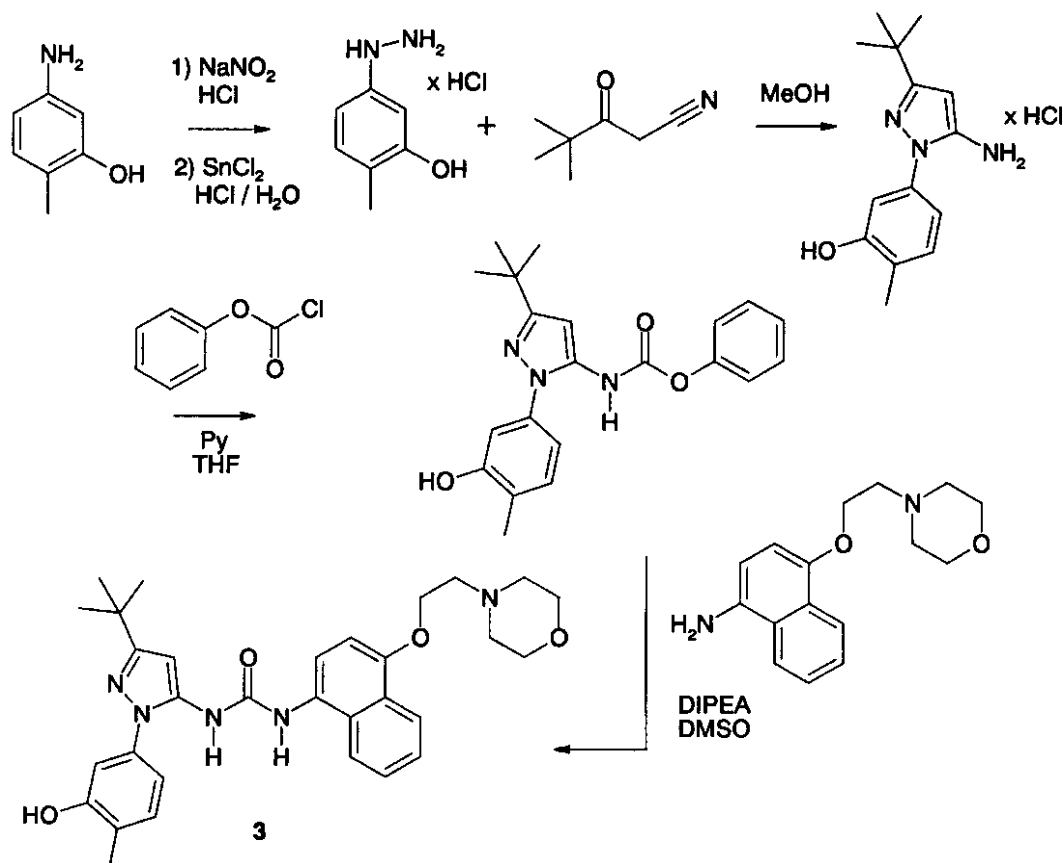
1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-尿素 (250mg、0.47ミリモル) を CHCl_3 0.5ml に溶解し、0 に冷却した。 CHCl_3 0.5ml 中の m-クロロ-過安息香酸 (m-CPBA) (82mg、0.47ミリモル) の溶液を滴下して添加し、その溶液を 0 で 30 分間攪拌した。得られるピンクの混合物が固化し、これを室温に到達させた。薄層クロマトグラフィー (100% の EtOAc) は出発物質を示さなかった。この固体を CHCl_3 約 5ml 中で懸濁させ、塩基性アルミナカラムに装填し、3:1 の CHCl_3 : MeOH で溶離した。得られる固体を温かい (40) EtOAc ですり碎いて表題化合物、融点 191 (分解) 70mg を得た。

30

例 3 : 1-[5-tert-ブチル-2-(3-ヒドロキシ-4-メチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-尿素の合成

【0116】

【化41】



10

20

【0117】

5-アミノ-*o*-クレゾール (6.22g、50ミリモル) を氷10gと一緒に丸底フラスコ250mlに入れた。その物質を-10℃に冷却し、濃HCl 15mlを添加した。このスラリーに、-10℃で水10ml中の亜硝酸ナトリウム (3.45g、50ミリモル) の溶液をピペットで添加し、その添加を30分間にわたって行なった。黄色のスラリーが暗色の溶液に変わった。別のフラスコ中で、塩化スズ(II)二水和物 (30.0mg、133ミリモル) を水30mlで希釈した濃HCl 30mlに溶解して透明な無色の溶液を得、これを0℃に冷却した。このスズ溶液に、ジアゾニウムスラリーを添加し、その混合物を一夜攪拌した。粗ヒドラジン塩酸塩の白色の沈殿を-15℃に冷却後に得た。これをブフナーロートによる濾過により単離し、ヘキサン(2x20ml)で洗浄して白色の固体12.60gを得た。

30

先に得られたヒドラジン塩酸塩を250mlの丸底フラスコに入れた。MeOH(200ml)だけでなく4,4-ジメチル-3-オキソ-ペンタンニトリル (7.50g、60ミリモル) を添加し、その混合物を週末にわたって室温で攪拌した。溶媒を蒸留して除き、残った濃褐色のスラリーをEtOAc100mlで希釈し、15分間攪拌した。濾過し、ヘキサン100mlで洗浄して所望のピラゾールアミン塩酸塩3.03gをオフホワイトの固体として得た。

【0118】

不活性雰囲気下の無水THF20ml中の上記ピラゾールアミン塩酸塩 (1.41g、5.0ミリモル) の磁気攪拌スラリーを、全ての固体が溶解するまで過剰のピリジン (約3.0ml) で滴下して処理した。次いでその溶液を-15℃に冷却し、フェニルクロロホルメート (0.70ml、6.7ミリモル) を2分間にわたって滴下して添加した。冷却浴を除去し、混合物を室温に到達させ、1.5時間攪拌した。HPLCは所望のフェニルカルバメートへの45%の転化率を示し、25%の出発物質及びクロロホルメートの二重付加からの20%の副生物を含んでいた。その反応を水50mlで停止し、EtOAcで3回抽出した。合わせた有機抽出液を水及び食塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過した。溶媒を真空で除去して黄色の油2.74gを得た。これを無水DMSO30ml中の4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イルアミン (1.10g、4.0ミリモル) 及びN,N-ジイソプロピル-エチルアミン (0.75ml、4.2ミリモル) と混

40

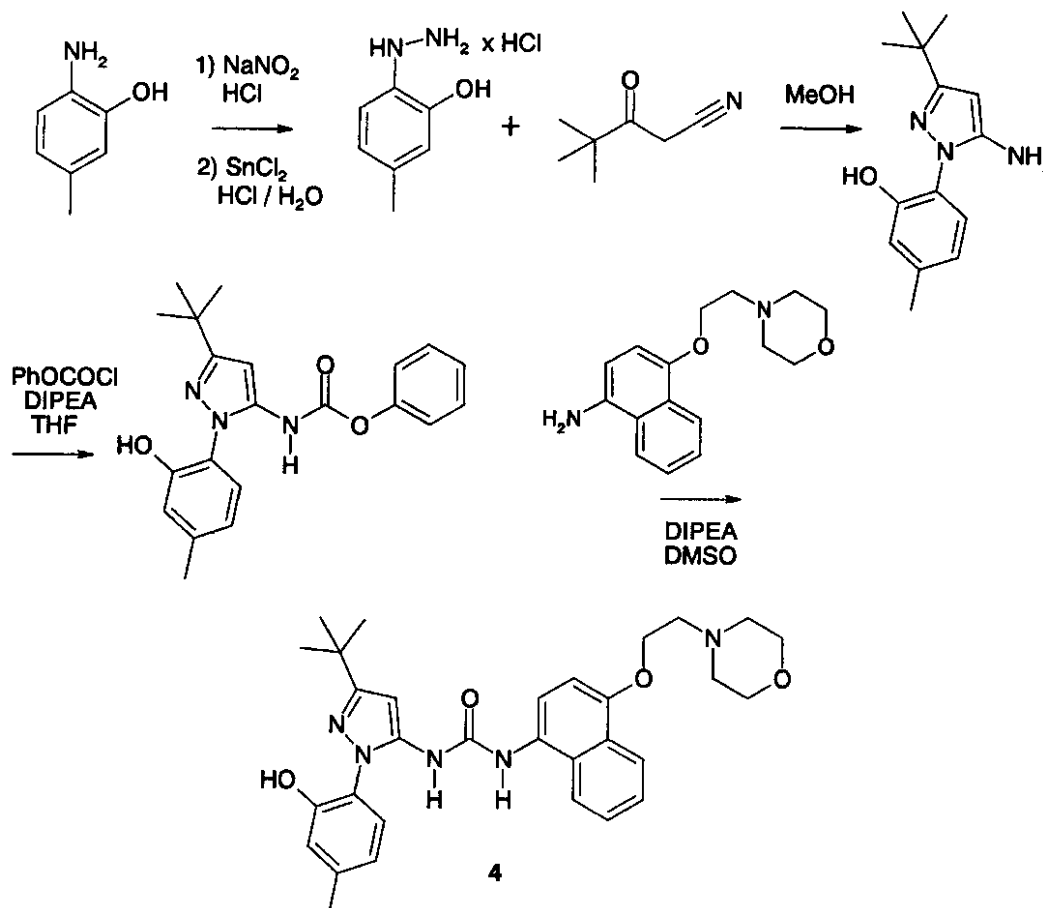
50

合することにより尿素生成のためにそのまま直ちに使用した。この混合物を3時間50℃で加熱し、次いで室温に冷却し、水で反応停止し、EtOAcで抽出した。表題化合物(0.72g)をCH₂Cl₂中のEtOHで溶離してシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製、続いて熱ヘキサンによるすり碎きにより白色の固体として単離した。

例4：1-[5-tert-ブチル-2-(2-ヒドロキシ-4-メチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-尿素の合成

【0119】

【化42】



10

20

30

【0120】

6-アミノ-m-クレゾール(6.22g、50ミリモル)を氷10gと一緒に丸底フラスコ250mlに入れた。その物質を-10℃に冷却し、濃HCl 15mlを添加した。その固体の色が黄色から灰色に変化した。このスラリーに、-10℃で水10ml中の亜硝酸ナトリウム(3.45g、50ミリモル)の溶液をピペットで添加し、その添加を30分間にわたって行なった。スラリーが紫色に変わった。別のフラスコ中で、塩化スズ(II)二水和物(30.0mg、133ミリモル)を6N HCl 60mlに溶解して透明な無色の溶液を得、これを0℃に冷却した。このスズ溶液に、ジアゾニウム塩を添加し、混合物が直ちに黄色、次いで白色に変わった。それを一夜攪拌した。-20℃に冷却した後、粗ヒドラジン塩酸塩の白色の沈殿をプフナーロートによる濾過により集め、食塩水で洗浄して所望のヒドラジン塩12.0gを白色の固体として得た。

40

上記ヒドラジン塩をMeOH150mlに溶解し、4,4-ジメチル-3-オキソ-ペンタンニトリル(7.50g、60ミリモル)を添加した。その混合物を室温で一夜攪拌した。溶媒を約30℃で真空で蒸留して除き、残った褐色のスラリーをEtOAc100mlで希釈した。水(20ml)を添加し、pH約7までNaHCO₃固体を添加した。ケイソウ土で濾過して赤色の溶液を得、次いでこれをシリカゲルに装填し、ヘキサン中30%のEtOAcで溶離した。所望のピラゾールアミン(0.85g)を黄色の油として単離した。

【0121】

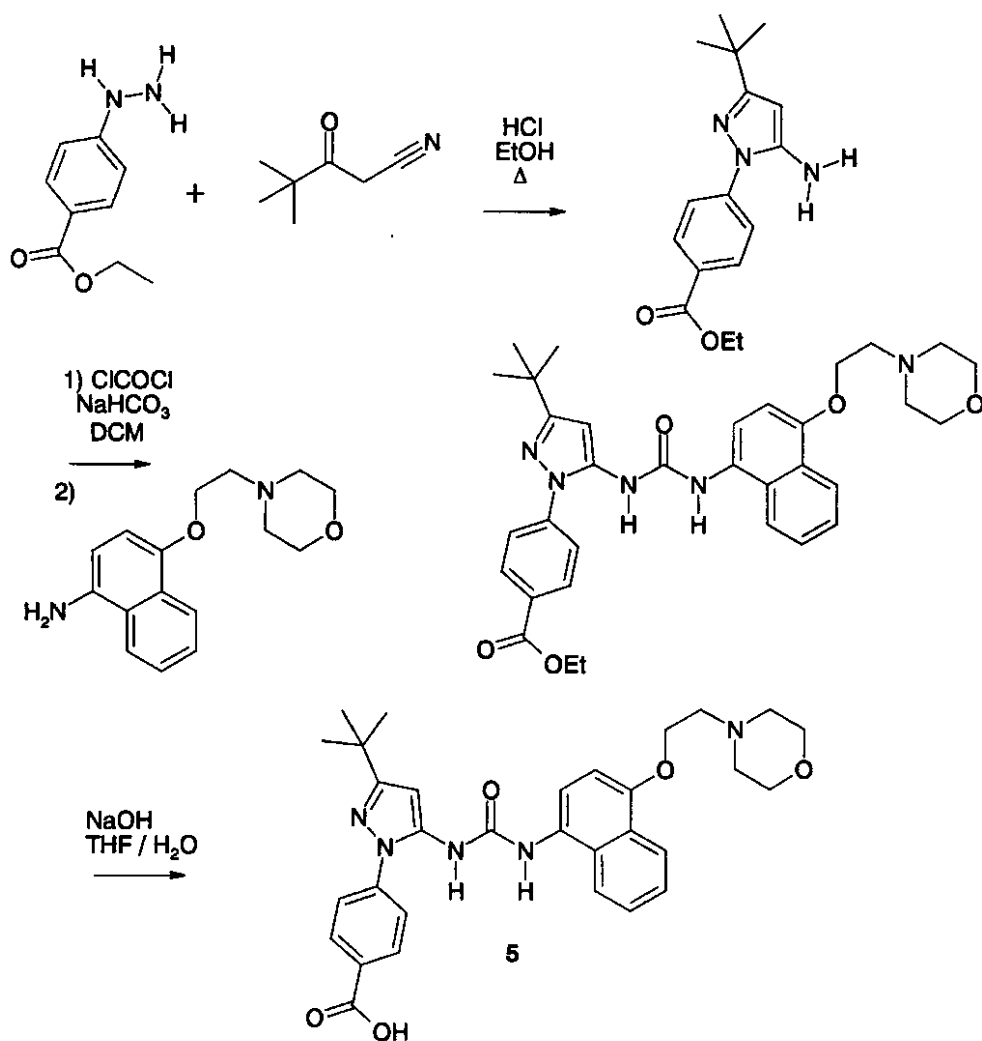
50

不活性雰囲気下の無水THF10ml中の上記ピラゾールアミン(0.75g、3.0ミリモル)の磁気攪拌スラリーを-10℃に冷却し、フェニルクロロホルメート(0.30ml、3.0ミリモル)を滴下して添加した。その混合物を0℃で2時間攪拌した。HPLCは所望のフェニルカルバメートへの50%の転化率を示し、ビス-カルバメートが非常にわずかに生成された。N,N-ジイソプロピル-エチルアミン(0.33ml、2.0ミリモル)を添加し、出発ピラゾールアミンが完全に消費される前にビス-カルバメートの生成がHPLCにより観察された。その反応を水50mlで停止し、EtOAcで3回抽出した。合わせた有機抽出液を水及び食塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過した。溶媒を真空で除去してオレンジ色の油1.20gを得た。これを無水DMSO10ml中の4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イルアミン(0.34g、1.2ミリモル)及びN,N-ジイソプロピル-エチルアミン(0.25ml、1.2ミリモル)と混合することにより尿素生成のためにそのまま直ちに使用した。この混合物を2時間50℃で加熱し、次いで室温に冷却し、水で反応停止し、上記のようにEtOAcで抽出した。表題化合物を黄褐色の結晶(0.45g)として単離し、最小量のEtOAcに溶解し、続いてヘキサンの添加により沈殿させ、濾過することにより精製して生成物を白色の結晶(0.170g)として得た。

例5：4-(3-tert-ブチル-5-{3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-ピラゾール-1-イル)-安息香酸の合成

【0122】

【化43】



【0123】

4-ヒドラジノ-安息香酸エチルエステル(0.50g、2.77ミリモル)をEtOH70mlに溶解した。次いで4,4-ジメチル-3-オキソ-ペンタンニトリル(0.35g、2.80ミリモル)だけでなく濃HCl 0.25mlを添加した。その混合物を一夜にわたって穏やかに還流した。次いで揮発物を

真空で除去し、生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーにより精製し、石油エーテル中15%のEtOAcで溶離して所望のピラゾールアミンを無色の固体(0.43g、収率54%)として得た。

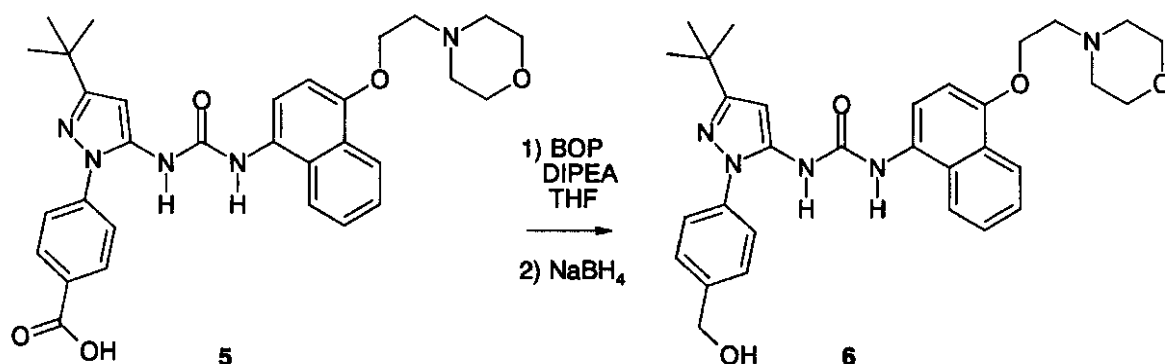
4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イルアミンを等しい量の CH_2Cl_2 及び飽和 NaHCO_3 水溶液に溶解する。その混合物を0℃に冷却し、有機層をホスゲン(トルエン中20%) (混合物が攪拌していない間にこれをシリンジにより一度に添加する)で処理する。20分後に、攪拌を停止し、層を分離し、水層を CH_2Cl_2 で一度に抽出する。合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、 CH_2Cl_2 を真空で除去する。次いでトルエン中のこのイソシアネート残渣に無水THFに溶解した上記ピラゾールアミンを添加し、その混合物を室温で2時間攪拌して放置する。溶媒を真空で除去し、溶離剤としての CH_2Cl_2 中のMeOHを使用して生成物尿素をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーにより精製する。

上記尿素をTHFに溶解し、等しい容積の水中のLiOHの0.5Mの溶液を添加する。得られる均一混合物を全てのエステルが酸に開裂されるまで3時間攪拌する。揮発物を蒸発させ、次いで水中10%のHClを添加し、生成物をEtOAcで抽出する。カラムクロマトグラフィーにより精製し、再結晶して標題化合物を得る。

例6: 1-[5-tert-ブチル-2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-尿素の合成

【0124】

【化44】



20

30

【0125】

ベンジル-アルコール誘導体6はR.P. McGeary Tetrahedron Lett. 1998, 39, 3319-3322による方法を適用することにより得られる。

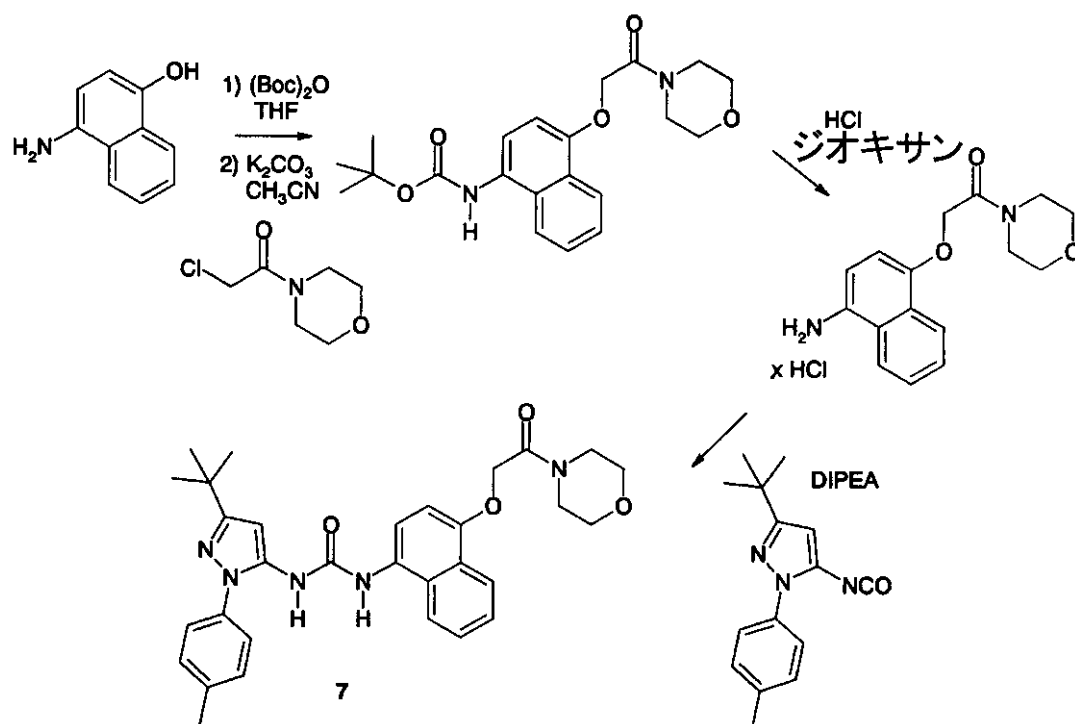
N,N-ジイソプロピル-エチルアミン(1.2当量)を室温のTHF中の尿素酸5(1当量)及びベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP試薬、1.1当量)の攪拌懸濁液に添加する。得られる溶液を5分間攪拌し、次いで NaBH_4 (1当量)を添加する。20分間攪拌した後、その混合物をEtOAcで希釈し、5%のHCl水溶液、次いで飽和 NaHCO_3 及び食塩水で洗浄する。有機物を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、溶媒を真空で除去して標題化合物を得、これはシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーにより精製し得る。

40

例7: 1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-2-オキシ-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-尿素の合成

【0126】

【化45】



10

20

30

40

【 0 1 2 7 】

0 の THF25ml中の4-アミノ-ナフト-1-オール塩酸塩 (5.0g、25.6ミリモル)の溶液に、カリウムtert-ブトキシド溶液 (THF中1M、25.6ml、25.6ミリモル)を滴下して添加した。添加が完結した後、ジ-tert-ブチル-ジカーボネート (5.59g、25.6ミリモル)を少しずつ添加した。その反応混合物を室温に温め、一夜攪拌した。次いで揮発物を真空で除去し、EtOAcを添加し、有機層を水及び食塩水で洗浄し、次いで乾燥させた (MgSO₄)。ヘキサン / EtOAcで再結晶してN-Boc-アミノナフトール3.78gを得た。

先からのN-Boc-アミノナフトール (436mg、1.7ミリモル)をアセトニトリル10ml中のモルホリン-クロロアセトアミド (303mg、1.9ミリモル) (0 の無水エーテル5ml中のモルホリン0.55mlの溶液をクロロアセチルクロリドと混合し、続いて真空濾過により沈殿を集めることにより生成した)、及び炭酸カリウム (702mg、5.1ミリモル)と混合した。その混合物を80 で4時間攪拌し、次いで冷却し、EtOAc15mlで希釈し、水及び食塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーにより精製して所望のエーテル350mgを得た。

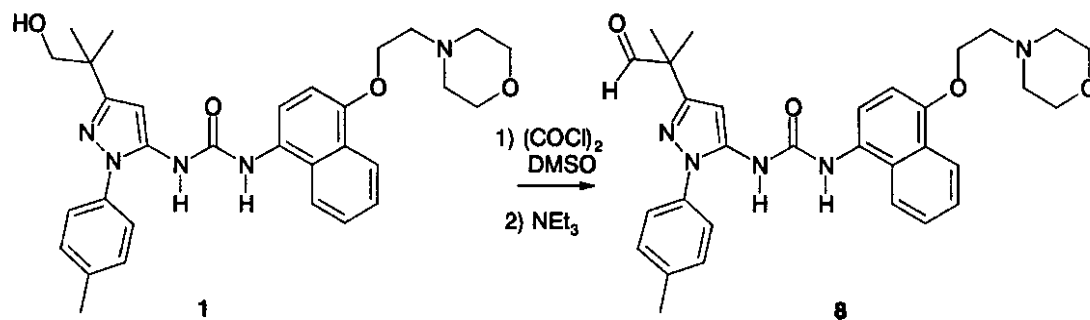
先からのエーテル (259mg、0.67ミリモル)をCH₂Cl₂ 4.0mlに溶解し、室温でHCl (1,4-ジオキサン中4M、0.7ml)で処理した。その反応液を2日間攪拌した。沈殿が生成した。固体を濾過し、ジオキサンで洗浄してアミノナフチルエーテル塩酸塩 (184mg)を灰色の固体として得た。

無水THF4ml中の上記アミノナフチルエーテル塩酸塩 (154mg、0.48ミリモル)に、N,N-ジイソプロピル-エチルアミン (0.37ml、1.7ミリモル)及びピラゾールイソシアネート (ピラゾール及びホスゲンから生成した)を添加した。その反応混合物を週末にわたって攪拌して放置し、次いで溶媒を除去し、残渣をMeOHに吸収させた。標題化合物がオフホワイトの固体 (100mg)として沈殿した。

例 8 : 1-〔5-(1,1-ジメチル-2-オキソ-エチル)-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル〕-3-〔4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル〕-尿素の合成

【 0 1 2 8 】

【 化 4 6 】



10

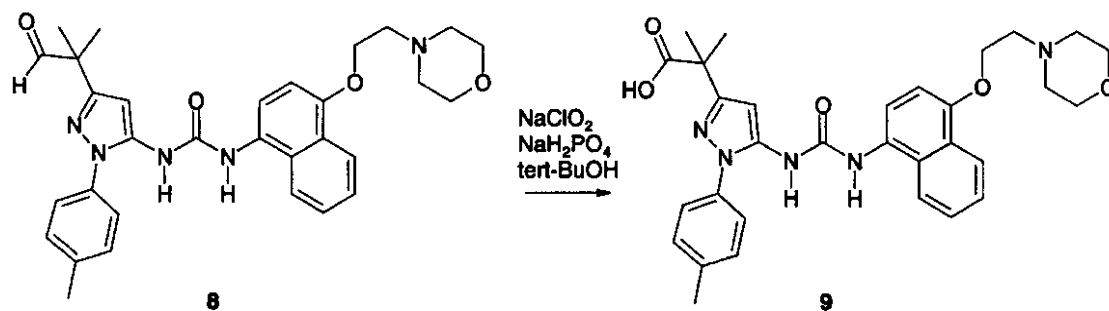
【 0 1 2 9 】

標題化合物は例 1 の生成物の標準スウェーン酸化 (K. Omura 及び D. Swern, Tetrahedron, 1978, 34, 1651-1660) により調製し得る。

例 9 : 2-メチル-2-(5-{3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]}-ウレイド)-1-p-トリル-1H-ピラゾール-3-イル)-プロピオン酸の合成

【 0 1 3 0 】

【 化 4 7 】



20

【 0 1 3 1 】

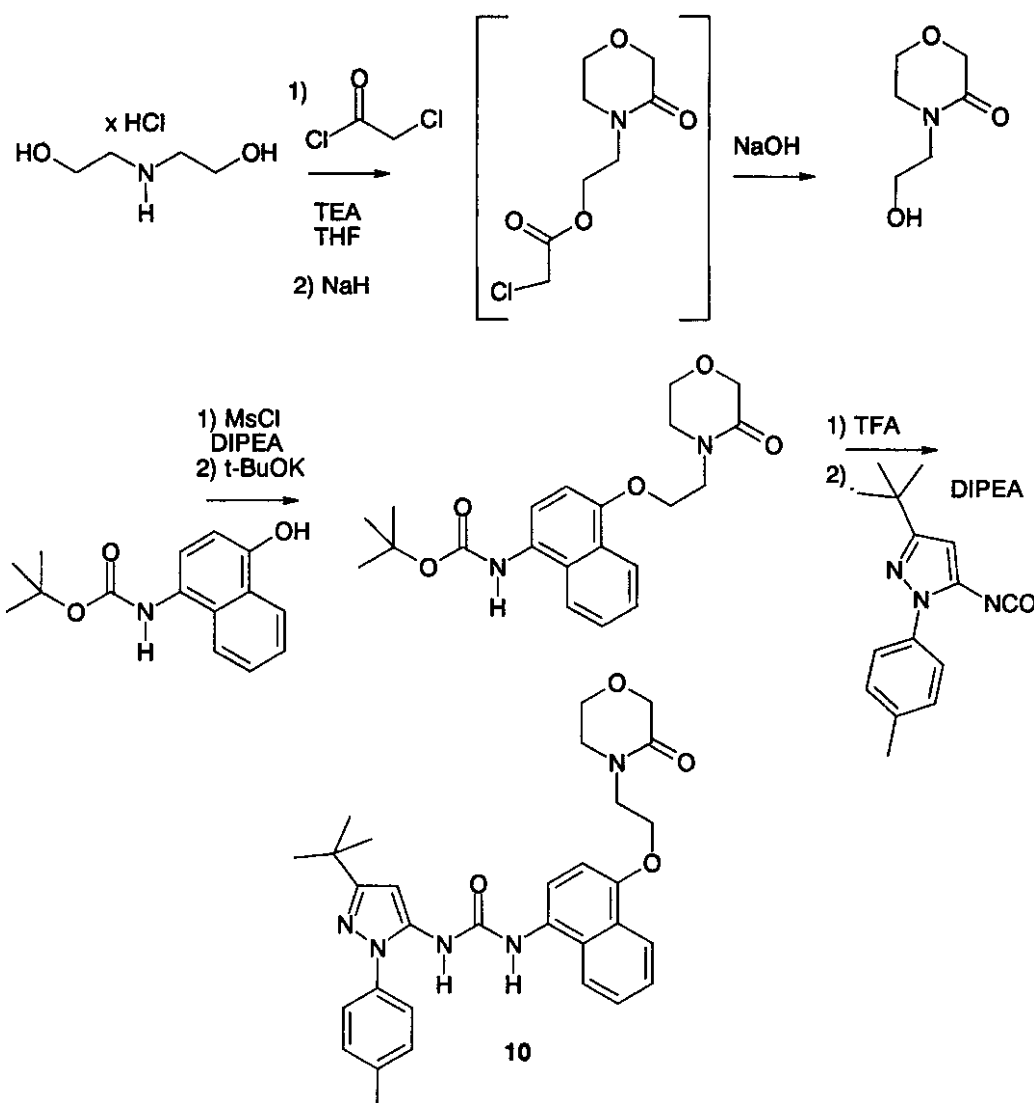
標題化合物は例 8 の生成物の酸化により調製し得る (操作について、例えば、M.G. Constantino ら, Synth. Commun. 2000, 30 (18), 3327-3340 を参照のこと)。

30

例 10 : 1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-{4-[2-(3-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-ナフタレン-1-イル}-尿素の合成

【 0 1 3 2 】

【 化 4 8 】



10

20

30

40

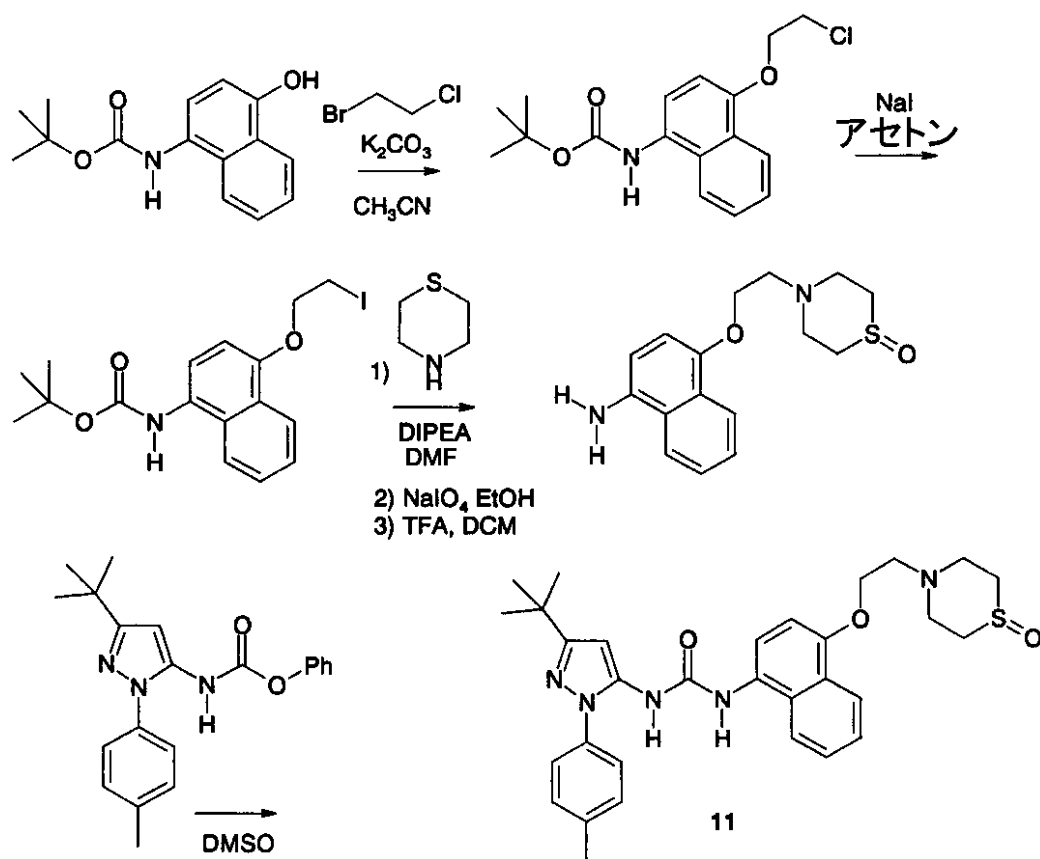
【0133】

ジエタノールアミン塩酸塩を無水THF中で懸濁させ、0℃でトリエチルアミン(3当量)で処理し、クロロアセチルクロリド(2当量)を滴下する。その混合物を室温に到達させ、6時間攪拌してO及びNの位置でビス保護する。同じポット中、わずかに過剰の水素化ナトリウムを添加し、その混合物を数時間還流してモルホリン環中間体に環化する(Tetrahedron Lett., 1999, 7227を参照のこと)。最後に2NのNaOH水溶液を添加し、還流を続けてO-脱保護する。混合物を冷却し、揮発物を真空中で除去し、ヒドロキシエチルモルホリノンをシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/MeOH溶離剤混合物)により単離する。この中間体をメタンスルホニルクロリド及び塩基で処理してメチルスルホネートを得、これを例7に記載されたようにN-Boc-4-アミノ-1-ナフトールと反応させてナフチルエーテル中間体を得る。脱保護後に、例7のようにピラゾールイソシアネートと反応させて標題化合物を生成する。

例11: 1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-{4-[2-(1-オキソ-1,4-チオモルホリン-4-イル)-エトキシ]-ナフタレン-1-イル}-尿素の合成

【0134】

【化49】



【 0 1 3 5 】

無水アセトニトリル100ml中で懸濁されたN-Boc-4-アミノ-ナフタレン-1-オール(5.0g)及び炭酸カリウム(13.3g)に、ブromクロロエタン(5.5g、38.6ミリモル)を添加した。得られる褐色の懸濁液を80 に一夜加熱した。冷却後、その反応混合物をEtOAcと水の間に分配した。有機相を食塩水で洗浄し、乾燥させた(MgSO₄)。濾過後、溶媒を真空で除去し、生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中25%のEtOAc)、

30

次いで再結晶により精製した。所望のクロロエチルエーテルを黄褐色の固体(1.98g)として得た。

上記クロロエチルエーテル(3.30g、10.2ミリモル)を乾燥アセトン30mlに溶解し、NaI15g(102ミリモル)で処理した。そのオレンジ色の懸濁液を64時間にわたって加熱、還流した。冷却後、ジクロロメタン50mlを添加し、沈殿した塩を濾別した。溶媒を除去し、残渣をジクロロメタンと水の間に分配した。有機部分を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、溶媒を除去してヨードエチルエーテルをベージュ色の固体(4.03g)として得た。ヨードエチルエーテル(1.0g、2.4ミリモル)をDMF5mlに溶解し、N,N-ジイソプロピル-エチルアミン(0.31g、2.4ミリモル)及びチオモルホリン(0.25g、2.4ミリモル)で処理した。その混合物を40 で一夜攪拌し、次いで冷却し、Et₂Oと水の間に分配した。有機相を水及び食塩水で

40

洗浄し、次いで乾燥させ(MgSO₄)、濾過した。溶媒を除去し、続いてカラムクロマトグラフィーにかけて無色の固体726mgを得た。この物質をEtOH50ml中で懸濁させ、0 に冷却し、NaIO₄(417mg)で処理し、室温で2日間にわたって攪拌して放置した。溶媒を除去し、残渣をEtOAcと水の間に分配し、有機層を食塩水で洗浄し、乾燥させた(MgSO₄)。濾過し、溶媒を除去し、クロマトグラフィーにより精製してスルホキシド451mgを得た。この物質をジクロロメタン5mlに溶解し、トリフルオロ酢酸(0.43ml)で処理し、室温で一夜攪拌した。次いで粉末K₂CO₃(770mg)を添加し、0.5時間攪拌した後、固体を濾別し、溶媒を除去して所望のナフチルアミン中間体を紫色の残渣(318mg)として得た。

50

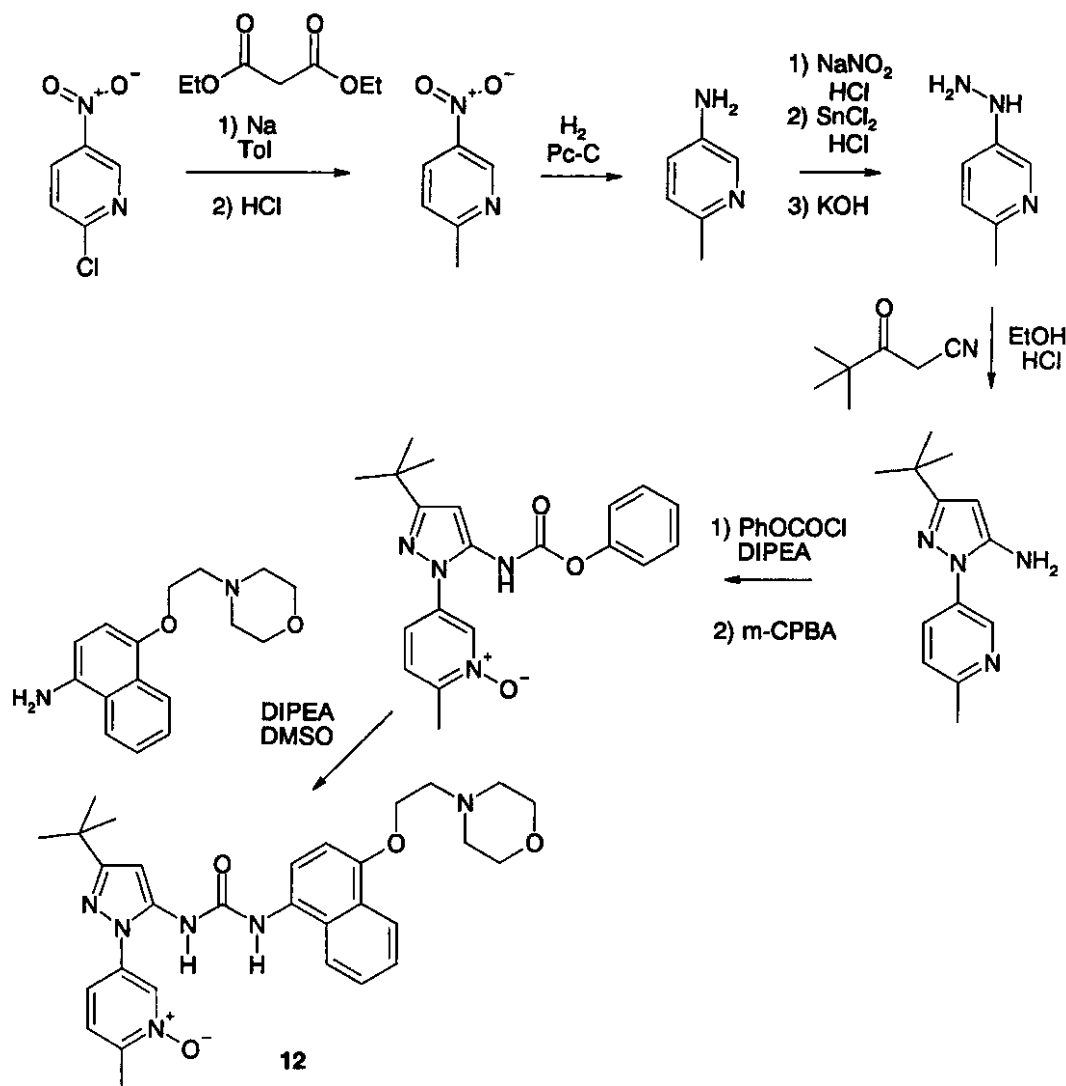
ピラゾールアミンカルバメート(173mg、例3及び4のピラゾールカルバメートと同様に生成した)及び上記ナフチルアミン中間体(100mg)をDMSO1ml中で合わせ、2日攪拌し

た。その混合物をEtOAcと水の間に分配した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、次いで乾燥させた(MgSO₄)。濾過し、溶媒を除去し、クロマトグラフィーにより精製して標題化合物を黄色の固体(80mg)として得た。

例12: 1-[5-tert-ブチル-2-(6-メチル-1-オキシ-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-尿素の合成

【0136】

【化50】



【0137】

ジエチルマロネート(42ml、0.28モル)及びナトリウム(4.71g、0.20モル)のスラリーを90℃に徐々に温めた。そのスラリーを90℃で2時間、120℃で30分間攪拌し、その後に室温に冷却した。トルエン(200ml)及び2-クロロ-5-ニトロピリジン(25.0g、0.16ミリモル)を添加し、そのスラリーを110℃で1.5時間、周囲温度で17時間加熱した。揮発物の蒸発後に、6N HCl(200ml)を添加し、スラリーを4時間にわたって加熱、還流し、次いで室温に冷却した。その溶液を固体炭酸ナトリウムで中和し、EtOAc(6x100ml)で抽出し、固体硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して暗色の固体を得た。この物質をシリカゲルの柱(2"x2"、溶離剤=20%のEtOAc/石油エーテル)によりフラッシュして2-メチル-5-ニトロピリジンを黄褐色の固体(15.2g)として得た。

先からの2-メチル-5-ニトロピリジン(13.0g、94.1ミリモル)を1,4-ジオキサン(150ml)に溶解した。パール装置を組み立てる前に触媒(10%のPd/C、100mg)を添加した。3.5kg/cm²(50psi)で24時間水素化し、ケイソウ土で濾過し、揮発物を蒸発させて5-アミノ-2-メチル-ピリジン(9.90g)を黄褐色の固体として得た。

5-アミノ-2-メチル-ピリジン (9.90g、91.6ミリモル) を6N HCl (100ml) に溶解し、0 に冷却し、その操作中激しく攪拌した。亜硝酸ナトリウム (6.32g、91.6ミリモル) を水 (50 ml) に溶解し、この溶液をその反応溶液に添加した。30分後、6N HCl (100ml) 中の塩化スズ(II) 二水和物 (52.0g、230ミリモル) を添加し、その反応スラリーを0 で3時間攪拌した。pHを40%の水酸化カリウム水溶液でpH 14に調節した。EtOAc (6x250ml) で抽出し、有機物を固体硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して5-ヒドラジノ-2-メチル-ピリジンを黄褐色の固体 (8.0g) として得た。この物質を更に精製しないで直接使用した。

【0138】

6N HCl (6ml) を含むEtOH (200ml) 中の5-ヒドラジノ-2-メチル-ピリジン (8.0g、65.0ミリモル) 及び4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル (10.0g、79.9ミリモル) の溶液を17時間還流し、次いで室温に冷却した。固体炭酸水素ナトリウムを添加してその溶液を中和した。そのスラリーを濾過した。濾液を濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、2.5" x5"、溶離剤 = EtOAc) にかけて所望の5-アミノ-3-tert-ブチル-1-(2-メチルピリジン-5-イル)ピラゾール (9.21g、62%) を黄褐色の固体として得た。

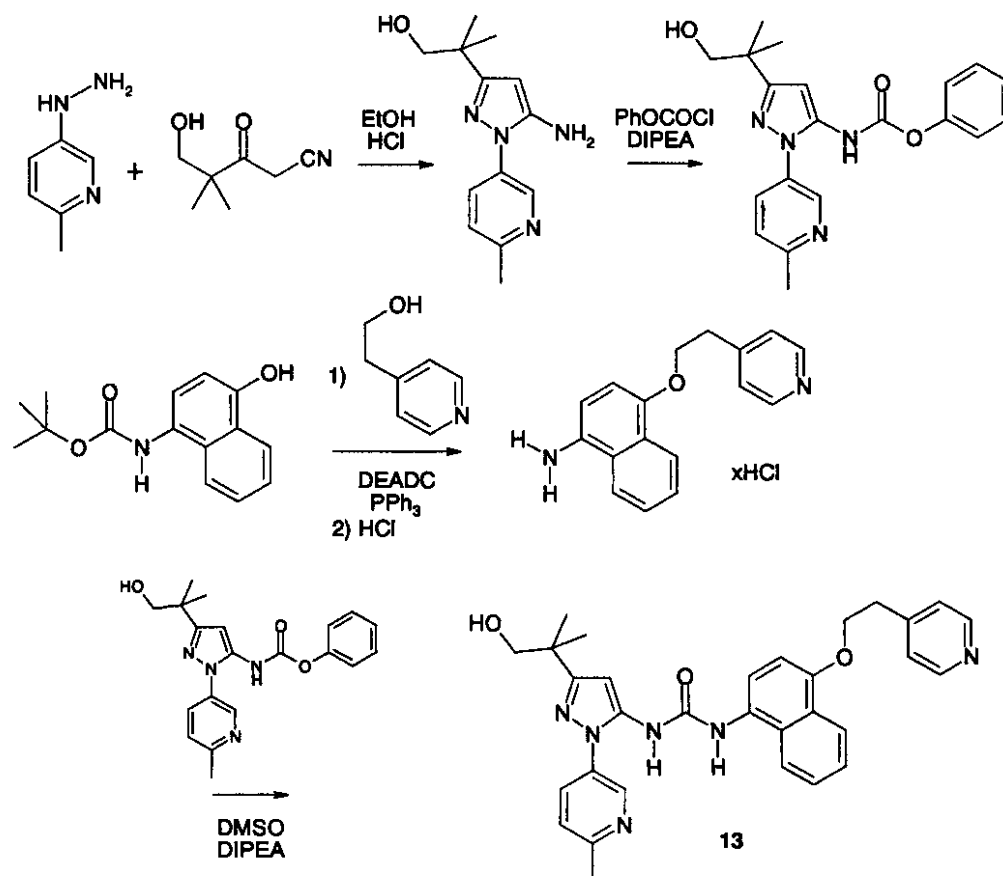
不活性雰囲気下の無水THF中の上記ピラゾールアミンの磁気攪拌スラリーを、全ての固体が溶解するまでN,N-ジイソプロピル-エチルアミン塩基で滴下して処理する。次いでその溶液を-10 に冷却し、フェニルクロロホルメートを2分間にわたって滴下して添加する。冷却浴を除去し、その混合物を室温に到達させ、1.5時間攪拌する。その反応を水で停止し、EtOAcで3回抽出する。合わせた有機抽出液を水及び食塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過した。溶媒を真空で除去してカルバメートを得る。これをm-CPBA (又はS. Caronら, Tetrahedron Lett., 2000, 41(14), 2299-2302の方法に従って過酸化水素-尿素錯体及びトリフルオロ酢酸) による通常の方法におけるピリジンN-オキサイドへの酸化のためにそのまま直ちに使用して相当するピリジンN-オキサイドを得る。

上記カルバメートを無水DMSO中で4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イルアミン及びN,N-ジイソプロピル-エチルアミンと混合することにより尿素生成を行なう。この混合物を50 で数時間加熱し、次いで室温に冷却し、水で反応停止し、先の例に記載したようにEtOAcで抽出する。CH₂Cl₂中のEtOHを使用するカラムクロマトグラフィー後に標題化合物を純粋なものとして単離する。

例13: 1-[5-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-ピリジン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-尿素の合成

【0139】

【化51】



10

20

30

40

50

【0140】

5-ヒドラジノ-2-メチル-ピリジン（例12を参照のこと）を濃HClの存在下でEtOH中でヒドロキシ- -ケトニトリル中間体（例1を参照のこと）と合わせる。その混合物を二三時間還流し、次いで揮発物を真空で除去し、残渣をNaOHで塩基性にし、所望のピラゾールアミンをEtOAcによる抽出により単離する。次いで生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーにより精製し、N,N-ジイソプロピル-エチルアミンの存在下でわずかに過剰のフェニルクロロホルメートと反応させて所望のカルバメートを得る。

THF(25ml)中のN-Boc-4-アミノ-ナフタレン-1-オール(0.962g)、2-(ピリジン-4-イル)エタノール(1.4g)及びトリフェニルホスフィン(2.90g)の溶液に、ジエチルアゾジカルボキシレート(1.8ml)を滴下して添加した。その混合物を一夜攪拌し、揮発物を真空で除去した。溶離剤としてEtOAcを使用して残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、生成物に富む画分を真空で濃縮して所望のナフチルエーテルを得た。ジオキササン(15ml)中のこの生成物(1.4g)の溶液に、HCl(4Mのジオキササン溶液10ml)を添加した。その溶液を一夜攪拌し、生成物塩を濾過し、乾燥させた。

上記塩及びピラゾールカルバメートを過剰のN,N-ジイソプロピル-エチルアミンの存在下でDMSO中で合わせ、60℃に二三時間加熱した。その反応を水で停止し、EtOAcで抽出単離し、続いて残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して標題化合物を得る。

【0141】

生物学的性質の評価

THP細胞中のTNF生成の抑制

サイトカイン生成の抑制はリポ多糖刺激THP細胞中のTNFの抑制を測定することにより観察し得る。全ての細胞及び試薬を、追加のL-グルタミン（合計：4mM）、ペニシリン及びストレプトマイシン（夫々50単位/ml）及びウシ胎児血清（FBS、3%）（ギブコ、全て最終濃度）を補給した、フェノールレッド及びL-グルタミンを含むRPMI 1640中で希釈した。アッセイを無菌条件下で行なった；試験化合物製剤のみが非無菌であった。初期の原液をDMSO中でつくり、続いてRPMI1640中で所望の最終アッセイ濃度より2倍高くまで希釈し

た。集密THP.1細胞 (2×10^6 細胞/ml、最終濃度；アメリカン・タイプ・カルチャー社、ロックビル、MD) を、125 μ l の試験化合物 (2 倍濃縮) 又は DMSO ビヒクル (対照、ブランク) を含む 96 ウェルのポリプロピレン丸底培養プレート (コスター 3790、無菌) に添加した。DMSO 濃度は最終 0.2% を越えなかった。リポ多糖 (LPS；最終 1 μ g/ml；シガ L-2630 (E. coli 血清型 0111:B4 から)；-80 でエンドトキシンスクリーニングした蒸留水中の 1mg/ml の原液として貯蔵した) による刺激の前に、細胞混合物を 30 分間にわたって 37 で 5% の CO₂ でブレインキュベートした。ブランク (未刺激) は H₂O ビヒクルを受けた；最終インキュベーション容積は 250 μ l であった。一夜のインキュベーション (18-24 時間) は上記のように進行した。プレートを 5 分間にわたって室温で 1600rpm (400xg) で遠心分離することによりアッセイを終了した。上澄みをきれいな 96 ウェルプレートに移し、-80 で貯蔵し、その後に市販の ELISA キット (バイオソース #KHC3015、カマリロ、CA) によりヒト TNF について分析した。データを非線形回帰 (ヒル式) により分析して SAS ソフトウェア・システム (SAS インスティテュート社、キャリー、NC) を使用して用量応答曲線を作成した。計算 IC₅₀ 値は最高の TNF 生成の 50% 減少を生じた試験化合物の濃度である。上記合成実施例及び表 1 からの代表的な化合物を評価し、全てがこのアッセイで 10 μ M 未満の IC₅₀ を有していた。

10

その他のサイトカインの抑制

末梢血単球、適当な刺激物質、及び特別なサイトカイン用の市販の ELISA キットを使用する同様の方法により、IL-1、GM-CSF、IL-6 及び IL-8 の抑制を合成実施例及び表 1 からの代表により実証した。

20

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
23 January 2003 (23.01.2003)

PCT

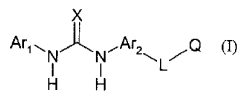
(10) International Publication Number
WO 03/005999 A2

- (51) International Patent Classification: **A61K 31/00**
- (21) International Application Number: PCT/US02/20649
- (22) International Filing Date: 1 July 2002 (01.07.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/304,511 11 July 2001 (11.07.2001) US
- (71) Applicant: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US).
- (72) Inventors: **MOSS, Neil**; Boehringer Ingelheim Corp., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US). **REGAN, John, R.**; Boehringer Ingelheim Corp., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US).
- (74) Agents: **RAYMOND, Robert, P.** et al.; Boehringer Ingelheim Corporation, 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US).
- (81) Designated States (*national*): AI, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, GR, GU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LI, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CI, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).
- Published:**
without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 03/005999 A2

(54) Title: METHODS OF TREATING CYTOKINE MEDIATED DISEASES



(57) Abstract: Disclosed are methods of treating certain cytokine mediated diseases or conditions using novel aromatic heterocyclic compounds of the formula (I) wherein Ar₁, Ar₂, L, Q and X are described herein.

WO 03/005999

PCT/US02/20649

Methods of Treating Cytokine Mediated DiseasesAPPLICATION DATA

- 5 This application claims benefit to US provisional application serial no. 60/304,511 filed 7/11/2001.

TECHNICAL FIELD OF THE INVENTION

- 10 This invention relates to methods of treating acute and chronic inflammation in the lung caused by inhalation of smoke, endometriosis, Behcet's disease, uveitis, ankylosing spondylitis, pancreatitis, cancer, percutaneous transluminal coronary angioplasty, Alzheimer's disease, traumatic arthritis, sepsis, chronic obstructive pulmonary disease and congestive heart failure indicated to be cytokine mediated
- 15 diseases using aromatic heterocyclic compounds disclosed in PCT publication WO 00/43384.

BACKGROUND OF THE INVENTION

- 20 In WO 00/43384 there are described aromatic heterocyclic compounds useful in treating certain cytokine mediated diseases. Tumor necrosis factor (TNF) and interleukin-1 (IL-1) are important biological entities collectively referred to as proinflammatory cytokines. These, along with several other related molecules,
- 25 mediate the inflammatory response associated with the immunological recognition of infectious agents. The inflammatory response plays an important role in limiting and controlling pathogenic infections.

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

WO 03/005999

PCT/US02/20649

- 1984, *Rev. Infect. Disease* 6:51). In these diseases, chronic elevation of inflammation exacerbates or causes much of the pathophysiology observed. For example, rheumatoid synovial tissue becomes invaded with inflammatory cells that result in destruction to cartilage and bone (Koch, A.E., *et al.*, 1995, *J. Invest. Med.* 43: 28-38). Studies suggest that inflammatory changes mediated by cytokines may be involved in the pathogenesis of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) (Tashiro, H., *et al.*, 2001 Mar, *Coron Artery Dis* 12(2):107-13). An important and accepted therapeutic approach for potential drug intervention in these diseases is the reduction of proinflammatory cytokines such as
- 5 TNF (also referred to in its secreted cell-free form as TNF α) and IL-1 β . A number of anti-cytokine therapies are currently in clinical trials. Efficacy has been demonstrated with a monoclonal antibody directed against TNF α in a number of autoimmune diseases (Heath, P., "CDP571: An Engineered Human IgG4 Anti-TNF α Antibody" IBC Meeting on Cytokine Antagonists, Philadelphia, PA, April
- 15 24-5, 1997). These include the treatment of rheumatoid arthritis, Crohn's disease and ulcerative colitis (Rankin, E.C.C., *et al.*, 1997, *British J. Rheum.* 35: 334-342 and Stack, W.A., *et al.*, 1997, *Lancet* 349: 521-524). The monoclonal antibody is thought to function by binding to both soluble TNF α and to membrane bound TNF.
- 20 A soluble TNF α receptor has been engineered that interacts with TNF α . The approach is similar to that described above for the monoclonal antibodies directed against TNF α ; both agents bind to soluble TNF α , thus reducing its concentration. One version of this construct, called Enbrel (Immunex, Seattle, WA) recently demonstrated efficacy in a Phase III clinical trial for the treatment of rheumatoid
- 25 arthritis (Brower *et al.*, 1997, *Nature Biotechnology* 15: 1240). Another version of the TNF α receptor, Ro 45-2081 (Hoffman-LaRoche Inc., Nutley, NJ) has demonstrated efficacy in various animal models of allergic lung inflammation and acute lung injury. Ro 45-2081 is a recombinant chimeric molecule constructed from the soluble 55 kDa human TNF receptor fused to the hinge region of the heavy
- 30 chain IgG1 gene and expressed in eukaryotic cells (Renzetti, *et al.*, 1997, *Inflamm. Res.* 46: S143).

WO 03/005999

PCT/US02/20649

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

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

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

WO 03/005999

PCT/US02/20649

- in patients with IBD. Insufficient production of endogenous IL-1ra may contribute to the pathogenesis of IBD (Cominelli, *et al.*, 1996, *Aliment Pharmacol Ther.* 10, 49). Alzheimer disease is characterized by the presence of beta-amyloid protein deposits, neurofibrillary tangles and cholinergic dysfunction throughout the hippocampal region. The structural and metabolic damage found in Alzheimer disease is possibly due to a sustained elevation of IL-1 (Holden, *et al.*, 1995, *Med Hypotheses*, 45, 559). A role for IL-1 in the pathogenesis of human immunodeficiency virus (HIV) has been identified. IL-1ra showed a clear relationship to acute inflammatory events as well as to the different disease stages in the pathophysiology of HIV infection (Kreuzer, *et al.*, 1997, *Clin Exp Immunol.* 109, 54). IL-1 and TNF are both involved in periodontal disease. The destructive process associated with periodontal disease may be due to a dysregulation of both IL-1 and TNF (Howells, 1995, *Oral Dis.* 1, 266).
- 15 Proinflammatory cytokines such as TNF α and IL-1 β are also important mediators of septic shock and associated cardiopulmonary dysfunction, acute respiratory distress syndrome (ARDS) and multiple organ failure. In a study of patients presenting at a hospital with sepsis, a correlation was found between TNF α and IL-6 levels and septic complications (Terregino *et al.*, 2000, *Ann. Emerg. Med.*, 35, 26). TNF α has also been implicated in cachexia and muscle degradation, associated with HIV infection (Lahdiverta *et al.*, 1988, *Amer. J. Med.*, 85, 289). Obesity is associated with an increase incidence of infection, diabetes and cardiovascular disease. Abnormalities in TNF α expression have been noted for each of the above conditions (Loffreda, *et al.*, 1998, *FASEB J.* 12, 57). It has been proposed that elevated levels of TNF α are involved in other eating related disorders such as anorexia and bulimia nervosa. Pathophysiological parallels are drawn between anorexia nervosa and cancer cachexia (Holden, *et al.*, 1996, *Med Hypotheses* 47, 423). An inhibitor of TNF α production, HU-211, was shown to improve the outcome of closed brain injury in an experimental model (Shohami, *et al.*, 1997, *J Neuroimmunol.* 72, 169).
- 30 Atherosclerosis is known to have an inflammatory component and cytokines such as IL-1 and TNF have been suggested to promote the disease. In an animal model an

WO 03/005999

PCT/US02/20649

IL-1 receptor antagonist was shown to inhibit fatty streak formation (Elhage *et al.*, 1998, *Circulation*, 97, 242).

TNF α levels are elevated in airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease and it may contribute to the pathogenesis of this disease (M.A. Higham *et al.*, 2000, *Eur. Respiratory J.*, 15, 281). Circulating TNF α may also contribute to weight loss associated with this disease (N. Takabatake *et al.*, 2000, *Amer. J. Resp. & Crit. Care Med.*, 161 (4 Pt 1), 1179). Elevated TNF α levels have also been found to be associated with congestive heart failure and the level has been correlated with severity of the disease (A.M. Feldman *et al.*, 2000, *J. Amer. College of Cardiology*, 35, 537). In addition, TNF α has been implicated in reperfusion injury in lung (Borjesson *et al.*, 2000, *Amer. J. Physiol.*, 278, L3-12), kidney (Lemay *et al.*, 2000, *Transplantation*, 69, 959), and the nervous system (Mitsui *et al.*, 1999, *Brain Res.*, 844, 192).

TNF α is also a potent osteoclastogenic agent and is involved in bone resorption and diseases involving bone resorption (Abu-Amer *et al.*, 2000, *J. Biol. Chem.*, 275, 27307). It has also been found highly expressed in chondrocytes of patients with traumatic arthritis (Melchiorri *et al.*, 2000, *Arthritis and Rheumatism*, 41, 2165). TNF α has also been shown to play a key role in the development of glomerulonephritis (Le Hir *et al.*, 1998, *Laboratory Investigation*, 78, 1625).

The abnormal expression of inducible nitric oxide synthetase (iNOS) has been associated with hypertension in the spontaneously hypertensive rat (Chou *et al.*, 1998, *Hypertension*, 31, 643). IL-1 has a role in the expression of iNOS and therefore may also have a role in the pathogenesis of hypertension (Singh *et al.*, 1996, *Amer. J. Hypertension*, 9, 867).

IL-1 has also been shown to induce uveitis in rats which could be inhibited with IL-1 blockers. (Xuan *et al.*, 1998, *J. Ocular Pharmacol. and Ther.*, 14, 31). Cytokines including IL-1, TNF and GM-CSF have been shown to stimulate proliferation of acute myelogenous leukemia blasts (Bruserud, 1996, *Leukemia Res.*

WO 03/005999

PCT/US02/20649

20, 65). IL-1 was shown to be essential for the development of both irritant and allergic contact dermatitis. Epicutaneous sensitization can be prevented by the administration of an anti-IL-1 monoclonal antibody before epicutaneous application of an allergen (Muller, *et al.*, 1996, *Am J Contact Dermat.* 7, 177). Data obtained from IL-1 knock out mice indicates the critical involvement in fever for this cytokine (Kluger *et al.*, 1998, *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 25, 141). A variety of cytokines including TNF, IL-1, IL-6 and IL-8 initiate the acute-phase reaction which is stereotyped in fever, malaise, myalgia, headaches, cellular hypermetabolism and multiple endocrine and enzyme responses (Beisel, 1995, *Am J Clin Nutr.* 62, 813). The production of these inflammatory cytokines rapidly follows trauma or pathogenic organism invasion.

Other proinflammatory cytokines have been correlated with a variety of disease states. IL-8 correlates with influx of neutrophils into sites of inflammation or injury. Blocking antibodies against IL-8 have demonstrated a role for IL-8 in the neutrophil associated tissue injury in acute inflammation (Harada *et al.*, 1996, *Molecular Medicine Today* 2, 482). Therefore, an inhibitor of IL-8 production may be useful in the treatment of diseases mediated predominantly by neutrophils such as stroke and myocardial infarction, alone or following thrombolytic therapy, thermal injury, adult respiratory distress syndrome (ARDS), multiple organ injury secondary to trauma, acute glomerulonephritis, dermatoses with acute inflammatory components, acute purulent meningitis or other central nervous system disorders, hemodialysis, leukopheresis, granulocyte transfusion associated syndromes, and necrotizing enterocolitis.

Rhinovirus triggers the production of various proinflammatory cytokines, predominantly IL-8, which results in symptomatic illnesses such as acute rhinitis (Winther *et al.*, 1998, *Am J Rhinol.* 12, 17).

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

WO 03/005999

PCT/US02/20649

The proinflammatory cytokine IL-6 has been implicated with the acute phase response. IL-6 is a growth factor in a number of oncological diseases including multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias (Treon, *et al.*, 1998, *Current Opinion in Hematology* 5: 42). It has also been shown to be an important mediator of inflammation within the central nervous system. Elevated levels of IL-6 are found in several neurological disorders including AIDS dementia complex, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, CNS trauma and viral and bacterial meningitis (Gruol, *et al.*, 1997, *Molecular Neurobiology* 15: 307). IL-6 also plays a significant role in osteoporosis. In murine models it has been shown to effect bone resorption and to induce osteoclast activity (Ershler *et al.*, 1997, *Development and Comparative Immunol.* 21: 487). Marked cytokine differences, such as IL-6 levels, exist in vivo between osteoclasts of normal bone and bone from patients with Paget's disease (Mills, *et al.*, 1997, *Calcif Tissue Int.* 61, 16). A number of cytokines have been shown to be involved in cancer cachexia. The severity of key parameters of cachexia can be reduced by treatment with anti IL-6 antibodies or with IL-6 receptor antagonists (Strassmann, *et al.*, 1995, *Cytokines Mol Ther.* 1, 107). Several infectious diseases, such as influenza, indicate IL-6 and IFN alpha as key factors in both symptom formation and in host defense (Hayden, *et al.*, 1998, *J Clin Invest.* 101, 643). Overexpression of IL-6 has been implicated in the pathology of a number of diseases including multiple myeloma, rheumatoid arthritis, Castleman's disease, psoriasis and post-menopausal osteoporosis (Simpson, *et al.*, 1997, *Protein Sci.* 6, 929). Compounds that interfered with the production of cytokines including IL-6, and TNF were effective in blocking a passive cutaneous anaphylaxis in mice (Scholz *et al.*, 1998, *J. Med. Chem.*, 41, 1050).

GM-CSF is another proinflammatory cytokine with relevance to a number of therapeutic diseases. It influences not only proliferation and differentiation of stem cells but also regulates several other cells involved in acute and chronic inflammation. Treatment with GM-CSF has been attempted in a number of disease states including burn-wound healing, skin-graft resolution as well as cytostatic and radiotherapy induced mucositis (Masucci, 1996, *Medical Oncology* 13: 149). GM-

WO 03/005999

PCT/US02/20649

CSF also appears to play a role in the replication of human immunodeficiency virus (HIV) in cells of macrophage lineage with relevance to AIDS therapy (Crowe *et al.*, 1997, *Journal of Leukocyte Biology* 62, 41). Bronchial asthma is characterised by an inflammatory process in lungs. Involved cytokines include GM-CSF amongst
 5 others (Lee, 1998, *J R Coll Physicians Lond* 32, 56).

Interferon γ (IFN γ) has been implicated in a number of diseases. It has been associated with increased collagen deposition that is a central histopathological feature of graft-versus-host disease (Parkman, 1998, *Curr Opin Hematol.* 5, 22).
 10 Following kidney transplantation, a patient was diagnosed with acute myelogenous leukemia. Retrospective analysis of peripheral blood cytokines revealed elevated levels of GM-CSF and IFN γ . These elevated levels coincided with a rise in peripheral blood white cell count (Burke, *et al.*, 1995, *Leuk Lymphoma.* 19, 173). The development of insulin-dependent diabetes (Type 1) can be correlated with the
 15 accumulation in pancreatic islet cells of T-cells producing IFN γ (Ablumunits, *et al.*, 1998, *J Autoimmun.* 11, 73). IFN γ along with TNF, IL-2 and IL-6 lead to the activation of most peripheral T-cells prior to the development of lesions in the central nervous system for diseases such as multiple sclerosis (MS) and AIDS dementia complex (Martino *et al.*, 1998, *Ann Neurol.* 43, 340). Atherosclerotic lesions result in
 20 arterial disease that can lead to cardiac and cerebral infarction. Many activated immune cells are present in these lesions, mainly T-cells and macrophages. These cells produce large amounts of proinflammatory cytokines such as TNF, IL-1 and IFN γ . These cytokines are thought to be involved in promoting apoptosis or programmed cell death of the surrounding vascular smooth muscle cells resulting in
 25 the atherosclerotic lesions (Geng, 1997, *Heart Vessels Suppl* 12, 76). Allergic subjects produce mRNA specific for IFN γ following challenge with *Vespula* venom (Bonay, *et al.*, 1997, *Clin Exp Immunol.* 109, 342). The expression of a number of cytokines, including IFN γ has been shown to increase following a delayed type hypersensitivity reaction thus indicating a role for IFN γ in atopic dermatitis
 30 (Szepietowski, *et al.*, 1997, *Br J Dermatol.* 137, 195). Histopathologic and immunohistologic studies were performed in cases of fatal cerebral malaria. Evidence for elevated IFN γ amongst other cytokines was observed indicating a role in this disease (Udomsangpetch *et al.*, 1997, *Am J Trop Med Hyg.* 57, 501). The

WO 03/005999

PCT/US02/0649

importance of free radical species in the pathogenesis of various infectious diseases has been established. The nitric oxide synthesis pathway is activated in response to infection with certain viruses via the induction of proinflammatory cytokines such as IFN γ (Akaike, *et al.*, 1998, *Proc Soc Exp Biol Med.* 217, 64). Patients, chronically infected with hepatitis B virus (HBV) can develop cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Viral gene expression and replication in HBV transgenic mice can be suppressed by a post-transcriptional mechanism mediated by IFN γ , TNF and IL-2 (Chisari, *et al.*, 1995, *Springer Semin Immunopathol.* 17, 261). IFN γ can selectively inhibit cytokine induced bone resorption. It appears to do this via the intermediacy of nitric oxide (NO) which is an important regulatory molecule in bone remodeling. NO may be involved as a mediator of bone disease for such diseases as: the rheumatoid arthritis, tumor associated osteolysis and postmenopausal osteoporosis (Evans, *et al.*, 1996, *J Bone Miner Res.* 11, 300). Studies with gene deficient mice have demonstrated that the IL-12 dependent production of IFN γ is critical in the control of early parasitic growth. Although this process is independent of nitric oxide the control of chronic infection does appear to be NO dependent (Alexander *et al.*, 1997, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 352, 1355). NO is an important vasodilator and convincing evidence exists for its role in cardiovascular shock (Kilbourn, *et al.*, 1997, *Dis Mon.* 43, 277). IFN γ is required for progression of chronic intestinal inflammation in such diseases as Crohn's disease and inflammatory bowel disease (IBD) presumably through the intermediacy of CD4+ lymphocytes probably of the TH1 phenotype (Sartor 1996, *Aliment Pharmacol Ther.* 10 Suppl 2, 43). An elevated level of serum IgE is associated with various atopic diseases such as bronchial asthma and atopic dermatitis. The level of IFN γ was negatively correlated with serum IgE suggesting a role for IFN γ in atopic patients (Teramoto *et al.*, 1998, *Clin Exp Allergy* 28, 74).

WO 01/01986 discloses particular compounds alleged to having the ability to inhibit TNF-alpha. The specific inhibitors disclosed are structurally distinct from the novel compounds disclosed in the present application disclosed hereinbelow. Certain compounds disclosed in WO 01/01986 are indicated to be effective in treating the following diseases: dementia associated with HIV infection, glaucoma, optic-neuropathy, optic neuritis, retinal ischemia, laser induced optic damage, surgery or

WO 03/005999

PCT/US02/20649

trauma-induced proliferative vitreoretinopathy, cerebral ischemia, hypoxia-ischemia, hypoglycemia, domoic acid poisoning, anoxia, carbon monoxide or manganese or cyanide poisoning, Huntington's disease, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, meningitis, multiple sclerosis and other demyelinating diseases, amyotrophic lateral sclerosis, head and spinal cord trauma, seizures, olivopontocerebellar atrophy, neuropathic pain syndromes, diabetic neuropathy, HIV-related neuropathy, MERRF and MELAS syndromes, Leber's disease, Wernicke's encephalopathy, Rett syndrome, homocysteinuria, hyperprolinemia, hyperhomocysteinemia, nonketotic hyperglycinemia, hydroxybutyric aminoaciduria, sulfite oxidase deficiency, combined systems disease, lead encephalopathy, Tourette's syndrome, hepatic encephalopathy, drug addiction, drug tolerance, drug dependency, depression, anxiety and schizophrenia. WO 02/32862 discloses that inhibitors of pro-inflammatory cytokines including TNF α are allegedly useful for treating acute and chronic inflammation in the lung caused by inhalation of smoke such as cigarette smoke. TNF α antagonists are apparently also useful for the treatment of endometriosis, see EP 1022027 A1. Infliximab, in clinical trials for RA, has also been indicated to be useful for treating various inflammatory diseases including Behcet's disease, uveitis and ankylosing spondylitis. Pancreatitis may also be regulated by inflammatory mediator production, see J Surg Res 2000 May 15 90(2)95-101; Shock 1998 Sep. 10(3):160-75.

Anti-cytokine drugs may also have therapeutic utility in treating tumor cells. Drug Resistance Updates 4(4):253-267, 2001 Aug. WO 02/38143 discloses the use of p38 inhibitors to enhance the efficacy and safety of genotoxic therapy for treating, for example, aging, cancer and certain types of heart failure.

Compounds which modulate release of one or more of the aforementioned inflammatory cytokines can be useful in treating diseases associated with release of these cytokines. For example, WO 98/52558 discloses heteroaryl urea compounds which are indicated to be useful in treating cytokine mediated diseases. WO 99/23091 discloses another class of urea compounds which are useful as anti-inflammatory agents. WO 99/32463 relates to aryl ureas and their use in treating

WO 03/005999

PCT/US02/20649

cytokine diseases and proteolytic enzyme mediated disease. WO 00/41698 discloses aryl ureas said to be useful in treating p38 MAP kinase diseases.

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

The work cited above supports the principle that inhibition of cytokine production will be beneficial in the treatment acute and chronic inflammation in the lung caused by inhalation of smoke, endometriosis, Behcet's disease, uveitis, ankylosing spondylitis, pancreatitis, cancer, percutaneous transluminal coronary angioplasty, Alzheimer's disease, traumatic arthritis, sepsis, chronic obstructive pulmonary disease and congestive heart failure. None of these specific diseases have been taught or described in WO 00/43384 as being possible indications for the compounds taught therein. Therefore a need exists for small molecule inhibitors for treating these diseases with optimized efficacy, pharmacokinetic and safety profiles.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

20

It is therefore an object of the invention to provide of method of treating acute and chronic inflammation in the lung caused by inhalation of smoke, endometriosis, Behcet's disease, uveitis, ankylosing spondylitis, pancreatitis, cancer, percutaneous transluminal coronary angioplasty, Alzheimer's disease, traumatic arthritis, sepsis, chronic obstructive pulmonary disease and congestive heart failure using the aromatic heterocyclic compounds of the formula(I) described in WO 00/43384.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

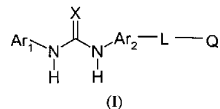
30

WO 03/005999

PCT/US02/20649

The present invention is directed a method of treating a cytokine mediated disease or condition chosen from: acute and chronic inflammation in the lung caused by inhalation of smoke, endometriosis, Behcet's disease, uveitis, ankylosing spondylitis, pancreatitis, cancer percutaneous transluminal coronary angioplasty, Alzheimer's disease, traumatic arthritis, sepsis, chronic obstructive pulmonary disease and congestive heart failure, said method comprising administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of the formula (I) disclosed in WO 00/43384 which is the PCT case of US application serial no. 09/484,638 (both of which are incorporated by reference herein in it their entirety):

10



wherein

15 Ar_1 is a heterocyclic group selected from the group consisting of pyrrole, pyrrolidine, pyrazole, imidazole, oxazole, thiazole, furan and thiophene; and wherein Ar_1 may be substituted by one or more R_1, R_2 or R_3 ;

Ar_2 is:

20

phenyl, naphthyl, quinoline, isoquinoline, tetrahydronaphthyl, tetrahydroquinoline, tetrahydroisoquinoline, benzimidazole, benzofuran, indanyl, indenyl or indole each being optionally substituted with one to three R_2 groups;

25

L , a linking group, is a:

C_{1-10} saturated or unsaturated branched or unbranched carbon chain;

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

30

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

WO 03/005999

PCT/US02/20649

Q is selected from the group consisting of:

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

R₁ is selected from the group consisting of:

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

WO 03/005999

PCT/US02/20649

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

WO 03/005999

PCT/US02/20649

R₂ is selected from the group consisting of:

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

R₃ is selected from the group consisting of:

- a) a phenyl, naphthyl or heterocyclic group selected from the group consisting of pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, tetrahydrofuryl, isoxazolyl, isothiazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzpyrazolyl, benzothiofuranyl, cinnolinyl, pterindinyl, phthalazinyl, naphthypyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, purinyl and indazolyl; wherein such phenyl, naphthyl or heterocyclic group is optionally substituted with one to five groups selected from the group consisting of a C₁₋₆ branched or unbranched alkyl, phenyl, naphthyl, heterocycle selected from the group hereinabove described, C₁₋₆ branched or unbranched alkyl which is optionally partially or fully halogenated, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, cycloheptanyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl, bicycloheptanyl, phenyl C₁₋₅ alkyl, naphthyl C₁₋₅ alkyl, halo, hydroxy, cyano, C₁₋₃ alkoxy which may optionally be partially or fully halogenated, phenyloxy, naphthyloxy, heteraryloxy wherein the heterocyclic moiety is selected from the group hereinabove described, nitro, amino, mono- or di-(C₁₋₃)alkylamino, phenylamino, naphthylamino, heterocyclamino wherein the heterocyclamino moiety is selected from the group hereinabove described, NH₂C(O), a mono- or di-(C₁₋₃)alkyl aminocarbonyl, C₁₋₃ alkyl-C(O)-C₁₋₄ alkyl, amino-C₁₋₅ alkyl, mono- or di-(C₁₋₃)alkylamino-C₁₋₅ alkyl, amino-S(O)₂, di-(C₁₋₃)alkylamino-S(O)₂, R₄-C₁₋₅ alkyl, R₅-C₁₋₅ alkoxy, R₆-C(O)-C₁₋₅ alkyl and R₇-C₁₋₅ alkyl(R₈)N;

WO 03/005999

PCT/US02/20649

- b) a fused aryl selected from the group consisting of benzocyclobutanyl, indanyl, indenyl, dihydronaphthyl, tetrahydronaphthyl, benzocycloheptanyl and benzocycloheptenyl, or a fused heterocyclyl selected from the group consisting of cyclopentenopyridine, cyclohexanopyridine, cyclopentanopyrimidine, cyclohexanopyrimidine, cyclopentanopyrazine, cyclohexanopyrazine, cyclopentanopyridazine, cyclohexanopyridazine, cyclopentanoquinoline, cyclohexanoquinoline, cyclopentanoisoquinoline, cyclohexanoisoquinoline, cyclopentanoindole, cyclohexanoindole, cyclopentanobenzimidazole, cyclohexanobenzimidazole, cyclopentanobenzoxazole, cyclohexanobenzoxazole, cyclopentanoimidazole, cyclohexanoimidazole, cyclopentanthiophene and cyclohexanthiophene; wherein the fused aryl or fused heterocyclyl ring is substituted with 0 to 3 groups independently selected from phenyl, naphthyl and heterocyclyl selected from the group consisting of pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, isoxazolyl, and isothiazolyl, C₁₋₆ branched or unbranched alkyl which is optionally partially or fully halogenated, halo, cyano, C₁₋₃ alkyloxy which is optionally partially or fully halogenated, phenyloxy, naphthyloxy, heterocyclyloxy wherein the heterocyclyl moiety is selected from the group hereinabove described, nitro, amino, mono- or di-(C₁₋₃)alkylamino, phenylamino, naphthylamino, heterocyclylamino wherein the heterocyclyl moiety is selected from the group hereinabove described, NH₂C(O), a mono- or di-(C₁₋₃)alkyl aminocarbonyl, C₁₋₄ alkyl-OC(O), C₁₋₃ alkyl-C(O)-C₁₋₄ branched or unbranched alkyl, an amino-C₁₋₅ alkyl, mono- or di-(C₁₋₃)alkylamino-C₁₋₅ alkyl, R₉-C₁₋₅ alkyl, R₁₀-C₁₋₅ alkoxy, R₁₁-C(O)-C₁₋₅ alkyl, and R₁₂-C₁₋₅ alkyl(R₁₃)N;
- c) cycloalkyl selected from the group consisting of cyclopentanyl, cyclohexanyl, cycloheptanyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl and bicycloheptanyl, which the cycloalkyl may optionally be partially or fully halogenated and which may optionally be substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups;
- d) C₃₋₇ cycloalkenyl, selected from the group consisting of cyclopentenyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, cycloheptenyl, cycloheptadienyl, bicyclohexenyl

WO 03/005999

PCT/US02/20649

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

e) acetyl, aroyl, alkoxycarbonylalkyl or phenylsulfonyl;

5

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

wherein

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

10

each R₈, R₁₃ is independently selected from the group consisting of:

hydrogen and C₁₋₄ branched or unbranched alkyl which may optionally be partially or fully halogenated;

15

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

20 m = 0, 1, 2;

r = 0, 1, 2;

t = 0, 1, 2;

25

X = O or S and
physiologically acceptable acids or salts thereof.

A preferred subgeneric aspect of the invention comprises a method of using the compounds of the formula(I) wherein Ar₂ is naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl or indenyl.

30

WO 03/005999

PCT/US02/20649

A more preferred subgeneric aspect of the invention comprises a method of using the compounds of the formula (I) wherein Ar₂ is naphthyl.

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

Ar₁ is thiophene or pyrazole;

Ar₂ is 1-naphthyl;

L is C₁₋₆ saturated or unsaturated branched or unbranched carbon chain

10 wherein

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

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

15 halogen atoms;

R₁ is selected from the group consisting of C₃₋₁₀ alkyl branched or unbranched, cyclopropyl and cyclohexyl which may optionally be partially or fully halogenated and which may optionally be substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups;

20 R₃ is selected from the group consisting of C₁₋₄ alkyl branched or unbranched, cyclopropyl, phenyl, pyridinyl each being optionally substituted as described above, alkoxycarbonylalkyl; C₁₋₄ alkyl branched or unbranched; cyclopropyl or cyclopentyl optionally substituted as described above.

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

30 A still yet further preferred subgeneric aspect of previous the invention comprises a method of using the compounds of the formula (I), as described in the immediate paragraph, wherein L is C₁₋₃ saturated carbon chain wherein one or more methylene groups are optionally independently replaced by O, N or S; and

WO 03/005999

PCT/US02/20649

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

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

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

10

The following compounds are representative of the compounds of formula(I) which may be useful in the novel methods described herein:

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

15

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

20

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

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

25

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

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

30

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

35

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

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

40

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

WO 03/005999

PCT/US02/20649

- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-piperidin-4-ylethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(1-acetylpiperidin-4-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-thiazolidin-3-ylethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(morpholin-4-yl-carbonyloxy)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(tetrahydropyran-4-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(N-methyl-2-methoxyethylamino)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(1-oxo-tetrahydrothiophen-3-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-morpholin-4-yl-propyl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-morpholin-4-yl-methyl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-thiazolidin-3-yl-propyl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)propyl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-pyridin-4-yl-ethyl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-pyridin-4-yl-ethenyl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(morpholin-4-yl)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(methoxymethyloxy)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;

WO 03/005999

PCT/US02/20649

- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(morpholin-4-yl)-3-methylpropyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 5 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(morpholin-4-yl)-3,3-dimethylpropyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)butyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 10 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(furan-2-ylcarbonyloxy)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(piperdin-1-yl)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 15 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-methoxymethylmorpholin-4-yl)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 20 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(pyridin-4-yl-methoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-pyridin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 25 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-pyridin-4-yl-propoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 30 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-imidazol-1-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-benzimidazol-1-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 35 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(pyridin-4-yl-methylamino)naphthalen-1-yl]-urea;
- 40 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(pyridin-4-yl-carbonylamino)naphthalen-1-yl]-urea;
- 45 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(morpholin-4-yl-acetamido)naphthalen-1-yl]-urea;

WO 03/005999

PCT/US02/20649

- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(pyridin-3-yl-methylamino)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(pyridin-3-yl-carbonylamino)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*iso*-Propyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-(Tetrahydropyran-3-yl)-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-cyclohexyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-(2,2,2-trifluoroethyl)-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-(1-methylcycloprop-1-yl)-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-ethoxycarbonyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-(1-methylcyclohex-1-yl)-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-butyl-2-benzyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-butyl-2-(4-chlorophenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-butyl-2-butyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-butyl-2-(ethoxycarbonylmethyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-butyl-2-(4-methyl-3-carbamylphenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-butyl-2-(4-methyl-3-(2-ethoxycarbonylvinyl)phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

WO 03/005999

PCT/US02/20649

- 1-[5-*tert*-butyl-2-(4-methyl-3-(morpholin-4-yl)methylphenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 5 1-[5-*tert*-butyl-2-(4-methyl-3-dimethylaminomethylphenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-butyl-2-(3-(2-morpholin-4-yl-ethyl)phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 10 1-[5-*tert*-butyl-2-(3-(tetrahydropyran-4-ylamino)phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-butyl-2-(3-dimethylaminomethylphenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 15 1-[5-*tert*-butyl-2-(4-(tetrahydropyran-4-ylamino)phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 20 1-[5-*tert*-butyl-2-(4-(3-benzylureido)phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-butyl-2-(2-chloropyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 25 1-[5-*tert*-butyl-2-(2-methylpyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-butyl-2-(2-methoxypyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 30 1-[5-*tert*-butyl-2-(pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-butyl-2-(2-methylpyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-pyridin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 35 1-[5-*tert*-butyl-2-(2-methylpyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(*trans*-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 40 1-[5-*tert*-butyl-2-(2-methylpyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-morpholin-4-yl-propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(2-dimethylaminomethylmorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 45 1-[5-*tert*-butyl-2-*iso*-propyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

WO 03/005999

PCT/US02/20649

- 1-[5-*tert*-butyl-2-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 5 1-[5-*tert*-butyl-2-(thiophen-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-butyl-2-cyclopentyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 10 1-[5-*tert*-butyl-2-*iso*-propyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(tetrahydropyran-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-butyl-2-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(1-oxo-tetrahydrothiophen-3-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 15 1-[5-*tert*-butyl-2-(thiophen-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-pyridinyl-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 20 1-[5-*tert*-butyl-2-cyclopentyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(pyridin-4-yl-methoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(pyridin-4-yl)propyn-1-yl]naphthalen-1-yl]-urea;
- 25 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-methylaminopyridin-4-yl)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 30 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(1-oxo-tetrahydrothiophen-3-yl)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(thiazolidin-3-yl)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 35 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(tetrahydropyran-4-yl)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-methylaminopyrimidin-4-yl-methoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 40 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(2-methylaminopyrimidin-4-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 45 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(4-methoxybenzimidazol-1-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(4-methylaminobenzimidazol-1-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

WO 03/005999

PCT/US02/20649

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

WO 03/005999

PCT/US02/20649

1-[5-*tert*-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(3,4-dihydro-2H-pyran[2,3-b]pyridin-5-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea

5 and their physiologically acceptable acids or salts thereof.

Preferred compounds of the formula(I) are:

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

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

15 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(*trans*-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

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

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

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

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

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

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

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

40 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(morpholin-4-yl-carbonyloxy)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

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

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

WO 03/005999

PCT/US02/20649

- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-morpholin-4-yl-propyl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 5 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(morpholin-4-yl-methyl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-pyridin-4-yl-ethyl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 10 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(morpholin-4-yl)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 15 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)butyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 20 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(piperdin-1-yl)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-methoxymethylmorpholin-4-yl)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 25 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(pyridin-4-yl-methoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-pyridin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 30 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-pyridin-4-yl-propoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 35 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-imidazol-1-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 40 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(pyridin-4-yl-methylamino)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*iso*-Propyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 45 1-[5-cyclohexyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

WO 03/005999

PCT/US02/0649

- 1-[5-(2,2,2-trifluoroethyl)-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 5 1-[5-(1-methylcycloprop-1-yl)-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-(1-methylcyclohex-1-yl)-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 10 1-[5-*tert*-butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-butyl-2-(4-chlorophenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 15 1-[5-*tert*-butyl-2-butyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-butyl-2-(4-methyl-3-carbamylphenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 20 1-[5-*tert*-butyl-2-(4-methyl-3-(morpholin-4-yl)methylphenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 25 1-[5-*tert*-butyl-2-(4-methyl-3-dimethylaminomethylphenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-butyl-2-(3-dimethylaminomethylphenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 30 1-[5-*tert*-butyl-2-(2-chloropyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-butyl-2-(2-methylpyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 35 1-[5-*tert*-butyl-2-(2-methoxypyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 40 1-[5-*tert*-butyl-2-(pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-butyl-2-(2-methylpyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-pyridin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 45 1-[5-*tert*-butyl-2-(2-methylpyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(*trans*-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

WO 03/005999

PCT/US02/20649

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

5 Particularly preferred compounds of the formula(I) are:

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

10 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(1-oxothiomorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

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

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

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

A most preferred compound of the formula (I) is:

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

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

30

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

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

WO 03/005999

PCT/US02/20649

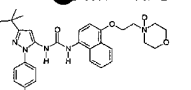
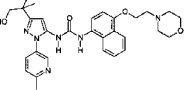
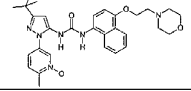
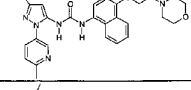
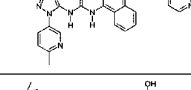
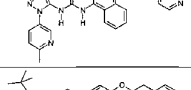
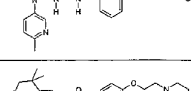
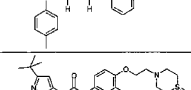
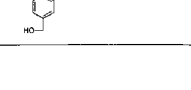
The invention includes methods using pharmaceutically acceptable derivatives of compounds of formula (I). A "pharmaceutically acceptable derivative" refers to any pharmaceutically acceptable salt or ester of a compound of this invention, or any
 5 other compound which, upon administration to a patient, is capable of providing (directly or indirectly) a compound of this invention, a pharmacologically active metabolite or pharmacologically active residue thereof.

The term "metabolite" shall be understood to mean any of the compounds of the
 10 formula (I) which are capable of being hydroxylated or oxidized, enzymatically or chemically, as will be appreciated by those skilled in the art. Nonlimiting examples of metabolites of the formula (I) which may be used in the novel methods described herein are shown in the table below:

Structure	Name
	1-[5-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-2- <i>p</i> -tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea
	1-[5- <i>tert</i> -butyl-2-(3-hydroxy-4-methyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea
	1-[5- <i>tert</i> -butyl-2-(4-hydroxymethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea
	1-[5- <i>tert</i> -butyl-2- <i>p</i> -tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-[2-(3-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl]-urea

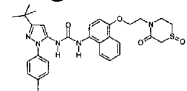
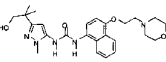
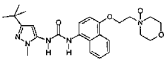
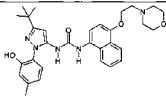
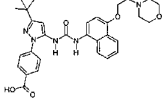
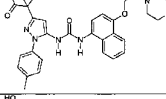
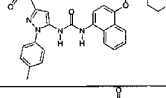
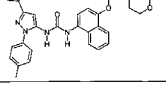
WO 03/005999

PCT/US02/20649

	1-[5-(<i>tert</i> -butyl)-2- <i>p</i> -tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-[2-(4-oxy-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl]-urea
	1-[5-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea
	1-[5-(<i>tert</i> -butyl)-2-(1-oxy-6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea
	1-[5-(<i>tert</i> -butyl)-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-[2-(4-oxy-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl]-urea
	1-[5-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-pyridin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea
	1-[5-(<i>tert</i> -butyl)-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-hydroxy-2-pyridin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea
	1-[5-(<i>tert</i> -butyl)-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-[2-(1-oxy-pyridin-4-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl]-urea
	1-[5-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-2- <i>p</i> -tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-[2-(1-oxo-thiomorpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl]-urea
	1-[5-(<i>tert</i> -butyl)-2-(4-hydroxymethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-[2-(1-oxo-thiomorpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl]-urea

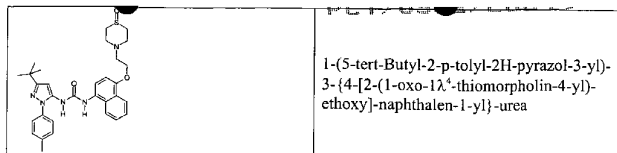
WO 03/005999

PCT/US02/20649

	1-[5-(<i>tert</i> -butyl-2- <i>p</i> -tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(1,3 dioxo-thiomorpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl}-urea
	1-[5-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea
	1-[5-(<i>tert</i> -butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(4-oxy-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl}-urea
	1-[5-(<i>tert</i> -Butyl-2-(2-hydroxy-4-methyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea
	4-(3- <i>tert</i> -Butyl-5-{3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-ureido}-pyrazol-1-yl)-benzoic acid
	1-[5-(1,1-Dimethyl-2-oxo-ethyl)-2- <i>p</i> -tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea
	2-Methyl-2-(5-{3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-ureido}-1- <i>p</i> -tolyl-1H-pyrazol-3-yl)-propionic acid
	1-(5- <i>tert</i> -Butyl-2- <i>p</i> -tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea

WO 03/005999

PCT/US02/20649



- The novel methods described herein include use of the pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the formula (I). These include those derived from pharmaceutically acceptable inorganic and organic acids and bases. Examples of suitable acids include hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, nitric, perchloric, fumaric, maleic, phosphoric, glycolic, lactic, salicylic, succinic, toluene-p-sulfuric, tartaric, acetic, citric, methanesulfonic, formic, benzoic, malonic, naphthalene-2-sulfuric and benzenesulfonic acids. Other acids, such as oxalic acid, while not themselves pharmaceutically acceptable, may be employed in the preparation of salts useful as intermediates in obtaining the compounds of this invention and their pharmaceutically acceptable acid addition salts. Salts derived from appropriate bases include alkali metal (*e.g.*, sodium), alkaline earth metal (*e.g.*, magnesium), ammonium and N-(C₁-C₄ alkyl)₄⁺ salts.
- In addition, the novel methods described herein include use of any prodrugs of compounds of the formula (I). Prodrugs include those compounds that, upon simple chemical transformation, are modified to produce a compound of formula (I). Simple chemical transformations include hydrolysis, oxidation and reduction. Specifically, when a prodrug of this invention is administered to a patient, the prodrug may be transformed into a compound of formula (I), thereby imparting the desired pharmacological effect.

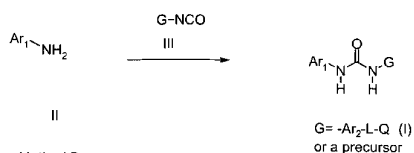
GENERAL SYNTHETIC METHODS

- The compounds useful for the novel methods described herein may be prepared by Method A, B, or C as illustrated in Scheme I, preferably method C.
- Scheme I

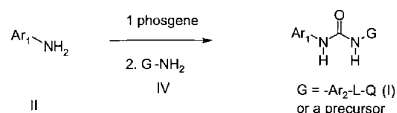
WO 03/005999

PCT/US02/20649

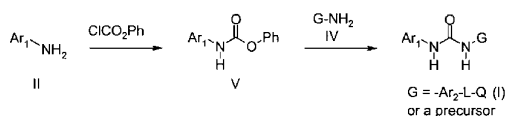
Method A



Method B



Method C



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

- 10 In Method B, an aminoheterocycle of formula II is dissolved in a halogenated solvent, such as methylene chloride, chloroform or dichloroethane. The preferred solvent is methylene chloride. The mixture is diluted with aqueous alkali, such as sodium bicarbonate or potassium carbonate, cooled in an ice bath and phosgene is added. The mixture is vigorously stirred for 5 - 30 min, with 10 min being preferable. The organic layer is dried, with agents such as MgSO₄ or Na₂SO₄, and the volatiles removed to provide the corresponding isocyanate of formula II. The isocyanate and

WO 03/005999

PCT/US02/20649

arylamine IV are mixed in a non-protic, anhydrous solvent such as THF, ether, toluene, dioxane, methylene chloride or ethyl acetate. The preferred solvent is THF. The mixture is stirred at between 0 - 45°C, preferably at 25°C, for 2 - 24 hr, and the volatiles are removed. Purification of the residue by recrystallization or by silica gel chromatography, as above, provides the product of formula I.

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

The method used to produce an aminoheterocycle of formula II will depend on the nature of the desired heterocycle. In general, intermediates of formula II can be made by methods known to those skilled in the art. Some general methods are illustrated in the schemes below. Compounds G-NCO or G-NH₂ in Scheme I may be commercially available, or may be prepared by methods known to those skilled in the art. If G is a precursor of Ar₂-L-Q, the desired final product of formula (I) may be constructed by methods known to those skilled in the art. Illustrative examples are contained in the Synthetic Examples section below.

Desired aminopyrazoles of formula XIII can be prepared as described in Scheme II. A hydrazine of formula VIII, bearing substituent R₃, may be prepared by Method D or E. In Method D, an aryl bromide of formula VI is dissolved in a non-protic, inert solvent, such as THF, 1,4-dioxane or diethyl ether, and cooled to low temperature under an inert atmosphere. The preferred temperature for the solution is -77°C. A strong base dissolved in a non-protic, inert solvent, such as hexanes, THF or ether, is added dropwise while maintaining a reaction temperature below 0°C and preferably below -60°C. The preferred bases are alkyl lithium reagents and the most preferred

WO 03/005999

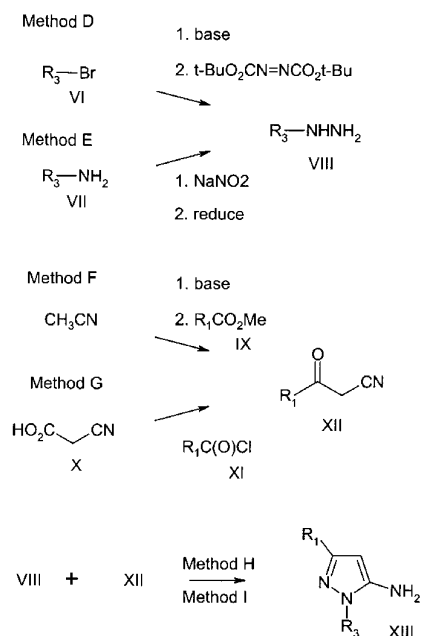
PCT/US02/20649

- is *sec*-butyl lithium. After the addition of the base, the reaction mixture is stirred for a period of time between thirty and ninety minutes or until all the starting aryl bromide has been consumed. An excess of dialkyl azodicarboxylate is added while maintaining a reaction temperature below 0° C and preferably below -60° C. The
- 5 preferred dialkyl azodicarboxylate is di-*tert*-butyl azodicarboxylate. The reaction is stirred at cold temperatures and warmed to room temperature after 0.5 hr to 2 hr. The reaction is quenched with the addition of water and the product extracted into a non-protic solvent, such as ethyl acetate, diethyl ether or chloroform. The organic layers are dried with agents such as MgSO₄ or Na₂SO₄ and the volatiles removed. The
- 10 residue is dissolved in protic solvents, such as methanol or *iso*-propanol, cooled, preferably to 0-5° C and treated with acid. Preferred acids are hydrochloric, hydrobromic, sulfuric and trifluoroacetic. The most preferred is hydrochloric in gaseous form. After the addition of excess acid the mixture is heated at the reflux temperature of the solvent until all starting material has been consumed. After
- 15 cooling the product aryl-hydrazine of formula VIII salt is filtered and dried.

Scheme II

WO 03/005999

PCT/US02/20649



In Method E, an aryl amine bearing R_3 of formula VII is dissolved in a concentrated aqueous acid such as hydrochloric, hydrobromic or sulfuric and cooled to ice bath

5 temperatures. The most preferred acid is hydrochloric with concentrations between 3-8N with the most preferred concentration of 6N. A nitrosating reagent in water is added dropwise while maintaining a cold temperature. The preferred temperature is 0-5°C. The preferred reagent is sodium nitrite. The reaction is stirred between 10 – 90 min and a reducing agent is added while maintaining cold temperatures. The

10 preferred temperature is 0-5°C. Reducing agents include zinc, iron, samarium iodide and tin(II) chloride. The most preferred agent is tin(II) chloride dissolved in aqueous

WO 03/005999

PCT/US02/20649

hydrochloride with a concentration of 3-8 N with a most preferred concentration of 6N. The reaction is stirred between 0.5 – 3 hr and quenched with alkali to a pH between 12-14. Alkali reagents include sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide and calcium hydroxide. The most preferred alkali reagent is

- 5 potassium hydroxide. The aqueous solution is extracted with a non-protic organic solvent, such as diethyl ether, chloroform, ethyl acetate and methylene chloride. The organic layers are dried with agents such as MgSO_4 and Na_2SO_4 and the volatiles removed to provide the aryl-hydrazine (VIII) which can be carried forward without further purification.

10

A β -ketonitrile bearing R_1 (XII) may be prepared by Method F or G. In Method F, a metal hydride, such as sodium hydride, potassium hydride or lithium hydride, is suspended in an anhydrous, inert, non-protic solvent, such as diethyl ether, THF and dioxane, at temperatures between 35-85° C. The most preferred metal hydride is

15 sodium hydride and the most preferred solvent is THF at a temperature of 75° C. An alkyl ester, preferably a methyl ester (IX), and acetonitrile is dissolved in an anhydrous, inert, non-protic solvent, such as diethyl ether, THF or dioxane and added dropwise to the metal hydride suspension. The preferred solvent is THF. The mixture is kept at elevated temperatures between 3-24 hours, cooled to room

20 temperature and diluted with a non-protic solvent and aqueous acid. The organic layer is washed with water and brine, dried, with agents such as MgSO_4 and Na_2SO_4 , and the volatiles removed to provide the β -ketonitrile (XII) which could be used without further purification.

- 25 Alternatively, following Method G, a solution of a strong base, such as alkyl lithium reagents and metal amide reagents, such as n-butyl lithium, *sec*-butyl lithium, methyl lithium and lithium diisopropylamide, in an anhydrous, inert, non-protic solvent, such as diethyl ether, THF and dioxane, is cooled below 0° C. The preferred base is n-butyl lithium, the preferred solvent is THF and the preferred temperature is -77° C. A
- 30 solution of cyanoacetic acid (X) in an anhydrous, inert, non-protic solvent, such as diethyl ether, THF and dioxane, and most preferably THF, is added dropwise while maintaining a reaction temperature below 0° C and preferably at -77° C. The reaction

WO 03/005999

PCT/US02/20649

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

10

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

Alternatively, using Method I, aryl hydrazine VIII and β-ketonitrile XII are mixed in an organic solvent, such as toluene, ethanol, iso-propanol or t-butanol. The preferred solvent is toluene. The mixture is heated at reflux temperatures for 3 – 24 hrs with azeotropic removal of water and worked up as described above providing the aminopyrazole XIII.

30

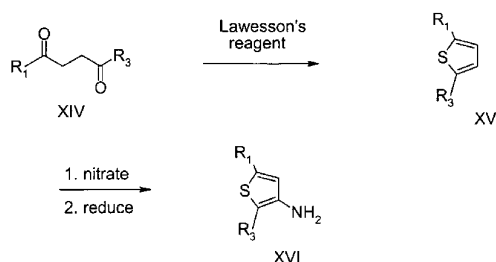
WO 03/005999

PCT/US02/20649

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

Scheme III

Method J



5

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

15 A mixture of substituted thiophene XV is dissolved in a solvent such as acetic anhydride or acetic acid. The preferred solvent is acetic anhydride. The mixture is cooled to 0–30° C and preferably to –10° C. A solution of concentrated nitric acid in a solvent such as acetic anhydride or acetic acid, with the preferred solvent being acetic anhydride is added while cooling 0–30° C and preferably to –10° C. The

WO 03/005999

PCT/US02/20649

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

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

Scheme IV outlines a general scheme for desired aminofurans as described by Stevenson et al. (J. Am. Chem. Soc., 1937, 59, 2525). An ethyl aroylacetate (XVII) is dissolved in a non-protic solvent, such as ether or THF, and treated with a strong base, such as sodium, sodium ethoxide or sodium hydride, and the anion is reacted with a bromomethyl alkylketone (XVIII) at low temperatures, such as 0° C. After stirring the reaction until no starting material remains, it is poured onto cold water and extracted with a non-protic solvent. The combined extracts are dried with agents such as MgSO_4 or Na_2SO_4 . The diketo-ester (XIX) may be carried forward without

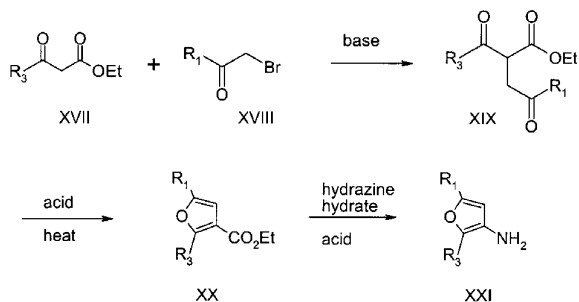
WO 03/005999

PCT/US02/20649

further purification or purified by distillation or silica gel chromatography. The diketo-ester in a protic solvent, such as ethanol, is heated in the presence of a mineral acid, such as sulfuric or hydrochloric, for 5-10 hr. and extracted with a non-protic solvent. The combined extracts are dried with agents such as MgSO_4 or Na_2SO_4 . The furan-ester (XX) may be carried forward without further purification or purified by distillation or silica gel chromatography. The furan-ester in a protic solvent, such as ethanol, is treated with hydrazine hydrate and the mixture heated for 2-5 days. The hydrazide is isolated as above and treated with hot formic acid and the resulting furan-amine (XXI) purified by distillation or silica gel chromatography.

10

Scheme IV

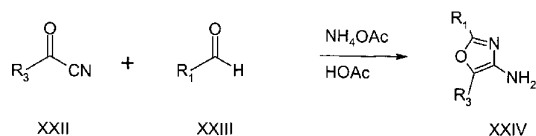


- 15 The synthesis of substituted 4-aminooxazoles may be achieved analogous to a procedure described by Lakhan et al. (*J. Het. Chem.*, 1988, 25, 1413) and illustrated in Scheme V. A mixture of aroyl cyanide (XXII), aldehyde (XXIII) and anhydrous ammonium acetate in acetic acid is heated at 100-110°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

Scheme V

WO 03/005999

PCT/US02/20649



The synthesis of substituted 3-aminopyrroles (XXVIII) may be achieved in a manner analogous to Aiello et al., *J. Chem. Soc. Perkins Trans. I*, 1981, 1. This is outlined in

5 Scheme VI. A mixture of aryldioxoalkane (XXV) and amine (XXVI) in acetic acid is heated at 100-110° C for 3-6 hr and worked up in the usual manner. The product (XXVII) in acetic acid is treated with a nitrating agent, such as nitric acid and potassium nitrate in concentrated sulfuric acid. The mixture is poured onto cold

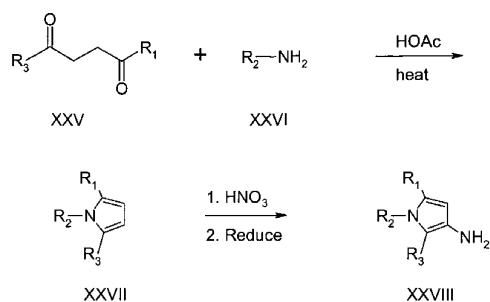
10 water and extracted with a non-protic solvent. The combined extracts are dried with agents such as MgSO₄ and Na₂SO₄. Removal of the volatiles provides the nitro-pyrrole which which may be carried forward without further purification or purified by recrystallization or silica gel chromatography. The nitro-pyrrole is reduced to the

15 amine with iron in acetic acid or by catalytic hydrogenation using palladium on activated carbon. The aminopyrrole (XXVIII) may be carried forward without further purification or purified by recrystallization or silica gel chromatography.

20

Scheme VI

PCT/US02/20649

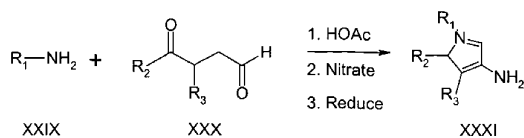


In an analogous fashion, a mixture of amine XXIX and 3-aryl-2,5-dioxoalkane (XXX) in acetic acid is heated between 80-110° C for 2-24 hr. The reaction is diluted with water and extracted with an organic solvent. The combined extracts are dried with agents such as MgSO₄ or Na₂SO₄ and the volatiles removed.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

WO 03/005999

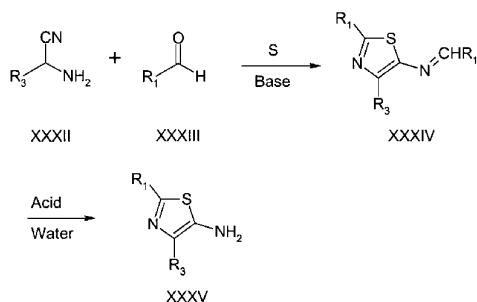
PCT/US02/0649

Scheme VII



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

Scheme VIII



WO 03/005999

PCT/US02/20649

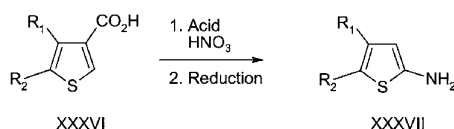
A synthesis of substituted 2-aminothiophenes (XXXVII), analogous to a procedure described by Gewald et al. (*J. Prakt. Chem.*, 1973, 315, 539) is illustrated in Scheme IX. A mixture of disubstituted thiophene-3-carboxylic acid (XXXVI) in a protic solvent, such as acetic acid, at a temperature of 0-50° C is treated with a

5 nitrating agent, such as nitric acid or potassium nitrate in concentrated sulfuric acid. After the starting material has been consumed the reaction is poured onto ice and the product extracted with a non-protic solvent. The combined extracts are dried with agents such as MgSO₄ and Na₂SO₄ and the volatiles removed. The nitrothiophene is reduced to the amine with iron in acetic acid or by catalytic hydrogenation using

10 palladium on activated carbon. The amino-thiophene may be carried forward without further purification or purified by recrystallization or silica gel chromatography.

Scheme IX

15



1,5-Disubstituted-3-aminopyrazoles (XL) may be prepared as shown in Scheme X, in a fashion analogous to the procedure described by Ege et al. (*J. Het. Chem.*, 1982, 19, 1267). Potassium is added to anhydrous t-butanol and the mixture cooled to 5° C.

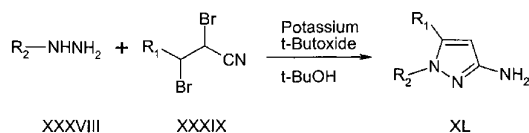
20 Hydrazine XXXVIII is added, followed by cyanodibromoalkane XXXIX. The mixture is heated at refluxing temperatures for 3-10 hr. The mixture is cooled to room temperature and poured onto ice water. The product is extracted with an

25 organic solvent. The combined extracts are dried with agents such as MgSO₄ or Na₂SO₄ and the volatiles removed. The product XL may be carried forward without further purification or purified by recrystallization or silica gel chromatography.

WO 03/005999

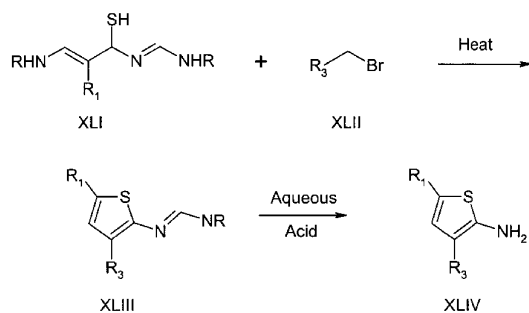
PCT/US02/20649

Scheme X



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

Scheme XI



15

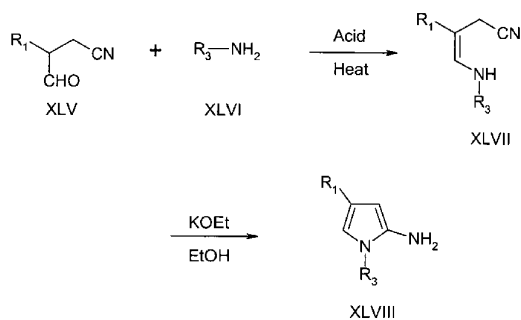
The synthesis of 1,4-disubstituted-2-aminopyrroles (XLVIII) may be accomplished in a manner analogous to Brodrick et al. (*J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1975, 1910), and as illustrated in Scheme XII. The potassium salt of formylnitrile XLV in water is

WO 03/005999

PCT/US02/20649

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

10 Scheme XII



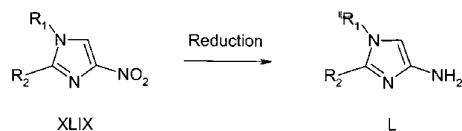
The preparation of 1,2-disubstituted-4-aminoimidazoles (L) by reduction of the corresponding nitro compound (XLIX), for example with iron in acetic acid or catalytic hydrogenation may be accomplished as described by Al-Shaar et al. (*J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1992, 2779) and illustrated in Scheme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

20

Scheme XIII

WO 03/005999

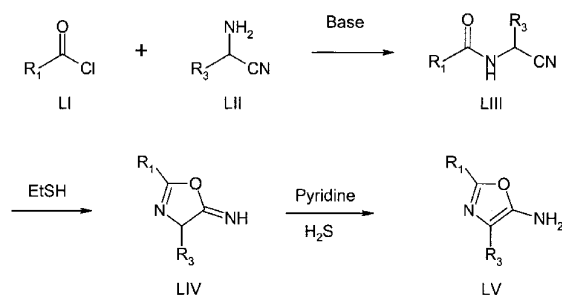
PCT/US02/20649



2,4-Disubstituted 5-amino-1,3-oxazoles (LV) may be prepared in a manner analogous to the procedure described by Poupaert et al. (Synthesis, 1972, 622) and illustrated in

- 5 Scheme XIV. Acid chloride LI is added to a cold mixture of 2-aminonitrile LII and a base such as triethylamine in a non-protic solvent, such as THF, benzene, toluene or ether. The preferred temperature is 0° C. The mixture is stirred for 12-24 hr and washed with water. The volatiles are removed and the product LIII treated with
- 10 ethylmercaptan and dry hydrogen chloride in dry methylene chloride for 5-30 min. The solid 5-imino-1,3-oxazole hydrochloride (LIV) is collected by filtration, dissolved in dry pyridine and the solution saturated with hydrogen sulfide during 4 hr at 0° C. The mixture is diluted with an organic solvent and washed with water and dried. Removal of the volatiles provides the 5-amino-1,3-oxazole product (LV)
- 15 chromatography.

Scheme XIV



The synthesis of 1,4-disubstituted-2-aminopyrazoles may be accomplished as

- 20 illustrated in Scheme XV and described in Lancini et al., *J. Het. Chem.*, 1966, 3, 152.

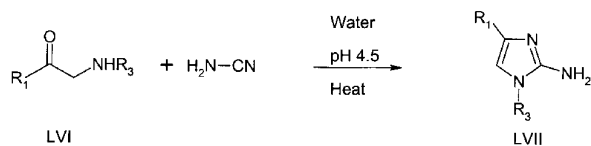
WO 03/005999

PCT/US02/20649

To a mixture of substituted aminoketone (LVI) and cyanamide in water and acetic acid was added aqueous sodium hydroxide until pH 4.5 is reached. The mixture is heated at 50-90° C for 1-5 hr, cooled and basicified with ammonium hydroxide. The product LVII is collected by filtration and dried.

5

Scheme XV



10

As in the cases described above, the synthesis of many other aminoheterocycles useful as intermediates may be accomplished by methods similar to those described in the literature or known to those skilled in the art. Several additional examples are illustrated in Scheme XVI. 2,5-Disubstituted-3-aminotriazoles (LVIII) have been

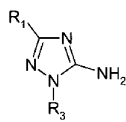
15 described by Pleniewicz et al. (*Bull. Chem. Soc. Belg.* 1987, 96, 675). 1,3-Disubstituted-4-aminopyrazoles (LIX) have been described by Guarneri et al. (*Gazz. Chim. Ital.* 1968, 98, 569). Damany et al. (*Tetrahedron*, 1976, 32, 2421) describe a 2-amino-3-substituted benzothiophene (LX). A 3-aminoindole (LXI) is described by Foresti et al. (*Gazz. Chim. Ital.*, 1975, 125, 151). Bristow et al. (*J. Chem. Soc.*, 1954, 20 616) describe an imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl amine (LXII).

25

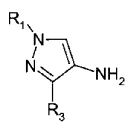
Scheme XVI

WO 03/005999

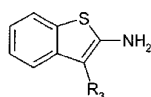
PCT/US02/20649



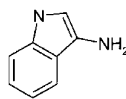
LVIII



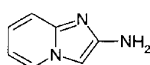
LIX



LX



LXI



LXII

METHODS OF THERAPEUTIC USE

5

In accordance with the invention, there are provided novel methods of using the compounds of the formula (I) as described in WO 00/43384 and US patent number 6,319,921. The compounds disclosed therein effectively block inflammatory cytokine production from cells. The inhibition of cytokine production is an attractive means for preventing and treating a variety of cytokine mediated diseases or conditions associated with excess cytokine production, *e.g.*, diseases and pathological conditions involving inflammation. Thus, the compounds are described as being useful for the treatment of the following conditions and diseases: rheumatoid arthritis, osteoarthritis, multiple sclerosis, Guillain-Barre syndrome, Crohn's disease, ulcerative colitis, psoriasis, graft versus host disease, systemic lupus erythematosus, glomerulonephritis, reperfusion injury, bone resorption diseases including osteoporosis, atherosclerosis, toxic shock syndrome, asthma, contact dermatitis, and insulin-dependent diabetes mellitus.

10

15

Surprisingly, it has been discovered for the first time that the compounds disclosed therein are useful in methods for treating: acute and chronic inflammation in the lung caused by inhalation of smoke, endometriosis, Behcet's disease, uveitis, ankylosing spondylitis, pancreatitis, cancer, percutaneous transluminal coronary angioplasty,

20

WO 03/005999

PCT/US02/20649

Alzheimer's disease, traumatic arthritis, sepsis, chronic obstructive pulmonary disease and congestive heart failure.

- For therapeutic use, the compounds may be administered in any conventional dosage form in any conventional manner. Routes of administration include, but are not limited to, intravenously, intramuscularly, subcutaneously, intrasynovially, by infusion, sublingually, transdermally, orally, topically or by inhalation. The preferred modes of administration are oral and intravenous.
- The compounds may be administered alone or in combination with adjuvants that enhance stability of the inhibitors, facilitate administration of pharmaceutical compositions containing them in certain embodiments, provide increased dissolution or dispersion, increase inhibitory activity, provide adjunct therapy, and the like, including other active ingredients. Advantageously, such combination therapies utilize lower dosages of the conventional therapeutics, thus avoiding possible toxicity and adverse side effects incurred when those agents are used as monotherapies. Compounds of the invention may be physically combined with the conventional therapeutics or other adjuvants into a single pharmaceutical composition. Reference in this regard may be made to Cappola et al.: US patent application no. 09/902,822, PCT/US 01/21860 and US provisional application no. 60/313,527, each incorporated by reference herein in their entirety.
- Advantageously, the compounds may then be administered together in a single dosage form. In some embodiments, the pharmaceutical compositions comprising such combinations of compounds contain at least about 5%, but more preferably at least about 20%, of a compound of formula (I) (w/w) or a combination thereof. The optimum percentage (w/w) of a compound of the invention may vary and is within the purview of those skilled in the art. Alternatively, the compounds may be administered separately (either serially or in parallel). Separate dosing allows for greater flexibility in the dosing regime.
- As mentioned above, dosage forms of the compounds described herein include pharmaceutically acceptable carriers and adjuvants known to those of ordinary skill

WO 03/005999

PCT/US02/20649

in the art. These carriers and adjuvants include, for example, ion exchangers, alumina, aluminum stearate, lecithin, serum proteins, buffer substances, water, salts or electrolytes and cellulose-based substances. Preferred dosage forms include, tablet, capsule, caplet, liquid, solution, suspension, emulsion, lozenges, syrup, reconstitutable powder, granule, suppository and transdermal patch. Methods for preparing such dosage forms are known (see, for example, H.C. Ansel and N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th ed., Lea and Febiger (1990)). Dosage levels and requirements are well-recognized in the art and may be selected by those of ordinary skill in the art from available methods and techniques suitable for a particular patient. In some embodiments, dosage levels range from about 1-1000 mg/dose for a 70 kg patient. Although one dose per day may be sufficient, up to 5 doses per day may be given. For oral doses, up to 2000 mg/day may be required. As the skilled artisan will appreciate, lower or higher doses may be required depending on particular factors. For instance, specific dosage and treatment regimens will depend on factors such as the patient's general health profile, the severity and course of the patient's disorder or disposition thereto, and the judgment of the treating physician. Reference in this regard may also be made to US provisional application no. 60/339,249.

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

The examples which follow are illustrative and, as recognized by one skilled in the art, particular reagents or conditions could be modified as needed for individual compounds without undue experimentation. Starting materials used in the scheme below are either commercially available or easily prepared from commercially available materials known by those skilled in the art. Further reference in this regard may be made to US patent nos. 6,319,921 and 6,358,945, US application nos. 09/714,539, 09/611,109, 09/698,442, 09/834,797 and 09/902,085, and US provisional application no. 60/283,642. Each of the aforementioned are incorporated herein by reference in their entirety.

§

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



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

WO 03/005999

PCT/US02/20649

which was triturated with hot petroleum ether (100 mL) and provided 12.3 g of LXVII.

To a mixture of 4-amino-1-naphthol hydrochloride (LXIII) (172.1 g) in 750 mL anhydrous THF at -78°C was added dropwise over 60 min n-butyl lithium (490 mL of a 1.60 M solution in hexanes). After the addition was complete the mixture was allowed to warm to room temperature and then cooled to -78°C and di-*tert*-butyl dicarbonate ((BOC)₂O, 192 g) in 200 mL THF was added over 20 min. The mixture was slowly warmed to room temperature and stirred for 3 h and most of the volatiles removed in vacuo. The residue was diluted with ethyl acetate (1 L) and washed with water (2 X 200 mL) and brine (200 mL) and filtered through celite and dried (MgSO₄). Removal of the volatiles *in vacuo* provided LXIV (226.1 g).

A mixture of LXIV (0.397 g), 4-chloromethylpyridine hydrochloride (0.237 g) and potassium carbonate (0.996 g, powdered) in 10 mL of acetonitrile was heated at 80°C for 6 hr, cooled to room temperature and diluted with water and ethyl acetate. The organic layer was washed with water and brine and dried (MgSO₄). Removal of the volatiles *in vacuo* and purification of the residue with flash chromatography using ethyl acetate as the eluent provided 0.277 g LXV. A mixture of LXV (0.26 g) and HCl (0.6 mL of 4M HCl in dioxane) in 5 mL dioxane was stirred at room temperature for 18 hr. Removal of the volatiles *in vacuo* provided LXVI.

As outlined in Method B (Scheme I), a mixture of LXVII (0.076 g) and phosgene (0.68 mL of a 1.93 M solution in toluene) in 10 mL methylene chloride and 10 mL saturated sodium bicarbonate was stirred rapidly for 15 min at $0-5^{\circ}\text{C}$ and the organic layer dried (MgSO₄). Removal of the volatiles *in vacuo* left a residue which was added to a mixture of the dihydrochloride salt from above (0.104 g) and N,N-di-*iso*-propylethylamine (0.32 mL) in 5 mL anhydrous THF. The mixture was stirred overnight and diluted with ethyl acetate and water. The organic layer was washed with water and brine and dried (MgSO₄). Removal of the volatiles *in vacuo* and purification of the residue with flash chromatography using ethyl acetate as the eluent and recrystallization of the solid with water and ethanol gave 1, m.p. $132-133^{\circ}\text{C}$.

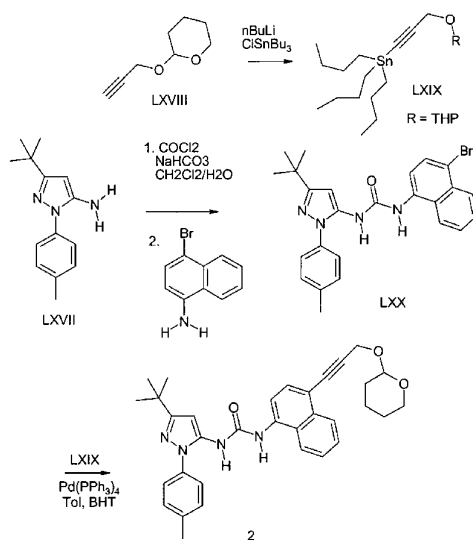
WO 03/005999

PCT/US02/20649

EXAMPLE 2

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

5



10

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

15 stirring at -20°C for 1 h the reaction mixture was quenched with dilute NaHCO_3

WO 03/005999

PCT/US02/20649

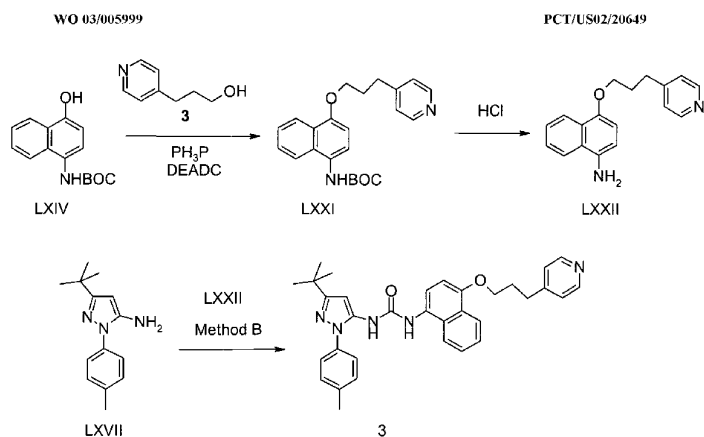
solution (~75 mL) and extracted with ethyl ether (3x50 mL). The combined ethereal extracts were washed with brine and dried (MgSO₄). After filtration all volatiles were removed *in vacuo* to produce LXXIX as a yellow oil (4.7 g; 11.0 mmol or 62% yield).

- 5 A mixture LXXVII (Example 1) (1.00 g; 3.76 mmol) and phosgene (5.6 mL of a 2 M solution in toluene) and 4-bromonaphthylamine were reacted according to Method B (Scheme I and Example 1). The product was purified by trituration with hot heptane to afford LXX, mp 193-194° C (1.75 g, 3.67 mmol, 97% yield).
- 10 A mixture of LXX (970 mg, 2.03 mmol) and LXIX (1.31 g, 3.05 mmol) and BHT (50mg) in 50 mL toluene at reflux under inert atmosphere was treated with tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (350 mg, 0.305 mmol). The reaction mixture slowly changed color to black. After 40 min heating was stopped and, when the reaction mixture had cooled to ambient temperature, a 5 M aqueous solution of
- 15 KF (~75 mL) was added. The mixture was stirred vigorously for 6 h, then the product was extracted with ethyl acetate (3x50 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried (MgSO₄), filtered and all volatiles were removed *in vacuo*. Column chromatography, using 25% ethyl acetate in hexane eluant, followed by recrystallization from hot ethyl acetate/ hexane afforded 780 mg of 2,
- 20 mp 159-160° C, (1.45 mmol, 72% yield).

EXAMPLE 3

- 25 1-[5-*tert*-butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-pyridin-4-yl-propoxy)naphthalen-1-yl]-urea (3):

30



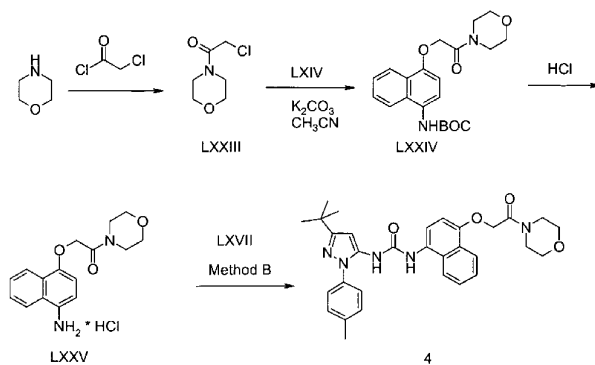
To a mixture of LXIV (Example 1) (0.51 g), 4-pyridinyl-1-propanol (0.76 mL), and triphenylphosphine (1.5 g) in 10 mL anhydrous THF was added dropwise diethyl azodicarboxylate (DEADC, 0.90 mL). After stirring overnight, the volatiles were removed *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography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

EXAMPLE 4

WO 03/005999

PCT/US02/20649

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



- 5 To a solution of morpholine (0.55 mL) in 5 mL of anhydrous ether at 0 °C was added chloroacetyl chloride. Collection of the precipitate by vacuum filtration provided amide LXXIII. A mixture of LXIV (Example 1) (0.44 g), LXXIII (0.30 g), and powdered potassium carbonate (0.70 g) in 10 mL acetonitrile was heated to 80 °C for 3.5 hours, cooled to room temperature, and diluted with ethyl acetate and water. The
- 10 organic layer was washed with water, saturated NaHCO₃, brine, dried (MgSO₄) and the volatiles removed *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography using 20% ethyl acetate in hexanes as the eluent and concentration of the product-rich fractions *in vacuo* provided ether LXXIV. A mixture of LXXIV (0.26 g) and HCl (0.7 mL, 4.0 M in dioxane) in 4 mL anhydrous dioxane was stirred overnight.
- 15 Collection of the precipitate by vacuum filtration provided LXXV. LXVII (Example 1), (0.13 g), and LXXV were reacted according to Method B (Scheme I and Example 1). Trituration of the residue in hot methanol/water followed by collection of the solid by vacuum filtration provided urea 4, m.p. 240-241 °C.

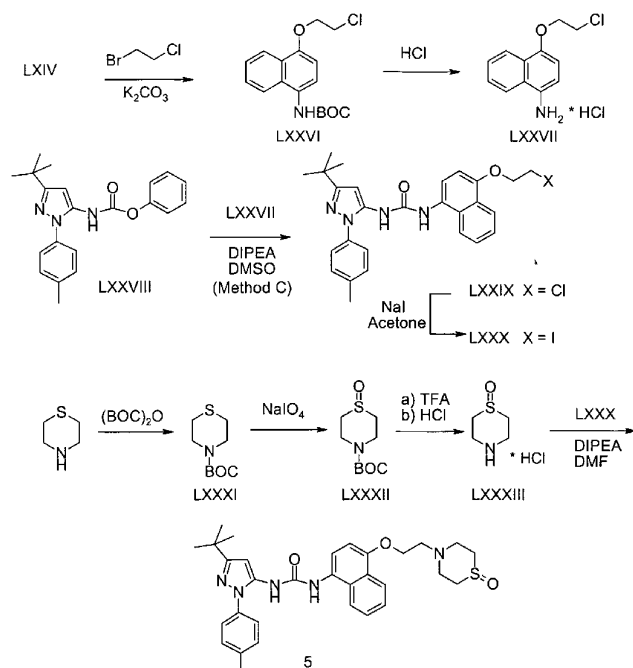
WO 03/005999

PCT/US02/20649

EXAMPLE 5

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

5



A suspension of LXIV (Example 1) (5.0 g), powdered potassium carbonate (13.3 g) and 1-bromo-2-chloroethane (5.5 g) in 100 mL acetonitrile was heated at 80 °C overnight, cooled to room temperature and partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$) and the volatiles removed *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography using 25 %

WO 03/005999

PCT/US02/20649

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

To a solution of thiomorpholine (0.50 g) in 25 mL of dichloromethane was added di-*tert*-butyldicarbonate. The mixture was stirred for 18 h at room temperature and the
20 volatiles removed *in vacuo*. Recrystallization of the residue from hexanes provided LXXXI. To a solution of LXXXI (0.40 g) in 8 mL ethanol at 0 °C was added sodium periodate. The mixture was stirred at 0 °C one hour, warmed to room temperature and stirred five days. The mixture was diluted with water and extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄) and the
25 volatiles removed *in vacuo*. Trituration of the residue with hexanes provided sulfoxide LXXXIII. To a solution of LXXXIII (0.15 g) in 5 mL dichloromethane was added trifluoroacetic acid (TFA, 0.52 mL). The mixture was stirred 5 h and the volatiles removed *in vacuo*. The residue was dissolved in methanol and HCl (4.0 M in dioxane) was added. The volatiles were removed *in vacuo* to provide sulfoxide
30 LXXXIII. A mixture of LXXXIII (0.05 g), LXXX (0.19 g), DIPEA (0.06 mL) in 2.5 mL DMF was stirred overnight. The mixture was partitioned between ethyl acetate and water and the aqueous layer extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄) and the volatiles removed *in vacuo*.

WO 03/005999

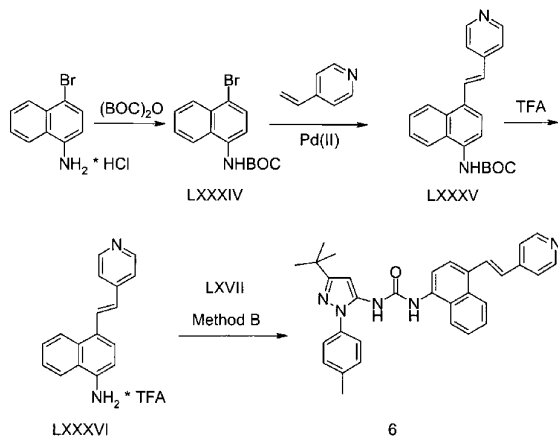
PCT/US02/20649

Purification of the residue by flash chromatography using 9% methanol in ethyl acetate as the eluent and concentration of the product-rich fractions *in vacuo* provided urea 5, m.p. 205-207 °C.

5

EXAMPLE 6

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



10

A mixture of 4-bromoaminonaphthalene (5.0 g) and di-*tert*-butyldicarbonate (5.9 g) in 100 mL toluene was heated at 70 °C for 15 hours, cooled to room temperature and the volatiles removed *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate, washed with 0.1M HCl and brine, dried (MgSO₄) and the volatiles removed *in vacuo*. Recrystallization of the residue from hot petroleum ether provided LXXXIV. 4-Vinylpyridine (0.86 mL) was added to a suspension of LXXXIV (2.0 g) in 5 mL of triethylamine, followed by palladium (II) acetate (0.014 g) and tri-

WO 03/005999

PCT/US02/20649

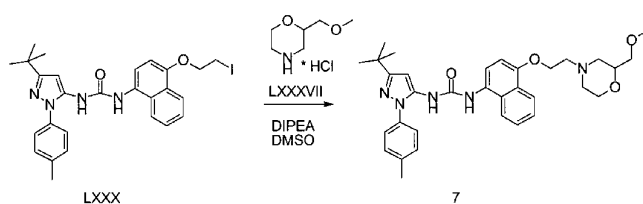
ortho-tolylphosphine (0.038 g). The mixture was heated at 110 °C for four hours, cooled to room temperature, diluted with water and ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried (MgSO₄) and the volatiles removed *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography using 50% ethyl acetate in hexanes as the eluent and concentration of the product-rich fractions *in vacuo* provided naphthalene LXXXV. A solution of LXXXV (0.34 g) in 10 mL TFA was stirred one hour and the volatiles removed *in vacuo* to provide LXXXVI. LXXXVI and LXVII (Example 1) were reacted according to Method B to provide 6, m.p. 203 °C (dec).

10

EXAMPLE 7

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

15



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

25

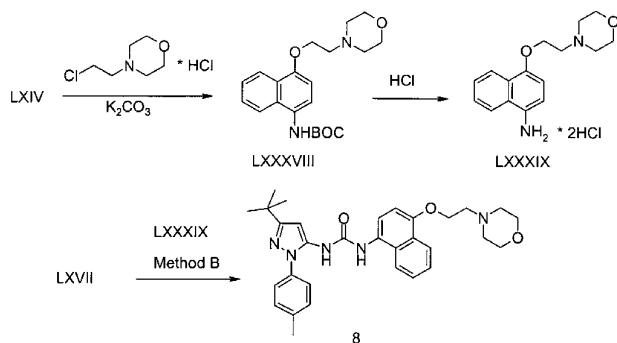
WO 03/005999

PCT/US02/20649

EXAMPLE 8

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

5



10

A mixture of LXIV (Example 1) (0.464 g), 4-(2-chloroethyl)morpholine hydrochloride (0.3435 g) and powdered potassium carbonate (0.93 g) was heated in acetonitrile (15 mL) at 80° C for 3 hours, cooled to room temperature and diluted with ethyl acetate and water. The organic layer was washed with water, brine, dried (MgSO₄) and the volatile removed *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography using 12% hexanes in ethyl acetate as the eluent and concentration *in vacuo* of the product-rich fractions afforded LXXXVIII. A solution of LXXXVIII (0.511 g) and HCl (1 mL of a 4M dioxane solution) in 5 mL dioxane was stirred at room temperature 20 hours. Removal of the volatiles *in vacuo* provided the product LXXXIX, which was reacted with LXVII (Example 1) according to Method B to provide 8, m.p. 142-143 °C.

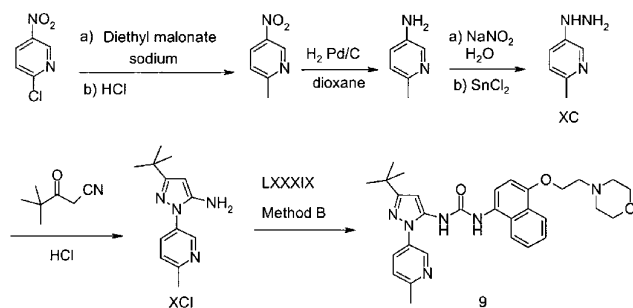
20

WO 03/005999

PCT/US02/20649

EXAMPLE 9

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



10

A slurry of diethyl malonate (42 mL) and sodium (4.71 g) was warmed slowly to 90 °C and stirred at 90 °C for 2 hours and 120 °C for 30 min. before being cooled to room temperature. Toluene (200 mL) and 2-chloro-5-nitropyridine (25.0 g) were added and the mixture was heated at 110 °C for 1.5 hours and ambient temperature for 17 h. After removal of the volatiles *in vacuo*, 6 N HCl (200 mL) was added and the mixture heated to reflux for 4 h and cooled to room temperature. The solution was neutralized with solid sodium carbonate, extracted with ethyl acetate (6x100 mL), dried over solid magnesium sulfate, and concentrated to a dark solid. This material was purified by flash chromatography using 20% ethyl acetate in petroleum ether as the eluent. Concentration *in vacuo* of the product-rich fractions afforded 2-methyl-5-nitropyridine. A mixture of 2-methyl-5-nitropyridine (13.0 g) and 10% Pd on activated carbon (0.1 g) in 1,4-dioxane (150 mL) was hydrogenated at 50 psi

WO 03/005999

PCT/US02/20649

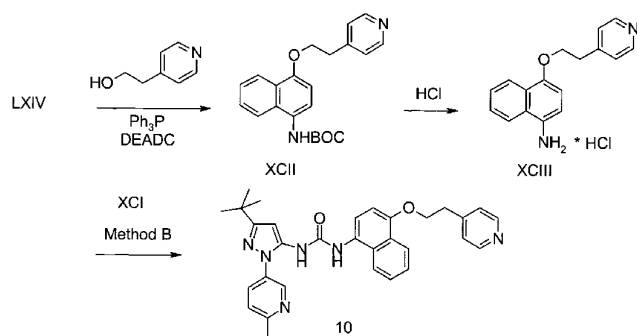
for 24 hours and filtered over celite. Removal of the volatiles *in vacuo* provided 2-methyl-5-aminopyridine. A solution of this compound (9.90 g) was dissolved in 6 N HCl (100 mL), cooled to 0 °C, and vigorously stirred throughout the procedure. Sodium nitrite (6.32 g) in water (50 mL) was added. After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

EXAMPLE 10

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

WO 03/005999

PCT/US02/20649



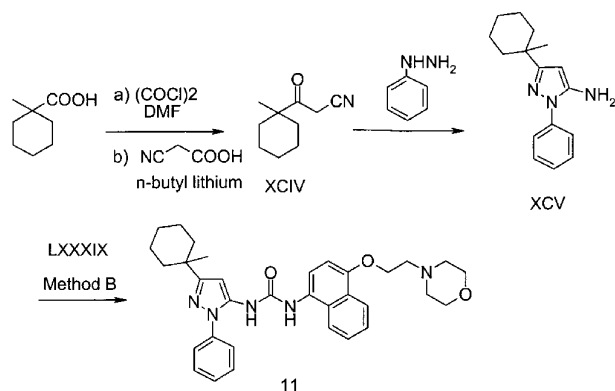
To a solution of LXIV (Example 1) (0.962 g), 2-(pyridin-4-yl)ethanol (1.4 g) and triphenylphosphine (2.90 g) in THF (25 mL) was added dropwise DEADC (1.8 mL). The mixture was stirred overnight and the volatiles removed *in vacuo*. Purification of the residue with flash chromatography using ethyl acetate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

EXAMPLE 11

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

WO 03/005999

PCT/US02/20649



To a solution of cyclohexane-1-methyl-1-carboxylic acid (1.31 g) in 5 mL
 5 methylene chloride was added oxalyl chloride solution (5.5 mL of a 2.0 M
 methylene chloride solution) and 1 drop of anhydrous DMF. The mixture was
 refluxed for 3 hours under inert atmosphere and cooled to room temperature.
 Cyanoacetic acid (1.57 g) in ethyl acetate was dried (MgSO_4) and the volatiles
 removed *in vacuo*. The residue and 2,2-bipyridine (~10 mg) in anhydrous THF
 10 (70 mL) was cooled to -70°C and treated with *n*-BuLi (2.5 M in Hexanes) slowly,
 while allowing the reaction mixture to reach 0°C . When the red color persists at 0°C
 (ie. after 15.0 mL of *n*-BuLi solution), the solution was recooled to -70°C and
 the acid chloride solution from above (9.21 mmol) was added *via* syringe in one
 portion. The mixture was warmed to room temperature, stirred 0.5 hours, poured
 15 onto 1 N aq. HCl (200 mL) and extracted with chloroform (3 x 100 mL). The
 combined organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO_3 , brine and
 dried (MgSO_4). Removal of volatiles *in vacuo* provided a residue which was
 purified by column chromatography using hexanes and ethyl acetate as the eluent.
 Concentration *in vacuo* of the product-rich fractions provided XCIV . A solution of

WO 03/005999

PCT/US02/20649

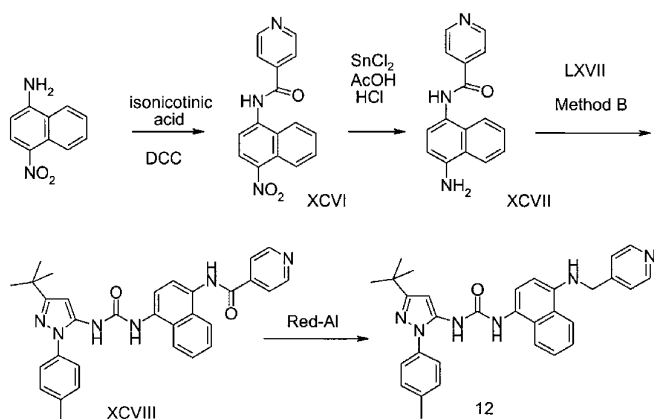
XCIV (0.80 g) and phenylhydrazine (0.48 mL) in toluene (5 mL) was heated with azeotropic removal of water overnight and the volatiles removed *in vacuo*.

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

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

EXAMPLE 12

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



15

WO 03/005999

PCT/US02/20649

Isonicotinic acid (1.13 g) and DCC (2.5 g) were mixed together in methylene chloride (80 mL) under an inert atmosphere and at room temperature. After 30 min 4-nitro-1-naphthylamine (1.70 g) was added to this suspension as well as a catalytic amount of DMAP (~50 mg). After 2 days the suspension was filtered through Celite, the
5 volatiles removed *in vacuo* and the residue purified by column chromatography to afford XCVI. A mixture of XCVI (0.299 g) in acetic acid (6 mL) was treated at room temperature with a solution of tin chloride (1.55 g) in 6 mL of concentrated HCl. After stirring for 1.5 hours, the mixture was poured slowly into 200 mL 15% aqueous NaOH solution and extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL). Drying (MgSO₄),
10 removal of volatiles *in vacuo* and purification of the residue by column chromatography using 5% methanol in ethyl acetate as the eluent afforded XCVII, which was reacted with LXVII (Example 1) according to Method B to provide XCVIII. To a suspension of XCVIII (0.101 g) in anhydrous THF (7 mL) at room temperature was added dropwise Red-Al (65% w/w solution in toluene; 0.27 mL)
15 under an inert atmosphere. The mixture was then refluxed for 1 h (dark red color), cooled and methanol was added dropwise until no more evolution of H₂ was detected. Removal of most of the solvent *in vacuo* provided a residue which was purified by column chromatography using hexanes, 50% ethyl acetate in hexanes and finally ethyl acetate as the eluents. Concentration of the product-rich fractions *in vacuo*
20 furnished solid 12, m.p. 174-177 °C.

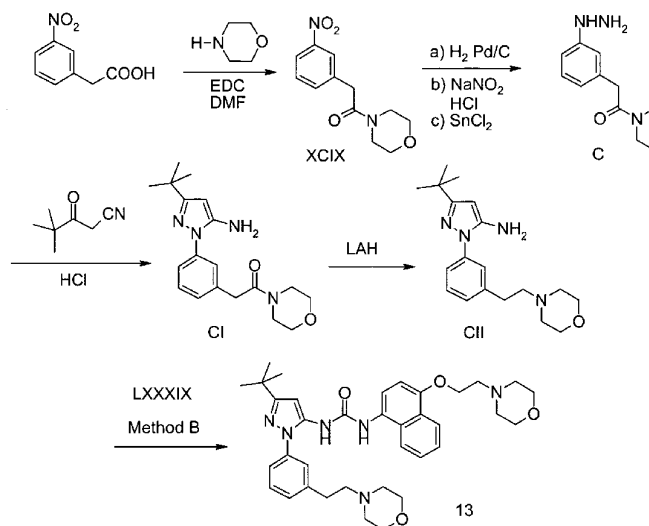
EXAMPLE 13

WO 03/005999

PCT/US02/20649

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

5



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

WO 03/005999

PCT/US02/20649

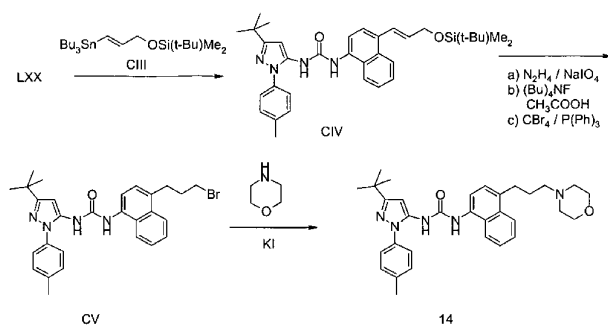
in water (5 mL) was added in a dropwise fashion. After 30 min, tin (II) chloride dihydrate (52.0 g) in 6 N HCl (100 mL) was added *via* addition funnel and the reaction slurry was stirred at 0 °C for 3 hours. The pH was adjusted to 14 with 40% aqueous sodium hydroxide solution and the solution extracted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

EXAMPLE 14

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

WO 03/005999

PCT/US02/20649



- A mixture of LXX (Example 2) (3.0 g), CIII (prepared by the procedure of J. W. Labadie *et al*; 1983, J. Org. Chem. 48, 4634) (3.0 g) and
- 5 tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.15 g) in 18 mL toluene was heated to 100 °C for 30 min. Another 0.050 g of catalyst was added. The mixture was heated three hours, cooled to room temperature, diluted with ether and washed with 5% NH_4OH , water, brine, dried ($MgSO_4$) and the volatiles removed *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography using 1% methanol in dichloromethane as the eluent
 - 10 and concentration of the product-rich fractions *in vacuo* provided CIV. To CIV (2.2 g), and hydrazine (4.9 g) in 50 mL ethanol and 10 mL THF at 0 °C was added dropwise a solution of sodium periodate (8.1 g) in 15 mL water. The mixture was warmed to room temperature, stirred six hours, heated to 40 °C for two hours and diluted with dichloromethane, washed with 1N sodium hydroxide, water, brine and
 - 15 dried ($MgSO_4$). Removal of the volatiles *in vacuo* provided the saturated olefin. A mixture of this alkane (2.1 g) and tetrabutylammonium fluoride (14.4 mL, 1M in THF) and acetic acid (1.1 g) was stirred overnight, diluted with ethyl acetate and washed with water, brine, and dried ($MgSO_4$). Removal of the volatiles *in vacuo*, purification of the residue by flash chromatography using 33% hexanes in ethyl
 - 20 acetate as the eluent and concentration of the product-rich fractions *in vacuo* provided the alcohol. To a solution of this alcohol (0.60 g) in acetonitrile at 0 °C was added triphenylphosphine (0.52 g) then carbon tetrabromide (0.65 g). The mixture was stirred at room temperature for two days and the volatiles removed *in vacuo*.

WO 03/005999

PCT/US02/20649

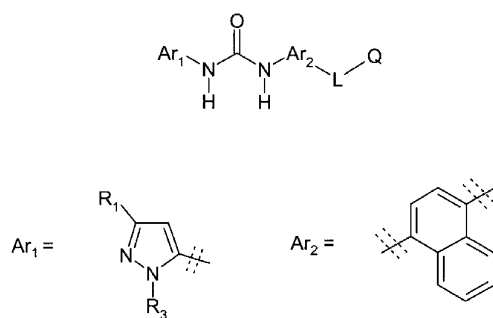
Purification of the residue by flash chromatography using 33% ethyl acetate in hexanes as the eluent and concentration of the product-rich fractions *in vacuo* provided CV. A mixture of CV (0.23 g), morpholine (0.039 g), KI (0.073 g) and DIPEA (0.1 mL) in DMF (3 mL) was stirred 6 hours at room temperature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

10

Table 1 illustrates additional compounds described in WO 00/43384, which were prepared by methods analogous to those described above.

15

TABLE 1



20

Ex. No.	R ₁	R ₃	Q-L-	m.p. °C
------------	----------------	----------------	------	---------

WO 03/005999

PCT/US02/20649

15	<i>tert</i> -butyl	2-Cl-pyridin-5-yl	2-(morpholin-4-yl)ethoxy	123-125
16	<i>tert</i> -butyl	4-methyl-phenyl	2-(imidazol-1-yl)ethoxy	201-202
17	<i>tert</i> -butyl	2-methoxy-pyridin-5-yl	2-(morpholin-4-yl)ethoxy	108-110
18	<i>tert</i> -butyl	pyridin-3-yl	2-(morpholin-4-yl)ethoxy	191-192
19	<i>tert</i> -butyl	4-Cl-phenyl	2-(morpholin-4-yl)ethoxy	116-118
20	<i>tert</i> -butyl	4-methyl-phenyl	pyridin-3-ylmethylamino	137-140
21	<i>tert</i> -butyl	4-methyl-phenyl	morpholin-4-yl-methyl	174
22	<i>tert</i> -butyl	4-methyl-phenyl	2-(pyridin-4-yl)ethoxy	187-190
23	<i>tert</i> -butyl	4-methyl-phenyl	3-(pyridin-3-yl)- <i>n</i> -propoxy	162-163
24	<i>tert</i> -butyl	4-methyl-phenyl	morpholine-4-carbonyloxyethoxy	176-177
25	<i>tert</i> -butyl	4-methyl-phenyl	2-(morpholin-4-yl)ethoxy (Ar ₂ = 3-methylnaph-1-yl)	176-177
26	<i>tert</i> -butyl	4-methyl-phenyl	2-(pyridin-4-yl)ethyl	117-120
27	<i>tert</i> -butyl	methyl	2-(morpholin-4-yl)ethoxy	201-202
28	<i>tert</i> -butyl	4-methyl-phenyl	2-(thiomorpholin-4-yl)ethoxy	122-124
29	<i>tert</i> -butyl	4-methyl-phenyl	2-(piperazin-1-yl)ethoxy	190
30	<i>tert</i> -butyl	4-methyl-phenyl	2-(morpholin-4-yl)- <i>n</i> -propoxy	110-111
31	<i>tert</i> -butyl	4-methyl-phenyl	2-(4-tetrahydropyran-4-yl)ethoxy	174-175
32	<i>tert</i> -butyl	4-methyl-phenyl	3-(morpholin-4-yl)propyn-1-yl	120-121
33	<i>tert</i> -butyl	4-methyl-phenyl	3-(piperidin-1-yl)propyn-1-yl	109-112
34	<i>tert</i> -butyl	4-methyl-phenyl	4-[4-(tetrahydropyran-2-yloxy)but-1-ynyl]	180-181
35	<i>tert</i> -butyl	4-methyl-phenyl	2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy	183-184
36	<i>tert</i> -butyl	4-methyl-phenyl	(pyridine-4-carbonyl)amino	> 250
37	<i>i</i> -Pr	phenyl	2-(morpholin-4-yl)ethyl	177-178
38	CF ₃ CH ₂	4-methyl-phenyl	2-(morpholin-4-yl)ethyl	176-178
39	3-tetrahydro-pyranyl	phenyl	2-(morpholin-4-yl)ethyl	155-156
40	cyclohexyl	phenyl	2-(morpholin-4-yl)ethyl	191-192
41	<i>tert</i> -butyl	<i>n</i> -butyl	2-(morpholin-4-yl)ethyl	81-83
42	<i>tert</i> -butyl	benzyl	2-(morpholin-4-yl)ethyl	180-181

WO 03/005999

PCT/US02/20649

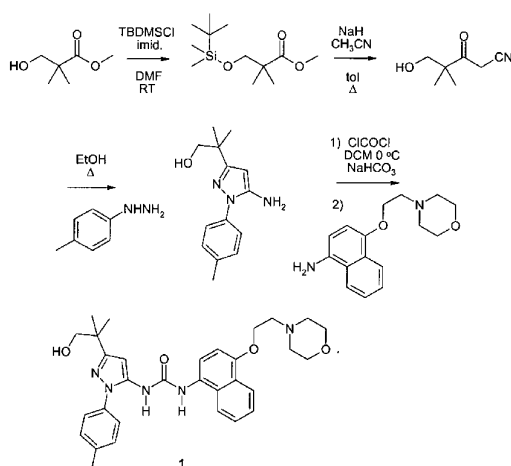
43	<i>tert</i> -butyl	4-methyl-3-morpholin-4-yl-methylphenyl	2-(morpholin-4-yl)ethyl	oil
44	<i>tert</i> -butyl	4-methyl-3-C(O)NH ₂ -phenyl	2-(morpholin-4-yl)ethyl	oil
45	<i>tert</i> -butyl	4-methyl-3-(dimethyl)NCH ₂ -phenyl	2-(morpholin-4-yl)ethyl	oil
46	<i>tert</i> -butyl	4-methyl-phenyl	pyridin-4-yl-oxy	
47	1-methyl-cycloprop-1-yl	4-methyl-phenyl	2-(morpholin-4-yl)ethoxy	146-8
48	<i>tert</i> -butyl	4-methyl-phenyl	2-(morpholin-4-yl)ethoxy Ar ₂ = 5,6,7,8-tetrahydronaphthalene	99-100
49	<i>tert</i> -butyl	4-methyl-phenyl	2-(<i>trans</i> -2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)ethoxy	137-139
50	<i>tert</i> -butyl	4-methyl-phenyl	2-(<i>cis</i> -2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)ethoxy	153-154
51	<i>tert</i> -butyl	4-methyl-phenyl	2-(2-methoxymethyl-morpholin-4-yl)ethoxy	85-90
52	<i>tert</i> -butyl	4-methyl-phenyl	2-(1-oxo-thiomorpholin-4-yl)ethoxy	205-207
53	<i>tert</i> -butyl	4-methyl-phenyl	2-(1-oxo-thiazolidin-3-yl)ethoxy	193-195
54	<i>tert</i> -butyl	4-methyl-phenyl	5-methylamino-5-oxo-butyloxy	117-119
55	<i>tert</i> -butyl	4-methyl-phenyl	5-amino-5-oxo-butyloxy	foam
56	<i>tert</i> -butyl	4-methyl-phenyl	5-(morpholin-4-yl)-5-oxo-butyloxy	foam
57	<i>tert</i> -butyl	2-methyl-pyridin-5-yl	pyridin-4-yl-thio	

WO 03/005999

PCT/US02/20649

The following are synthetic examples for metabolite compounds which have anti-cytokine activity and can therefore be used in the methods described herein:

5 Example 1: Synthesis of 1-[5-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea



- 10 A round bottom flask was charged with methyl-2,2,-dimethyl-3-hydroxypropionate (4.22 g, 31.9 mmol) and 60 mL of anhydrous DMF. Imidazole (3.26 g, 47.8 mmol, 1.5 equiv.) and *tert*-butyl-dimethylsilyl chloride (5.77 g, 38.3 mmol, 1.2 equiv.) were then added. The mixture was left stirring under inert atmosphere for 12 h, then quenched with water (200 mL) and extracted three times with ether. The combined
- 15 organic extracts were washed with water and brine, then dried (MgSO₄) and filtered. Removal of solvent *in vacuo* afforded 8.25 g of the silyl ether as a colorless oil (quantitative yield) of reasonable purity by ¹H NMR to allow use as is for the next reaction.

WO 03/005999

PCT/US02/20649

To a suspension of NaH (60% in mineral oil, 550 mg, 13.7 mmol, 1.4 equiv.) in 17 mL anhydrous toluene at reflux was added dropwise a solution of the above silyl ether (2.44 g, 9.90 mmol) and acetonitrile (0.72 mL, 13.9 mmol, 1.4 equiv.) in 8.0 mL toluene. After addition was complete (~ 1 h) the mixture was refluxed for a further 5 h, then allowed to cool to ambient temperature. Dilute aqueous HCl was then added to raise the pH to ~ 4, and the product was extracted with EtOAc twice. The combined organic extracts were washed twice with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and the solvent was removed *in vacuo*. A crude pale yellow oil was obtained (1.10 g) which was a mixture consisting mostly of the desired de-silylated beta-keto-nitrile. This was used without purification in the next step.

A round bottom flask was charged with the above beta-keto-nitrile (500 mg, 3.55 mmol), 20 mL EtOH, and *para*-tolyl-hydrazine hydrochloride (563 mg, 3.55 mmol, 1.0 equiv.). The mixture was refluxed for 18 h, then allowed to cool, quenched with saturated aqueous NaHCO₃ solution and extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and the solvent was removed *in vacuo*. The desired pyrazolamine was obtained as an orange oil (689 mg, 2.81 mmol, 79 %), which was clean by ¹H NMR and used as is for the next reaction.

20

4-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl amine (266 mg, 0.98 mmol) was dissolved in 15 mL CH₂Cl₂ and 15 mL saturated aqueous NaHCO₃ solution was added. The mixture was cooled to 0 °C and the organic layer was treated with phosgene (20 % in toluene, 1.5 mL, 2.9 mmol), which was added in one portion *via* syringe while the mixture was not stirring. After 20 min, stirring was stopped, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with one portion of CH₂Cl₂. The combined organics were dried over Na₂SO₄, filtered and the CH₂Cl₂ was removed *in vacuo*. To this isocyanate residue in toluene was then added the above pyrazolamine (240 mg, 0.98 mmol) dissolved in 7 mL anhydrous THF and the mixture was left stirring at room temperature for 2 h. The solvent was removed *in vacuo* and the product urea was purified by column chromatography on silica gel,

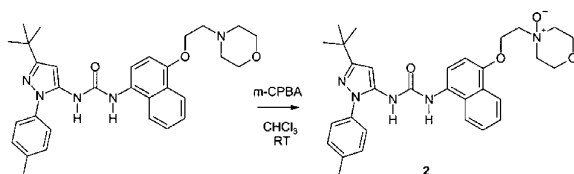
30

WO 03/005999

PCT/US02/20649

eluting with 5 % MeOH in CH₂Cl₂. The resulting tan foam was recrystallized from ether / hexanes to afford 30 mg of the title compound in > 95 % purity.

5 Example 2: Synthesis of 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-[2-(4-oxymorpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl]-urea

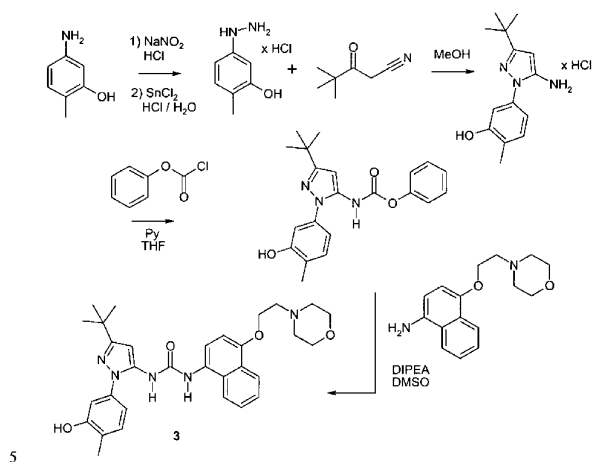


- 10 1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea (250 mg, 0.47 mmol) was dissolved in 0.5 mL CHCl₃ and cooled to 0 °C. A solution of *m*-chloro-perbenzoic acid (*m*-CPBA) (82 mg, 0.47 mmol) in 0.5 mL CHCl₃ was added dropwise and the solution was stirred at 0 °C for 30 min. The resulting pink mixture solidified and was allowed to reach room
- 15 temperature. Thin layer chromatography (100 % EtOAc) indicated no starting material. This solid was suspended in ~ 5 mL CHCl₃, loaded onto a basic alumina column and eluted with 3 : 1 CHCl₃ : MeOH. The resulting solid was triturated with warm (40 °C) EtOAc to afford 70 mg of the title compound, m.p. 191 °C (dec.).

WO 03/005999

PCT/US02/20649

Example 3: Synthesis of 1-[5-tert-butyl-2-(3-hydroxy-4-methyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea



5-Amino-*o*-cresol (6.22 g, 50 mmol) was placed in a 250 mL round bottom flask together with 10 g ice. The material was cooled to -10°C and 15 mL concentrated HCl was added. To this slurry was added a solution of sodium nitrite (3.45 g, 50 mmol) in 10 mL of water at -10°C via pipette, the addition being done over 30 min. The yellow slurry turned to a dark solution. In another flask tin(II) chloride dihydrate (30.0 g, 133 mmol) was dissolved in 30 mL of concentrated HCl diluted with 30 mL of water, resulting in a clear, colorless solution, which was cooled to 0°C . To this tin solution was added the diazonium slurry and the mixture was stirred overnight. A white precipitate of crude hydrazine hydrochloride salt was obtained after cooling to -15°C . This was isolated by filtration with a Buchner funnel, and washed with hexanes (2 x 20 mL) to afford 12.60 g of a white solid.

WO 03/005999

PCT/US02/20649

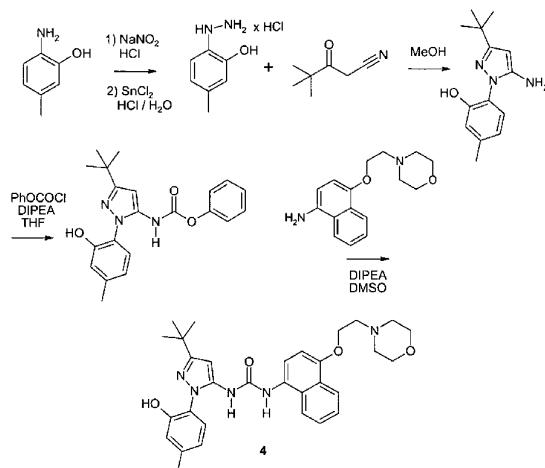
- The hydrazine hydrochloride salt obtained above was placed in a 250 mL round bottom flask. MeOH (200 mL) was added as well as 4,4-dimethyl-3-oxo-pentanenitrile (7.50 g, 60 mmol) and the mixture was stirred at room temperature over the weekend. The solvent was distilled off and the left over brown slurry was diluted with 100 mL EtOAc and stirred 15 min. Filtration and washing with 100 mL of hexanes affords 3.03 g of the desired pyrazolamine hydrochloride salt as an off-white solid.
- 10 A magnetically stirred slurry of the above pyrazolamine hydrochloride salt (1.41 g, 5.0 mmol) in 20 mL anhydrous THF under inert atmosphere was treated dropwise with excess pyridine until all solids were dissolved (~ 3.0 mL). The solution was then cooled to -15 °C and phenyl chloroformate (0.70 mL, 6.7 mmol) was added dropwise over 2 min. The cooling bath was removed, the mixture allowed to reach room
- 15 temperature and stir 1.5 h. HPLC showed 45 % conversion to the desired phenyl carbamate, with 25 % starting material and 20 % byproduct from double addition of chloroformate. The reaction was quenched with 50 mL of water and extracted 3 times with EtOAc. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and filtered. Removal of solvents *in vacuo* afforded 2.74 g of a yellow oil.
- 20 This was immediately used as is for urea formation by mixing with 4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl amine (1.10 g, 4.0 mmol) and N,N-diisopropyl-ethylamine (0.75 mL, 4.2 mmol) in 30 mL anhydrous DMSO. This mixture was heated at 50 °C for 3 h, then cooled to room temperature, quenched with water and extracted with EtOAc. The title compound (0.72 g) was isolated as a white solid by purification with
- 25 silica gel column chromatography eluting with EtOH in CH₂Cl₂, followed by trituration from hot hexanes.

WO 03/005999

PCT/US02/20649

Example 4: Synthesis of 1-[5-tert-butyl-2-(2-hydroxy-4-methyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea

5



6-Amino-*m*-cresol (6.22 g, 50 mmol) was placed in a 250 mL round bottom flask together with 10 g ice. The material was cooled to -10°C and 15 mL concentrated HCl was added. The color of the solid changed from yellow to grey. To this slurry
 10 was added a solution of sodium nitrite (3.45 g, 50 mmol) in 10 mL of water at -10°C via pipette, the addition being done over 30 min. The slurry turned to a purple color. In another flask tin(II) chloride dihydrate (30.0 g, 133 mmol) was dissolved in 60 mL of 6N HCl, resulting in a clear, colorless solution, which was cooled to 0°C . To this tin solution was added the diazonium salt and the mixture turned yellow immediately,
 15 then white. It was stirred overnight. After cooling to -20°C , the white precipitate of crude hydrazine hydrochloride salt was collected by filtration with a Buchner funnel, and washed with brine to afford 12.0 g of the desired hydrazine salt as a white solid.

WO 03/005999

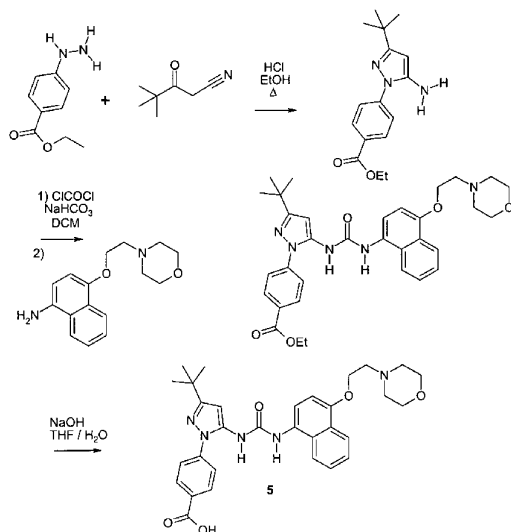
PCT/US02/20649

- The above hydrazine salt was dissolved in 150 mL MeOH and 4,4-dimethyl-3-oxo-pentanenitrile (7.50 g, 60 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was distilled off *in vacuo* at ~ 30 °C, and the residual brown slurry was diluted with 100 mL EtOAc. Water (20 mL) was added and NaHCO₃ solid until pH ~ 7. Filtration through diatomaceous earth afforded a red solution that was then loaded on Silica gel and eluted with 30 % EtOAc in hexanes. The desired of pyrazolamine (0.85 g) was isolated as a yellow oil.
- 10 A magnetically stirred solution of the above pyrazolamine (0.75 g, 3.0 mmol) in 10 mL anhydrous THF under inert atmosphere was cooled to -10 °C and phenyl chloroformate (0.30 mL, 3.0 mmol) was added dropwise. The mixture was allowed to stir 2 h at 0 °C. HPLC showed 50 % conversion to the desired phenyl carbamate, with very little formation of bis-carbamate. N,N-diisopropyl-ethylamine (0.33 mL, 2.0 mmol) was added and formation of bis-carbamate was observed by HPLC before starting the starting pyrazolamine was completely consumed. The reaction was quenched with 50 mL of water and extracted 3 times with EtOAc. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and filtered. Removal of solvents *in vacuo* afforded 1.20 g of an orange oil. This was immediately used as is for urea formation by mixing with 4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl amine (0.34 g, 1.2 mmol) and N,N-diisopropyl-ethylamine (0.25 mL, 1.2 mmol) in 10 mL anhydrous DMSO. This mixture was heated at 50 °C for 2 h, then cooled to room temperature, quenched with water and extracted with EtOAc as before. The title compound was isolated as yellow-brown crystals (0.45 g) and was purified by
- 25 dissolution in a minimum amount of EtOAc, followed by precipitation by addition of hexanes and filtration providing the product as white crystals (0.170 g).

WO 03/005999

PCT/US02/20649

Example 5: Synthesis of 4-(3-tert-butyl-5-[3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-ureido]-pyrazol-1-yl)-benzoic acid



- 5 4-Hydrazino-benzoic acid ethyl ester (0.50 g, 2.77 mmol) was dissolved in 70 mL EtOH. 4,4-Dimethyl-3-oxo-pentanitrile (0.35 g, 2.80 mmol) was then added, as well as 0.25 mL concentrated HCl. The mixture was gently refluxed overnight. Volatiles were then removed *in vacuo* and the product was purified by column chromatography on silica gel eluting with 15 % EtOAc in petroleum ether to afford
- 10 the desired pyrazolamine as a colorless solid (0.43 g, 54 % yield).

4-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl amine is dissolved in equal amounts of CH_2Cl_2 and saturated aqueous NaHCO_3 solution. The mixture is cooled to 0 °C and the organic layer is treated with phosgene (20% in toluene), which is added in one

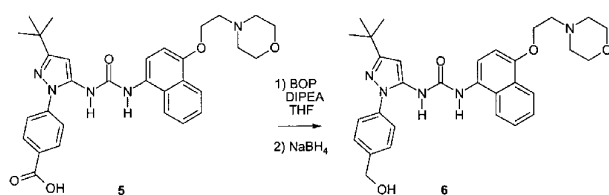
WO 03/005999

PCT/US02/20649

- portion *via* syringe while the mixture is not stirring. After 20 min stirring is stopped, the layers are separated and the aqueous layer is extracted with one portion of CH_2Cl_2 . The combined organics are dried over Na_2SO_4 , filtered and the CH_2Cl_2 is removed *in vacuo*. To this isocyanate residue in toluene is then added the above pyrazolamine
- 5 dissolved in anhydrous THF and the mixture is left stirring at room temperature for 2 h. The solvent is removed *in vacuo* and the product urea is purified by column chromatography on silica gel using MeOH in CH_2Cl_2 as eluent.

- The above urea is dissolved in THF and an equivalent volume of 0.5 M solution of
- 10 LiOH in water is added. The resulting homogeneous mixture is stirred for three h until all ester is cleaved to the acid. Volatiles are evaporated, then 10 % HCl in water is added and the product extracted with EtOAc. Purification by column chromatography and recrystallization affords title compound.

- 15 Example 6: Synthesis of 1-[5-tert-butyl-2-(4-hydroxymethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea



- The benzyl-alcohol derivative 6 can be obtained by applying the method by R.P.
- 20 McGeary *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 3319-3322.

N,N -diisopropyl-ethylamine (1.2 equiv.) is added to a stirred suspension of the urea acid 5 (1 equiv.) and benzotriazol-1-yloxy tris(dimethylamino)-phosphonium hexafluorophosphate (BOP reagent, 1.1 equiv.) in THF at room temperature. The

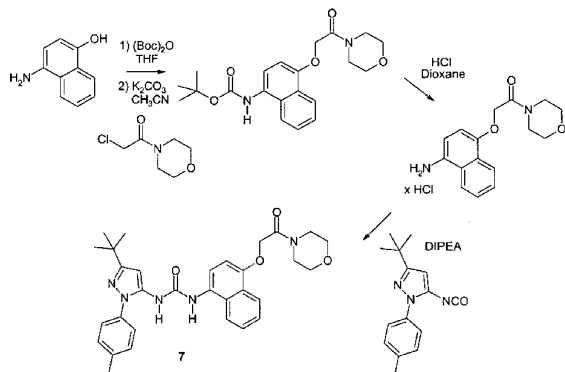
WO 03/005999

PCT/US02/20649

resulting solution is stirred for 5 min, then NaBH_4 (1 equiv.) is added. After stirring for 20 min, the mixture is diluted with EtOAc, washed with 5 % aqueous HCl, then saturated NaHCO_3 and brine. The organics are dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent removed *in vacuo* to afford the title compound, which may be purified by

5 column chromatography on silica gel.

Example 7: Synthesis of 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea



10

To a solution of 4-amino-naphthalen-1-ol hydrochloride (5.0 g, 25.6 mmol) in 25 mL THF at 0 °C, potassium *tert*-butoxide solution (1 M in THF, 25.6 mL, 25.6 mmol) was added dropwise. After the addition was complete di-*tert*-butyl-dicarbonate (5.59 g, 25.6 mmol) was added in portions. The reaction mixture was left to warm to room temperature and stir overnight. The volatiles were then removed *in vacuo*, EtOAc was added and the organic layer was washed with water and brine, then dried (MgSO_4). Recrystallization from hexanes / EtOAc afforded 3.78 g of the N-Boc-aminonaphthol.

15

WO 03/005999

PCT/US02/20649

The N-Boc-aminonaphthol from above (436 mg, 1.7 mmol) was mixed with morpholine alpha-chloro acetamide (303 mg, 1.9 mmol), (made from mixing a solution of 0.55 mL morpholine in 5 mL of anhydrous ether at 0 °C with chloroacetyl chloride, followed by collection of the precipitate by vacuum filtration), and

5 potassium carbonate (702 mg, 5.1 mmol) in 10 mL acetonitrile. The mixture was stirred for 4 h at 80 °C, then allowed to cool, diluted with 15 mL EtOAc, washed with water and brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel to afford 350 mg of the desired ether.

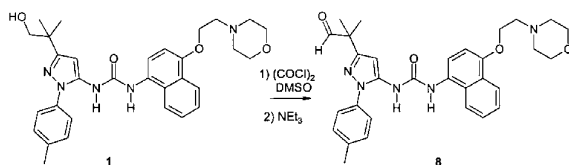
The ether from above (259 mg, 0.67 mmol) was dissolved in 4.0 mL CH₂Cl₂ and

10 treated at room temperature with HCl (4 M in 1,4-dioxane, 0.7 mL). The reaction was allowed to stir for 2 days. A precipitate formed. The solid was filtered and washed with dioxane to afford the aminonaphthyl ether hydrochloride salt (184 mg) as a gray solid.

To the above aminonaphthyl ether hydrochloride salt (154 mg, 0.48 mmol) in 4 mL anhydrous THF were added N,N-diisopropyl-ethylamine (0.37 mL, 1.7 mmol) and

15 the pyrazole isocyanate (made from pyrazole and phosgene). The reaction mixture was left stirring over the weekend, then the solvent was removed and the residue was taken up in MeOH. The title compound precipitated as an off-white solid (100 mg).

20 Example 8: Synthesis of 1-[5-(1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl)-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea



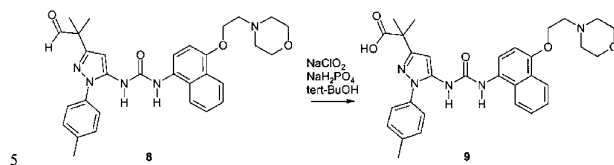
The title compound may be prepared by standard Swern oxidation (K. Omura and D.

25 Swern, *Tetrahedron*, 1978, 34, 1651-1660) of the product of Example 1.

WO 03/005999

PCT/US02/20649

Example 9: Synthesis of 2-methyl-2-(5-{3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-ureido}-1-p-tolyl-1H-pyrazol-3-yl)-propionic acid

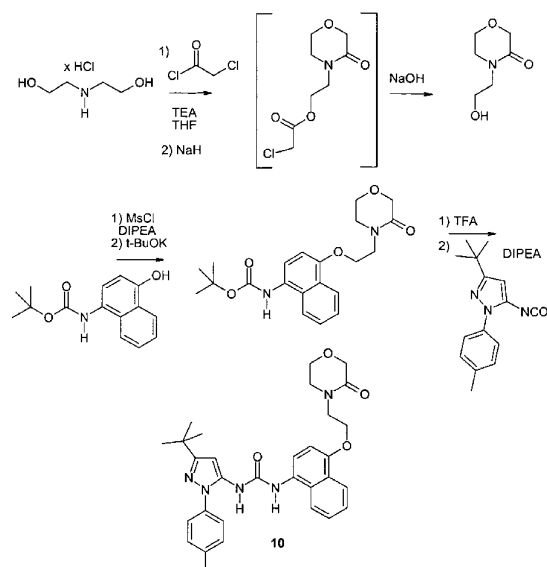


The title compound may be prepared by oxidation of the product of Example 8 (for a procedure see, for example: M.G. Constantino et al., *Synth. Commun.* 2000, 30 (18), 3327-3340).

10 Example 10: Synthesis of 1-(5-(3-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(3-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl]-urea

WO 03/005999

PCT/US02/20649

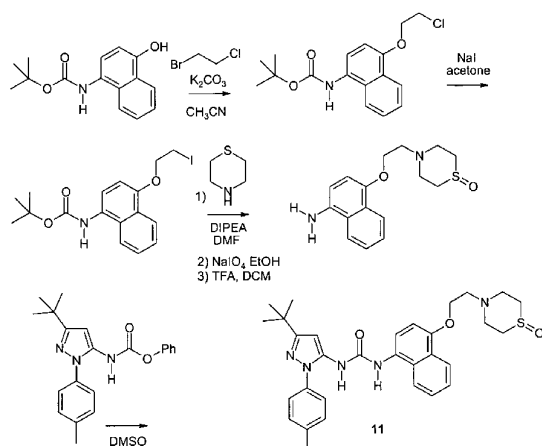


- Diethanolamine hydrochloride is suspended in anhydrous THF and treated at 0 °C with triethylamine (3 equiv.) and dropwise with chloroacetyl chloride (2 equiv.). The mixture is allowed to reach room temperature and stir for 6 h to bis-protect at *O* and *N*. In the same pot a slight excess of sodium hydride is added, and the mixture is refluxed for hours to cyclize to the morpholinone ring intermediate (see *Tetrahedron Lett.*, 1999, 7227). Finally 2 N aqueous NaOH is added and refluxing is continued to *O*-deprotect. The mixture is cooled, the volatiles removed *in vacuo* and the hydroxyethylmorpholinone isolated from column chromatography on silica gel (dichloromethane / MeOH eluent mixture). This intermediate is treated with methane sulfonyl chloride and base to afford the methyl sulfonate, which is reacted with *N*-Boc-4-amino-1-naphthol as described in Example 7 to afford the naphthyl ether intermediate. After deprotection, reaction as in Example 7 with the pyrazole isocyanate forms the title compound.

WO 03/005999

PCT/US02/20649

Example 11: Synthesis of 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-[2-(1-oxo-1,2'-thiomorpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl]-urea



To *N*-Boc-4-amino-naphthalene-1-ol (5.0 g) and potassium carbonate (13.3 g) suspended in 100 mL anhydrous acetonitrile was added bromochloroethane (5.5 g, 38.6 mmol). The resulting brown suspension was heated to 80 °C overnight. After cooling, the reaction mixture was partitioned between EtOAc and water. The organic phase was washed with brine and dried (MgSO₄). After filtration the solvent was removed *in vacuo* and the product purified by column chromatography on silica gel (25% EtOAc in hexanes), then by recrystallization. The desired chloroethyl ether was obtained as a tan solid (1.98 g).

The above chloroethyl ether (3.30 g, 10.2 mmol) was dissolved in 30 mL dry acetone and treated with 15 g (102 mmol) of NaI. The orange suspension was heated to reflux

WO 03/005999

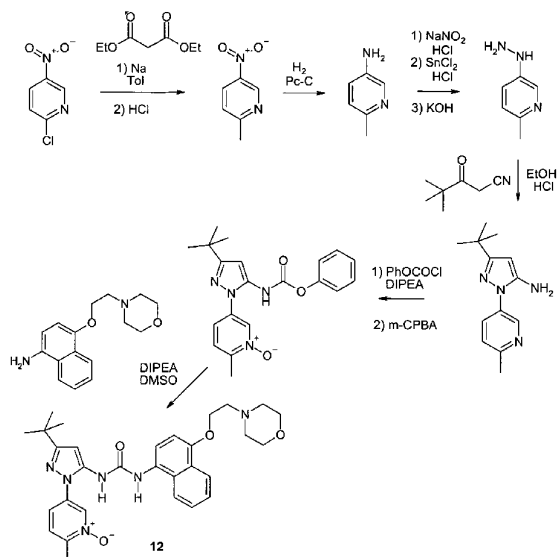
PCT/US02/20649

- After cooling, 50 mL dichloromethane were added and precipitated salts were filtered off. The solvent was removed and the residue was partitioned between dichloromethane and water. The organic portion was dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent removed providing the iodoethyl ether as a beige solid (4.03 g). The iodoethyl ether (1.0 g, 2.4 mmol) was dissolved in 5 mL DMF and treated with N,N-diisopropyl-ethyl amine (0.31 g, 2.4 mmol) and thiomorpholine (0.25 g, 2.4 mmol). The mixture was stirred at 40 °C overnight, then cooled and partitioned between Et_2O and water. The organic phase was washed with water and brine, then dried (MgSO_4) and filtered. Removal of solvent, followed by column chromatography, afforded 726 mg of a colorless solid. This material was suspended in 50 mL EtOH, cooled to 0 °C, treated with NaIO_4 (417 mg) and left stirring at room temperature for 2 days. The solvent was removed, the residue partitioned between EtOAc and water and the organic layer was washed with brine and dried (MgSO_4). Filtration, removal of solvent and purification by chromatography afforded 451 mg of sulfoxide. This material was dissolved in 5 mL dichloromethane, treated with trifluoroacetic acid (0.43 mL) and stirred at room temperature overnight. Powdered K_2CO_3 (770 mg) was then added and after stirring 0.5 h the solids were filtered off and the solvent removed to afford the desired naphthylamine intermediate as a purple residue (318 mg).
- Pyrazolamine carbamate (173 mg, made analogously to the pyrazole carbamates in Examples 3 and 4) and the above naphthylamine intermediate (100 mg) were combined in 1 mL DMSO and stirred two days. The mixture was partitioned between EtOAc and water. The organic layer was washed with water and brine, then dried (MgSO_4). Filtration, removal of solvent and purification by chromatography afforded the title compound as a yellow solid (80 mg).

Example 12: Synthesis of 1-[5-tert-butyl-2-(6-methyl-1-oxo-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea

WO 03/005999

PCT/US02/20649



A slurry of diethyl malonate (42 mL, 0.28 mol) and sodium (4.71 g, 0.20 mol) was warmed slowly to 90 °C. The slurry was stirred at 90 °C for 2 h, at 120 °C for 30 min before being cooled to room temperature. Toluene (200 mL) and 2-chloro-5-nitropyridine (25.0 g, 0.16 mmol) were added and the slurry was heated at 110 °C for 1.5 h at ambient temperature for 17 h. After evaporation of the volatiles, 6 N HCl (200 mL) was added, the slurry was heated to reflux for 4 h and then cooled to room temperature. The solution was neutralized with solid sodium carbonate, extracted with EtOAc (6x100 mL), dried over solid magnesium sulfate, and concentrated to a dark solid. This material was flashed through a plug of silica gel (2"x2", eluant = 20% EtOAc/petroleum ether) to afford 2-methyl-5-nitropyridine as a tan solid (15.2 g).

2-Methyl-5-nitropyridine from above (13.0 g, 94.1 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (150 mL). The catalyst (10% Pd/C, 100 mg) was added prior to assembling

WO 03/005999

PCT/US02/20649

the Parr apparatus. Hydrogenation at 50 psi for 24 h, filtration over diatomaceous earth and evaporation of the volatiles afforded 5-amino-2-methyl-pyridine (9.90 g) as a tan solid.

- 5 5-Amino-2-methyl-pyridine (9.90 g, 91.6 mmol) was dissolved in 6 N HCl (100 mL), cooled to 0 °C, and vigorously stirred throughout the procedure. Sodium nitrite (6.32 g, 91.6 mmol) was dissolved in water (50 mL), this solution was added to the reaction solution. After 30 min, tin (II) chloride dihydrate (52.0 g, 230 mmol) in 6 N HCl (100 mL) was added, and the reaction slurry was stirred at 0 °C for 3h. The pH was
- 10 adjusted to pH 14 with 40% aqueous potassium hydroxide solution. EtOAc extractions (6 x 250 mL), drying the organics over solid magnesium sulfate, and concentration afforded 5-hydrazino-2-methyl-pyridine as a tan solid (8.0 g). This material was used directly without further purification.
- 15 A solution of 5-hydrazino-2-methyl-pyridine (8.0 g, 65.0 mmol) and 4,4-dimethyl-3-oxopentanenitrile (10.0 g, 79.9 mmol) in EtOH (200 mL) containing 6 N HCl (6 mL) was refluxed for 17 h, then cooled to room temperature. Solid sodium hydrogen carbonate was added to neutralize the solution. The slurry was filtered. The filtrate was concentrated. Column chromatography (silica gel, 2.5"x5", eluant = EtOAc)
- 20 afforded the desired 5-amino-3-*tert*-butyl-1-(2-methylpyridine-5-yl)pyrazole (9.21 g, 62%) as a tan solid.

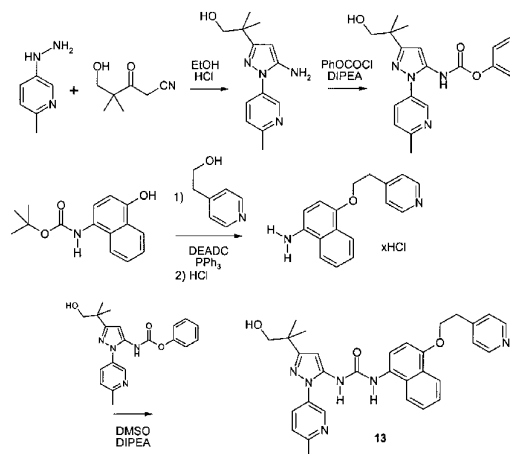
- A magnetically stirred slurry of the above pyrazolamine in anhydrous THF under inert atmosphere is treated dropwise with N,N-diisopropyl-ethyl amine base until all
- 25 solids have dissolved. The solution is then cooled to -10 °C and phenyl chloroformate is added dropwise over 2 min. The cooling bath is removed and the mixture allowed to reach room temperature and stir 1.5 h.. The reaction is quenched with water and extracted 3 times with EtOAc. The combined organic extracts are washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and filtered. Removal of solvents *in vacuo* affords the
- 30 carbamate. This is immediately used as is for oxidation to the pyridyl N-oxide in a standard way with m-CPBA (or with hydrogen peroxide-urea complex and trifluoroacetic acid according to the method of S. Caron et al., *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41(14), 2299-2302) to afford the corresponding pyridine N-oxide.

WO 03/005999

PCT/US02/20649

Urea formation is done by mixing the above carbamate with 4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl amine and N,N-diisopropyl-ethyl amine in anhydrous DMSO. This mixture is heated at 50 °C for some hours, then cooled to room temperature, quenched with water and extracted with EtOAc as described in Examples above. The title compound is isolated pure after column chromatography using EtOH in CH₂Cl₂.

Example 13: Synthesis of 1-[5-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-pyridin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea



10

5-Hydrazino-2-methyl-pyridine (see Example 12) is combined with the hydroxy- β -ketonitrile intermediate (see Example 1) in EtOH, in the presence of concentrated HCl. The mixture is refluxed for a few hours, then the volatiles are removed *in vacuo*, the residue is basified with NaOH and the desired pyrazolamine is isolated by extraction with EtOAc. The product is then purified by column chromatography on silica gel, and reacted with a slight excess of phenyl chloroformate in the presence of N,N-diisopropyl-ethyl amine to afford the desired carbamate.

15

WO 03/005999

PCT/US02/20649

- To a solution of *N*-Boc-4-amino-naphthalene-1-ol (0.962 g), 2-(pyridin-4-yl)ethanol (1.4 g) and triphenylphosphine (2.90 g) in THF (25 mL) was added dropwise diethyl azodicarboxylate (1.8 mL). The mixture was stirred overnight and the volatiles removed *in vacuo*. Purification of the residue with flash chromatography using EtOAc as the eluent and concentration *in vacuo* of the product-rich fractions provided the desired naphthyl ether. To a solution of this product (1.4 g) in dioxane (15 mL) was added HCl (10 mL of a 4M dioxane solution). The solution was stirred overnight and product salt was filtered and dried.
- 10 The above salt and the pyrazole carbamate are combined in DMSO in the presence of excess *N,N*-diisopropyl-ethyl amine and heated to 60 °C for a few hours. The reaction is quenched with water and extractive isolation with EtOAc, followed by purification of the residue by flash chromatography affords the title compound.

15 ASSESSMENT OF BIOLOGICAL PROPERTIES

Inhibition of TNF Production in THP Cells

- The inhibition of cytokine production can be observed by measuring inhibition of TNF α in lipopolysaccharide stimulated THP cells. All cells and reagents were diluted in RPMI 1640 with phenol red and L-glutamine, supplemented with additional L-glutamine (total: 4 mM), penicillin and streptomycin (50 units/ml each) and fetal bovine serum (FBS, 3%) (GIBCO, all conc. final). Assay was performed under sterile conditions; only test compound preparation was nonsterile. Initial stock solutions were made in DMSO followed by dilution into RPMI 1640 2-fold higher than the desired final assay concentration. Confluent THP.1 cells (2x10⁶ cells/ml, final conc.; American Type Culture Company, Rockville, MD) were added to 96 well polypropylene round bottomed culture plates (Costar 3790; sterile) containing 125 μ l test compound (2 fold concentrated) or DMSO vehicle (controls, blanks). DMSO concentration did not exceed 0.2% final. Cell mixture was allowed to
- 20
- 25
- 30 preincubate for 30 min, 37°C, 5% CO₂ prior to stimulation with lipopolysaccharide

WO 03/005999

PCT/US02/20649

(LPS; 1 µg/ml final; Sigma L-2630, from E.coli serotype O111:B4, stored as 10 mg/ml stock in endotoxin screened distilled H₂O at -80°C). Blanks (unstimulated) received H₂O vehicle; final incubation volume was 250 µl. Overnight incubation (18 - 24 hr) proceeded as described above. Assay was terminated by centrifuging plates 5 min, room temperature, 1600 rpm (400 x g); supernatants were transferred to clean 96 well plates and stored -80°C until analyzed for human TNFα by a commercially available ELISA kit (Biosource #KHC3015, Camarillo, CA). Data was analyzed by non-linear regression (Hill equation) to generate a dose response curve using SAS Software System (SAS institute, Inc., Cary, NC). The calculated IC₅₀ value is the concentration of the test compound that caused a 50% decrease in the maximal TNFα production.

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

Inhibition of other cytokines

By similar methods using peripheral blood monocytic cells, appropriate stimuli, and commercially available ELISA kits for a particular cytokine, inhibition of IL-1β, GM-CSF, IL-6 and IL-8 was demonstrated by representatives from the synthetic examples and Table 1.

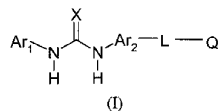
WO 03/005999

PCT/US02/20649

What is Claimed is:

1. A method of treating a disease or condition chosen from: acute and chronic inflammation in the lung caused by inhalation of smoke, endometriosis, Behcet's disease, uveitis, ankylosing spondylitis, pancreatitis, cancer, percutaneous transluminal coronary angioplasty, Alzheimer's disease, traumatic arthritis, sepsis, chronic obstructive pulmonary disease and congestive heart failure, said method comprising administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of the formula (I):

10



wherein

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

Ar₂ is:

20

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

25

L is a C₁₋₁₀ saturated or unsaturated branched or unbranched carbon chain; wherein one or more methylene groups are optionally independently replaced by O, N or S; and

WO 03/005999

PCT/US02/20649

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

5 Q is selected from the group consisting of:

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

WO 03/005999

PCT/US02/20649

R_i is selected from the group consisting of:

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

WO 03/005999

PCT/US02/20649

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

R_2 is selected from the group consisting of:

- 10 a C_{1-6} branched or unbranched alkyl which may optionally be partially or fully halogenated, acetyl, aryl, C_{1-4} branched or unbranched alkoxy, which may optionally be partially or fully halogenated, halogen, methoxycarbonyl and phenylsulfonyl;

15

R_3 is selected from the group consisting of:

- a) a phenyl, naphthyl or heterocyclic group selected from the group consisting of pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, tetrahydrofuryl, isoxazolyl, isothiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzpyrazolyl, benzothiofuranyl, cinnolyl, pterindinyl, phthalazinyl, naphthypyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, purinyl and indazolyl; wherein such phenyl, naphthyl or heterocyclic group is optionally substituted with one to five
- 20 groups selected from the group consisting of a C_{1-6} branched or unbranched alkyl, phenyl, naphthyl, heterocycle selected from the group hereinabove described, C_{1-6} branched or unbranched alkyl which is optionally partially or fully halogenated, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, cycloheptanyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl, bicycloheptanyl, phenyl C_{1-5} alkyl, naphthyl C_{1-5}
- 25

- alkyl, halo, hydroxy, cyano, C_{1-3} alkyloxy which may optionally be partially or fully halogenated, phenoxy, naphthoxy, heteraryloxy wherein the heterocyclic moiety is selected from the group hereinabove described, nitro, amino, mono- or di- (C_{1-3}) alkylamino, phenylamino, naphthylamino, heterocyclylamino wherein the
- 5 heterocyclyl moiety is selected from the group hereinabove described, $NH_2C(O)$, a mono- or di- (C_{1-3}) alkyl aminocarbonyl, C_{1-5} alkyl- $C(O)-C_{1-4}$ alkyl, amino- C_{1-5} alkyl, mono- or di- (C_{1-3}) alkylamino- C_{1-3} alkyl, amino- $S(O)_2$, di- (C_{1-3}) alkylamino- $S(O)_2$, R_4-C_{1-5} alkyl, R_5-C_{1-5} alkoxy, $R_6-C(O)-C_{1-3}$ alkyl and R_7-C_{1-5} alkyl(R_8)N;
- b) a fused aryl selected from the group consisting of benzocyclobutanyl,
- 10 indanyl, indenyl, dihydronaphthyl, tetrahydronaphthyl, benzocycloheptyl and benzocycloheptenyl, or a fused heterocyclyl selected from the group consisting of cyclopentenopyridine, cyclohexanopyridine, cyclopentanopyrimidine, cyclohexanopyrimidine, cyclopentanopyrazine, cyclohexanopyrazine, cyclopentanopyridazine, cyclohexanopyridazine, cyclopentanoquinoline,
- 15 cyclohexanoquinoline, cyclopentanoisoquinoline, cyclohexanoisoquinoline, cyclopentanoindole, cyclohexanoindole, cyclopentanobenzimidazole, cyclohexanobenzimidazole, cyclopentanobenzoxazole, cyclohexanobenzoxazole, cyclopentanoimidazole, cyclohexanoimidazole, cyclopentanothiophene and cyclohexanothiophene; wherein the fused aryl or fused heterocyclyl ring is
- 20 substituted with 0 to 3 groups independently selected from phenyl, naphthyl and heterocyclyl selected from the group consisting of pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, isoxazolyl, and isothiazolyl, C_{1-6} branched or unbranched alkyl which is optionally partially or fully halogenated, halo, cyano, C_{1-3} alkyloxy which is optionally partially or fully
- 25 halogenated, phenoxy, naphthoxy, heterocycliloxy wherein the heterocyclyl moiety is selected from the group hereinabove described, nitro, amino, mono- or di- (C_{1-3}) alkylamino, phenylamino, naphthylamino, heterocyclylamino wherein the heterocyclyl moiety is selected from the group hereinabove described, $NH_2C(O)$, a mono- or di- (C_{1-3}) alkyl aminocarbonyl, C_{1-4} alkyl- $OC(O)$, C_{1-5} alkyl- $C(O)-C_{1-4}$

WO 03/005999

PCT/US02/20649

- branched or unbranched alkyl, an amino- C_{1-3} alkyl, mono- or di- (C_{1-3}) alkylamino- C_{1-3} alkyl, R_9 - C_{1-3} alkyl, R_{10} - C_{1-3} alkoxy, R_{11} -C(O)- C_{1-3} alkyl and R_{12} - C_{1-3} alkyl(R_{13})N;
- c) cycloalkyl selected from the group consisting of cyclopentanyl, cyclohexanyl, cycloheptanyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl and bicycloheptanyl, which the cycloalkyl may optionally be partially or fully halogenated and which may optionally be substituted with one to three C_{1-3} alkyl groups;
- d) $C_{5,7}$ cycloalkenyl, selected from the group consisting of cyclopentenyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, cycloheptenyl, cycloheptadienyl, bicyclohexenyl and bicycloheptenyl, wherein such cycloalkenyl group may optionally be substituted with one to three C_{1-3} alkyl groups; and
- e) acetyl, aroyl, alkoxycarbonylalkyl or phenylsulfonyl;
- f) $C_{1,6}$ branched or unbranched alkyl which may optionally be partially or fully halogenated; wherein R_1 and R_2 taken together may optionally form a fused phenyl or pyridinyl ring,
- each R_8 , R_{13} is independently selected from the group consisting of:
- hydrogen and $C_{1,4}$ branched or unbranched alkyl which may optionally be partially or fully halogenated;
- each R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} and R_{12} is independently selected from the group consisting of:
- morpholine, piperidine, piperazine, imidazole and tetrazole;
- $m = 0, 1, 2$;

WO 03/005999

PCT/US02/20649

$r = 0, 1, 2;$

$t = 0, 1, 2;$

5 and

$X = O$ or S or

the physiologically acceptable acids or salts thereof.

10 2. The method according to claim 1 wherein Ar_2 is naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl or indenyl.

3. The method according to claim 2 wherein Ar_2 is naphthyl.

15 4. The method according to claim 3 wherein:

Ar_1 is thiophene or pyrazole;

Ar_2 is 1-naphthyl;

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

wherein

20 one or more methylene groups are optionally independently replaced by O, N

or S; and

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

25 R_1 is selected from the group consisting of C_{3-10} alkyl branched or unbranched, cyclopropyl and cyclohexyl which may optionally be partially or fully halogenated and which may optionally be substituted with one to three C_{1-3} alkyl groups;

WO 03/005999

PCT/US02/20649

- R_3 is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl branched or unbranched, cyclopropyl, cyclopentyl, phenyl, pyridinyl each being optionally substituted as described in claim 1 and alkoxycarbonylalkyl.
5. The method according to claim 4 wherein Ar_1 is pyrazole.
6. The method according to claim 5 wherein L is C_{1-3} saturated carbon chain wherein one or more methylene groups are optionally independently replaced by O, N or S;
- 10 wherein said linking group is optionally substituted with 0-2 oxo groups and one or more C_{1-4} branched or unbranched alkyl which may be substituted by one or more halogen atoms; and
 $X = O$.
- 15 7. The method according to claim 6 wherein L is propoxy, ethoxy or methoxy each being optionally substituted with 0-2 oxo groups and one or more C_{1-4} branched or unbranched alkyl which may be substituted by one or more halogen atoms.
8. The method according to claim 7 wherein L is ethoxy optionally substituted
20 with 0-2 oxo groups and one or more C_{1-4} branched or unbranched alkyl which may be substituted by one or more halogen atoms.
9. The method according to claim 6 wherein L is methyl or propyl each being
optionally substituted with 0-2 oxo groups and one or more C_{1-4} branched or
25 unbranched alkyl which may be substituted by one or more halogen atoms.

WO 03/005999

PCT/US02/20649

10. The method according to claim 6 wherein L is C₃₋₅ acetylene optionally substituted with 0-2 oxo groups and one or more C₁₋₄ branched or unbranched alkyl which may be substituted by one or more halogen atoms.
- 5 11. The method according to claim 6 wherein L is methylamino optionally substituted with 0-2 oxo groups and one or more C₁₋₄ branched or unbranched alkyl which may be substituted by one or more halogen atoms.
12. The method according to claim 1 wherein the compound is chosen from:
- 10 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(*cis*-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 15 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(*trans*-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(2-methoxymethyl)morpholin-4-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 20 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(morpholin-4-yl)-2-oxoethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 25 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(morpholin-4-yl)-2-methylethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(morpholin-4-yl)-1-methylethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 30 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-thiomorpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(1-oxothiomorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 35 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-3-methylnaphthalen-1-yl]-urea;

WO 03/005999

PCT/US02/20649

- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(morpholin-4-yl-carbonyloxy)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 5 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(tetrahydropyran-4-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(1-oxo-tetrahydrothiophen-3-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 10 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-morpholin-4-yl-propyl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(morpholin-4-yl-methyl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 15 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-pyridin-4-yl-ethyl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(morpholin-4-yl)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 20 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 25 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)butyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(piperdin-1-yl)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 30 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-methoxymethylmorpholin-4-yl)propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea;
- 35 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(pyridin-4-yl-methoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-pyridin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 40 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-pyridin-4-yl-propoxy)naphthalen-1-yl]-urea;

WO 03/005999

PCT/US02/20649

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

WO 03/005999

PCT/US02/20649

- 1-[5-*tert*-butyl-2-(3-dimethylaminomethylphenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 5 1-[5-*tert*-butyl-2-(2-chloropyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-butyl-2-(2-methylpyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 10 1-[5-*tert*-butyl-2-(2-methoxypyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-butyl-2-(pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 15 1-[5-*tert*-butyl-2-(2-methylpyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-pyridin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-butyl-2-(2-methylpyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(*trans*-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea and
- 20 1-[5-*tert*-butyl-2-(2-methylpyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-morpholin-4-yl-propyn-1-yl)naphthalen-1-yl]-urea
- 25 or the physiologically acceptable acids or salts thereof.
13. The method according to claim 12 wherein the compound is chosen from the group consisting of:
- 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 30 1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(1-oxothiomorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 1-[5-*tert*-butyl-2-(2-methylpyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-pyridin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea;
- 35 1-[5-*tert*-butyl-2-(2-methoxypyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea and
- 40

WO 03/005999

PCT/US02/20649

1-[5-*tert*-butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-urea
or the physiologically acceptable acids or salts thereof.

5

14. The method according to claim 13 wherein the compound is:

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

10 or the physiologically acceptable acids or salts thereof.

15. The method according to claims 1, 12, 13 or 14 wherein the disease is chosen from percutaneous transluminal coronary angioplasty, Alzheimer's disease, traumatic arthritis, sepsis, chronic obstructive pulmonary disease and congestive heart failure.

15

16. The method according to claim 15 wherein the disease is chosen from Alzheimer's, sepsis, chronic obstructive pulmonary disease and congestive heart failure.

20

17. The method according to claim 16 wherein the disease is chosen from chronic obstructive pulmonary disease and congestive heart failure.

18. The method according to claims 1, 12, 13 or 14 wherein the disease is chosen from acute and chronic inflammation in the lung caused by inhalation of smoke, endometriosis, Behcet's disease, uveitis, ankylosing spondylitis, pancreatitis and cancer.

25

19. The method according to claim 18 wherein the disease is cancer and the treatment is done in conjunction with genotoxic therapy.

30

WO 03/005999

PCT/US02/20649

20. A method of treating a disease or condition chosen from: acute and chronic inflammation in the lung caused by inhalation of smoke, endometriosis, Behcet's disease, uveitis, ankylosing spondylitis, pancreatitis and cancer said method
- 5 comprising administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound chosen from

1-[5-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-2- <i>p</i> -tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-[5- <i>tert</i> -butyl-2-(3-hydroxy-4-methyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-[5- <i>tert</i> -butyl-2-(4-hydroxymethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-[5- <i>tert</i> -butyl-2- <i>p</i> -tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl}-urea;
1-[5- <i>tert</i> -butyl-2- <i>p</i> -tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-[2-(4-oxy-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl}-urea;
1-[5-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea;

WO 03/005999

PCT/US02/20649

1-[5- <i>tert</i> -butyl)-2-(1-oxy-6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-[5- <i>tert</i> -butyl)-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{4-[2-(4-oxy-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl}-urea;
1-[5-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-pyridin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-[5- <i>tert</i> -butyl)-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-hydroxy-2-pyridin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-[5- <i>tert</i> -butyl)-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{4-[2-(1-oxy-pyridin-4-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl}-urea;
1-[5-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-2- <i>p</i> -tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-{4-[2-(1-oxo-thiomorpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl}-urea;
1-[5- <i>tert</i> -butyl)-2-(4-hydroxymethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{4-[2-(1-oxo-thiomorpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl}-urea;
1-[5- <i>tert</i> -butyl)-2- <i>p</i> -tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-{4-[2-(1,3 dioxo-thiomorpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl}-urea;

WO 03/005999

PCT/US02/20649

1-[5-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-[5- <i>tert</i> -butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-{4-[2-(4-oxy-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl}-urea;
1-[5- <i>tert</i> -Butyl-2-(2-hydroxy-4-methyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea;
4-(3- <i>tert</i> -Butyl-5-{3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-ureido}-pyrazol-1-yl)-benzoic acid;
1-[5-(1,1-Dimethyl-2-oxo-ethyl)-2- <i>p</i> -tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea;
2-Methyl-2-(5-{3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-ureido}-1- <i>p</i> -tolyl-1H-pyrazol-3-yl)-propionic acid;
1-(5- <i>tert</i> -Butyl-2- <i>p</i> -tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-urea and
1-(5- <i>tert</i> -Butyl-2- <i>p</i> -tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(1-oxo-1λ ⁴ -thiomorpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl}-urea

WO 03/005999

PCT/US02/20649

or physiologically acceptable acids or salts thereof.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
23 January 2003 (23.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/005999 A3(51) International Patent Classification: A61K 31/216,
A61P 9/00

(21) International Application Number: PCT/US02/20649

(22) International Filing Date: 1 July 2002 (01.07.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/304,511 11 July 2001 (11.07.2001) US

(71) Applicant: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA-
CEUTICALS, INC. [US/US]; 900 Ridgebury Road, P.O.
Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US).(81) Designated States (*national*): AF, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KL, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GI, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

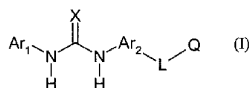
Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
17 April 2003(72) Inventors: MOSS, Neil; Boehringer Ingelheim Corp.,
900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT
06877-0368 (US). REGAN, John, R.; Boehringer In-
gelheim Corp., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368,
Ridgefield, CT 06877-0368 (US).(74) Agents: RAYMOND, Robert, P. et al.; Boehringer In-
gelheim Corporation, 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368,
Ridgefield, CT 06877-0368 (US).For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/005999 A3

(54) Title: METHODS OF TREATING CYTOKINE MEDIATED DISEASES

(57) Abstract: Disclosed are methods of treating certain cytokine mediated
diseases or conditions using novel aromatic heterocyclic compounds of the
formula (I) wherein Ar₁, Ar₂, L, Q and X are described herein.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

REVISED VERSION

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



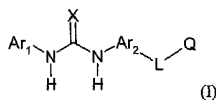
(43) International Publication Date
23 January 2003 (23.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2003/005999 A3

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 31/415, 31/435, 31/5377, A61P 29/00, 37/00
- (21) International Application Number: PCT/US2002/020649
- (22) International Filing Date: 1 July 2002 (01.07.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/504,511 11 July 2001 (11.07.2001) US
- (71) Applicant: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US).
- (72) Inventors: MOSS, Neil; Boehringer Ingelheim Corp., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US). REGAN, John, R.; Boehringer Ingelheim Corp., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US).
- (74) Agents: RAYMOND, Robert, P. et al.; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., c/o Boehringer Ingelheim Corp., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877 (US).
- (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
- (88) Date of publication of the international search report: 17 April 2003
Date of publication of the revised international search report: 22 April 2004
- (15) Information about Correction:
see PCT Gazette No. 17/2004 of 22 April 2004, Section II
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: METHODS OF TREATING CYTOKINE MEDIATED DISEASES



(57) Abstract: Disclosed are methods of treating certain cytokine mediated diseases or conditions using novel aromatic heterocyclic compounds of the formula (I) wherein Ar₁, Ar₂, L, Q and X are described herein.

WO 2003/005999 A3

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Intern: Application No PCT/US 02/20649
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/216 A61P9/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STEINER G DIABETES ATHEROSCLEROSIS INTERVENTION STUDY INVESTIGATORS: "Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study" LANCET, XX, XX, vol. 357, no. 9260, 24 March 2001 (2001-03-24), pages 905-910, XP004264566 ISSN: 0140-6736 the whole document --- --/--	1-15
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *C* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed ** later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *S* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 21 January 2003		Date of mailing of the international search report 31/01/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Kling, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Intern Application No PCT/US 02/20649
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1998 SUSEKOV A V ET AL: "Lipitor treatment of atherogenic hyperlipoproteinemia." Database accession no. PREV199900518627 XP002225800 abstract & TERAPEVTICHESKII ARKHIV, vol. 70, no. 9, 1998, pages 57-61, ISSN: 0040-3660</p> <p>---</p>	1-15
X	<p>DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; October 1998 (1998-10) PAPADEMETRIOU VASILIOS ET AL: "Influence of risk factors on peripheral and cerebrovascular disease in men with coronary artery disease, low high-density lipoprotein cholesterol levels, and desirable low-density lipoprotein cholesterol levels." Database accession no. PREV199800506705 XP002225801 abstract & AMERICAN HEART JOURNAL, vol. 136, no. 4 PART 1, October 1998 (1998-10), pages 734-740, ISSN: 0002-8703</p> <p>---</p>	1-15
X	<p>DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; March 1998 (1998-03) KIRCHGAESSLER KLAUS U ET AL: "Effectiveness and tolerability of 12-week treatment with micronised fenofibrate 200mg in a drug-monitoring programme involving 9884 patients with dyslipidaemia." Database accession no. PREV199800233034 XP002225802 abstract & CLINICAL DRUG INVESTIGATION, vol. 15, no. 3, March 1998 (1998-03), pages 197-204, ISSN: 1173-2563</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-15

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/20649
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1997 CIMMINIELLO C ET AL: "Fibrinolytic response in subjects with hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol." Database accession no. PREV199799606382 XP002225803 abstract & BIOMEDICINE & PHARMACOTHERAPY, vol. 51, no. 4, 1997, pages 164-169, ISSN: 0753-3322 -----	1-15
X	DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1994 SERFATY-LACROSNIERE C ET AL: "Homozygous Tangier disease and cardiovascular disease." Database accession no. PREV199497403557 XP002225804 abstract & ATHEROSCLEROSIS, vol. 107, no. 1, 1994, pages 85-98, ISSN: 0021-9150 -----	1-15
X, P	WO 02 34259 A (PLAYFORD DAVID ;WATTS GERALD (AU); FOURNIER LAB IRELAND LTD (IE)) 2 May 2002 (2002-05-02) page 7, line 12 -page 22, line 19; claims 1-13 -----	11-15
P, X	US 2002/061901 A1 (CHEN BANG-CHI ET AL) 23 May 2002 (2002-05-23) claims 17-42 -----	1-15
X	WO 97 28149 A (AUWERX JOHAN ;BERGER JOEL P (US); MERCK & CO INC (US); MOLLER DAVI) 7 August 1997 (1997-08-07) claims 14-55 -----	1-15
P, X	WO 01 96311 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ;CHEN BANG CHI (US); ROBL JEFFREY A (US);) 20 December 2001 (2001-12-20) claims 9-18 -----	1-15

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				Internat. Application No.	
Information on patent family members				PCT/US 02/20649	
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0234259	A	02-05-2002	AU 2176502 A		06-05-2002
			WO 0234259 A1		02-05-2002
US 2002061901	A1	23-05-2002	US 2002028826 A1		07-03-2002
			AU 6686001 A		24-12-2001
			WO 0196311 A2		20-12-2001
WO 9728149	A	07-08-1997	AU 1856997 A		22-08-1997
			AU 721452 B2		06-07-2000
			AU 2115997 A		22-08-1997
			CA 2245529 A1		07-08-1997
			EP 0888278 A1		07-01-1999
			JP 2002503202 T		29-01-2002
			WO 9728115 A1		07-08-1997
			WO 9728149 A1		07-08-1997
			AU 712607 B2		11-11-1999
			AU 1858197 A		22-08-1997
			CA 2244831 A1		07-08-1997
			EP 1011651 A1		28-06-2000
			JP 2000504021 T		04-04-2000
			WO 9727847 A1		07-08-1997
			AU 719146 B2		04-05-2000
			AU 2250797 A		22-08-1997
			CA 2245524 A1		07-08-1997
			EP 0904079 A1		31-03-1999
			JP 2002515865 T		28-05-2002
			WO 9727857 A1		07-08-1997
			AU 708055 B2		29-07-1999
			AU 1856397 A		22-08-1997
			EP 0882029 A1		09-12-1998
			JP 2002503203 T		29-01-2002
			WO 9728137 A1		07-08-1997
			US 5859051 A		12-01-1999
			US 6090836 A		18-07-2000
			ZA 9700824 A		30-10-1998
			US 6020382 A		01-02-2000
			US 5847008 A		08-12-1998
			AU 719663 B2		11-05-2000
			AU 5615298 A		17-07-1998
			EP 0948327 A1		13-10-1999
			JP 2001511767 T		14-08-2001
			WO 9827974 A1		02-07-1998
			US 6160000 A		12-12-2000
			US 6090839 A		18-07-2000
WO 0196311	A	20-12-2001	AU 6686001 A		24-12-2001
			US 2002061901 A1		23-05-2002
			WO 0196311 A2		20-12-2001
			US 2002028826 A1		07-03-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 7/00	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 9/04	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/08	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
// C 0 7 D 231/40	C 0 7 D 231/40	
C 0 7 D 401/04	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 401/14	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 405/12	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 413/12	C 0 7 D 413/12	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 モス ネイル

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム コーポレーション内

(72)発明者 レーガン ジョン アール

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム コーポレーション内

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB02 BB07 CC22 CC54 CC78 DD12 DD22 EE01
4C086 AA01 AA02 BC36 BC73 BC88 GA02 GA07 GA08 GA09 GA10
MA01 MA04 NA14 ZA16 ZA33 ZA37 ZA40 ZA59 ZA66 ZA81
ZA96 ZB11 ZB26