

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) **BG**

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) **65159 B1**

(51) Int.Cl.

*C 07 D 231/38 (2007.01)*  
*C 07 D 213/38 (2007.01)*  
*C 07 D 213/74 (2007.01)*  
*A 61 K 31/44 (2007.01)*  
*A 61 K 31/50 (2007.01)*  
*A 61 K 31/415 (2007.01)*  
*A 61 K 31/505 (2007.01)*  
*C 07 D 401/14 (2007.01)*  
*C 07 D 405/12 (2007.01)*  
*C 07 D 401/12 (2007.01)*  
*C 07 D 213/76 (2007.01)*  
*C 07 D 409/12 (2007.01)*  
*C 07 D 493/08 (2007.01)*  
*C 07 D 495/08 (2007.01)*  
*A 61 P 29/00 (2007.01)*

- (21) Регистров № 105880  
(22) Заявено на 05.09.2001  
(24) Начало на действие  
на патента от: 16.02.2000

Приоритетни данни

- (31) 60/124,148 (32) 12.03.1999 (33) US  
60/165,867 16.11.1999 US  
(41) Публикувана заявка в  
бюлетин № 5 на 31.05.2002  
(45) Отпечатано на 27.04.2007  
(46) Публикувано в бюлетин № 4  
на 27.04.2007  
(56) Информационни източници:  
(62) Разделена заявка от рег. №

- (73) Патентоприитежател(и):  
**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC., 06877 RIDGEFIELD, 900 RIDGEBURY ROAD, CONNECTICUT (US)**
- (72) Изобретател(и):  
Rajashchar Betageri  
06801 Bethel, Connecticut  
Steffen Breitfelder  
06810 Danbury, Connecticut  
Pier Francesco Cirillo  
06798 Woodbury, Connecticut  
Thomas A. Gilmore  
06762 Middlebury, Connecticut  
Eugene Richard Hickey  
Thomas M. Kirrane  
Monica Helen Moriak  
06810 Danbury, Connecticut  
Neil Moss  
06877 Ridgefield, Connecticut  
Usha R. Patel  
06804 Brookfield, Connecticut  
John Robert Proudfoot  
06470 Newtown, Connecticut  
John Robinson Regan  
10538 Larchmont, New York  
Rajiv Sharma  
06877 Ridgefield, Connecticut  
Sanxing Sun  
06811 Danbury, Connecticut  
Alan David Swinamer  
06810 Danbury, Connecticut  
Hidenori Takahashi  
12540 La Grangeville, New York (US)
- (74) Представител по индустриална  
собственост:  
Георги Цветанов Перев, 1124 София,  
ул. "Леонардо да Винчи" 3
- (86) № и дата на PCT заявка:  
PCT/US2000/003865, 16.02.2000
- (87) № и дата на PCT публикация:  
WO2000/055139, 21.09.2000

**BG 65159 B1**

(54) ХЕТЕРОЦИКЛИЧНИ ПРОИЗВОДНИ НА УРЕА, ПОЛЕЗНИ КАТО ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНИ СРЕДСТВА

(57) Изобретението се отнася до нови ароматни съединения с формула I, посочена в описанието. Те се използват за лечение на заболявания и патологични състояния, включващи възпаления, например хронични възпалителни болести. Изобретението се отнася също така до фармацевтични състави, които ги съдържат, и до методи за тяхното получаване.

6 претенции

## (54) ХЕТЕРОЦИКЛИЧНИ ПРОИЗВОДНИ НА УРЕА, ПОЛЕЗНИ КАТО ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНИ СРЕДСТВА

### Област на техниката

Изобретението се отнася до хетероциклични производни на уреа, които инхибират произвеждането на цитокини, участващи във възпалителните процеси, поради което съединенията са полезни за лечение на болести и патологични състояния, включващи възпаление, като хронична възпалителна болест. Изобретението се отнася също и до методи за получаване на тези съединения и до съдържащи ги фармацевтични състави.

### Предшестващо състояние на техниката

Тумор некрозис фактор (TNF) и интерлевкин-1 (IL-1) са важни биологични единици, отнасяни общо към проинфламаторните цитокини. Те, наред с други сродни молекули, опосредстват възпалителния отговор, свързан с имунологичното разпознаване на инфекционните агенти. Възпалителният отговор играе важна роля в ограничаването и контрола на патогенните инфекции.

Повишените нива на проинфламаторните цитокини се свързват също така с редица болести на автоимунната система, като синдром на токсичен шок, ревматоиден артрит, остеоартрит, диабет и възпалителна болест на червата (Dinarello, C. A., et al., 1984, Rev. Infect. Disease 6:31). При тези болести хроничното увеличение на възпалението влошава или причинява основната част от наблюдаваната патофизиология. Например в ревматоидната синовиална тъкан нахлуват възпалителни клетки, което води до нарушаване на хрущяла и костта (Koch, A. E., et al., 1995, J. Invest. Med. 43: 28-38). Важен и приемлив терапевтичен подход за силна лекарствена интервенция при тези болести е намалението на проинфламаторните цитокини като TNF (цитиран също в неговата отделена свободна от клетки форма, наречена TNFалфа) и IL-1бета. Голяма част от антицитоклиновите лечения понастоящем са във фазата на клинични опити. Ефективността им при редица автоимунни болести се демонстрира с моноклонални антитела, насочени срещу TNFалфа (Heath, P., "CDP571: An Engineered Human IgG4 Anti-TNFалфа Antibody" IBC Meeting on Cytokine

Antagonists, Philadelphia, PA, April 24-5, 1997).

Тук се включва лечението на ревматоиден артрит, болест на Crohn и язвен колит (Rankin, E.C.C., et al., 1997, British J. Rheum. 35: 334-342 и Stack, W. A., et al., 1997, Lancet 349: 521-524). Счита се, че моноклоналното антитяло действа посредством свързване към разтворимия TNFалфа и към свързания с мембраната TNF.

Разработен е разтворим рецептор на TNFалфа, който взаимодейства с TNFалфа. Подходът е подобен на описания по-горе за моноклоналните антитела, насочени срещу TNFалфа; двата агента се свързват към разтворимия TNFалфа, намалявайки по този начин неговата концентрация. Една версия на тази конструкция, наречена Enhrel (Immunex, Seattle, WA), наскоро бе демонстрирана успешно в клиничен опит фаза III за лечение на ревматоиден артрит (Brower et al., 1997, Nature Biotechnology 15: 1240). Друга версия на рецептора на TNFалфа, Ro 45-2081 (Hoffman-LaRoche Inc., Nutley, NJ) е показана удачно в редица модели на алергично белодробно възпаление и остро белодробно увреждане при животни. Ro 45-2081 е рекомбинантна химерна молекула, конструирана от разтворимия рецептор на човешки TNF, 55 kDa, слят към областта на свързване на тежката верига на гена IgG1 и експресирана в еукариотни клетки (Renzetti, et al., 1997, Inflamm. Res. 46: S143).

IL-1 участва в имунологичната ефекторна молекула при голям брой болестни процеси. IL-1 рецепторният антагонист (IL-1ra) е експериментиран в клинични опити с хора. Доказана е ефикасността му за лечение на ревматоиден артрит (Antril, Amgen). Във фаза III на клиничен опит с хора IL-1ra намалява степента на смъртност при пациенти със синдром на септичен шок (Dinarello, 1995, Nutrition II, 492). Остеоартритът е бавно прогресираща болест, характеризираща се с разрушаване на хрущялната връзка. IL-1 е открит в синовиалната течност и хрущялната матрица на остеоартритни стави. При редица експериментални модели на артрит е показано, че антагонисти на IL-1 намаляват разрушаването на компонентите на хрущялната матрица (Chevalier, 1997, Biomed Pharmacother. 51, 58). Азотният окис (NO) е медиатор на сърдечносъдовата хомеостаза, невротрансмисията и имунната функция. Напоследък беше показано, че той има важно действие в модуляцията при

корекция на костите. Цитокини като IL-1 и TNF са мощни стимулатори на произвеждането на NO. NO е важна регулаторна молекула в костите, която действа върху клетките, произхождащи от остеообластите и остеокластите (Evans, et al., 1996, J Bone Miner Res. 11, 300). Увеличеното разрушаване на бета-клетките, водещо до инсулин-зависим захарен диабет, показва зависимост от IL-1. Част от това разрушаване може да бъде опосредствано от други ефектори като простагландини и тромбосани. IL-1 може да влияе върху този процес чрез контролиране нивото на циклооксигеназа II и експресията на индуцираната азотноокисна синтаза (McDaniel et al., 1996, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 211, 24).

Очаква се инхибитори на произвеждането на цитокини да блокират експресията на индуцирана циклооксигеназа (COX-2). Установено е, че експресията на COX-2 се повишава от цитокини и се счита, че е изоформата на циклооксигеназа, отговорна за възпалението (M. K. O'Banion et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1992, 89, 4888). Съответно се очаква инхибитори на цитокини като IL-1 да показват ефикасност към болести, лекувани понастоящем с инхибитори на COX, каквито са известните нестероидни противвъзпалителни лекарства (NSAID). Тези болести включват остра и хронична болка както и симптоми на възпаление и на сърдечносъдова болест.

По време на активна възпалителна болест на червата (IBD) се наблюдава повишение на различните цитокини. При пациенти с възпалителна болест на червата е налице дисбаланс на чревните IL-1 и IL-1ra в слизестата обвивка. Недостатъчното произвеждане на ендогенен IL-1ra може да доведе до патогенеза на възпалителната болест на червата (Cominelli, et al., 1996, Aliment Pharmacol. Ther. 10, 49). Болестта на Alzheimer се характеризира с наличието на отлагания от бета-амилоидни протеини, неврофибриларни уплитания и холинергична дисфункция в хипокампалната област. Структурното и метаболитно увреждане, открито при болестта на Alzheimer, вероятно се дължи на непрекъснато повишение на IL-1 (Holden, et al., 1995, Med Hypotheses 45, 559). Установена е ролята на IL-1 в патогенезиса на вируса на човешка имунонедостатъчност (HIV). В патофизиологията на HIV инфекцията IL-1ra показва ясна връзка с остри

възпалителни случаи, както и с различните стадии на болестта (Kreuzer, et al., 1997, Clin. Exp. Immunol. 109, 54). IL-1 и TNF участват в периодонталната болест. Деструктивният процес, свързан с периодонталната болест, може да се дължи на нарушена регулация на IL-1 и на TNF (Howells, 1995, Oral Dis. 1, 266).

Проинфламаторните цитокини като TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$  са също така важни медиатори на септичния шок и свързаната с него кардиопулмонална дисфункция, остър респираторен дистрес-синдром (ARDS) и полиорганова недостатъчност. TNF $\alpha$  участва също така в общата слабост и мускулната деградация, свързани с HIV инфекцията (Lahdiverta et al., 1988, Amer. J. Med., 85, 289). Затлъстяването се свързва с увеличена поява на инфекции, диабет и сърдечносъдова болест. При всяко от горните състояния се забелязва аномална експресия на TNF $\alpha$  (Loffreda, et al., 1998, FASEB J. 12, 57). Предполага се, че в други свързани с храненето смущения като анорексия и булимия невроза са налице повишени нива на TNF $\alpha$ . Направен е патофизиологичен паралел между анорексия невроза и общото изтощение при рак (Holden, et al., 1996, Med Hypotheses 47, 423). В експериментален модел е показан инхибитор на произвеждането на TNF $\alpha$ , HU-211, като подобряващ изхода от закрыта мозъчна травма (Shohami, et al., 1997, J. Neuroimmunol. 72, 169). Известно е, че атеросклерозата включва възпалителен компонент и се предполага, че цитокини като IL-1 и TNF засилват тази болест. При животински модел е показано, че антагонист на рецептор на IL-1 инхибира образуването на мастни жилки (Elhage et al., 1998, Circulation, 97, 242).

Аномалната експресия на индуцирана азотноокисна синтаза (iNOS) е свързана с хипертензия при плъх със спонтанна хипертензия (Chou et al., 1998, Hypertension, 31, 643). IL-1 участва в експресията на iNOS и следователно може да играе роля в патогенезиса на хипертензията (Singh et al., 1996, Amer. J. Hypertension, 9, 867).

Показано е също така предизвикването от IL-1 на увеит у плъхове, който може да бъде инхибиран посредством IL-1 блокери. (Xuan et al., 1998, J. Ocular Pharmacol and Ther., 14, 31). Показани са цитокини, в това число IL-1, TNF и GM-CSF като стимулиращи пролиферацията на бластни клетки на остра миелогенна левкемия

(Bruserud, 1996, *Leukemia Res.* 20, 65). IL-1 е показан като важен за развитието на контактен дерматит вследствие дразнене или алергия. Епикутанната сенсibiliзация може да бъде предотвратена чрез прилагане на анти-IL-1 моноклонално антитяло преди епикутанно прилагане на алерген (Muller, et al., 1996, *Am. J. Contact Dermal.* 7, 177). Данните, получени от зашеметени IL-1 мишки показват критично участие в полза на този цитокин (Kluger et al., 1998, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 25, 141). Редица цитокини, в това число TNF, IL-1, IL-6 и IL-8 инициират реакция в остра фаза, която е стереотипна за треска, дискомфорт, миалгия, главоболия, клетъчен хиперметаболизъм и множествени ендокринни и ензимни отговори (Beisel, 1995, *Am. J. Clin. Nutr.* 62, 813). Произвеждането на тези проинфламаторни цитокини се развива бързо след травма или патогенна инвазия на организма.

Други проинфламаторни цитокини се свързват с редица болестни състояния. IL-8 се свързва с притока на неутрофили в местата на възпаление или травма. Блокиращите антитела срещу IL-8 показват ролята на IL-8 в свързаното с неутрофилите тъканно увреждане при остро възпаление (Harada et al., 1996, *Molecular Medicine Today* 2, 482). Следователно един инхибитор на произвеждането на IL-8 може да бъде полезен при лечението на болести, опосредствани предимно от неутрофили, например като удар и инфаркт на миокарда - самостоятелно или след тромболитична терапия, термотравма, възрастов респираторен дистрес синдром (ARDS), вторично полиорганово увреждане след травма, остър гломерулонефрит, дерматит с остри възпалителни компоненти, остър гноен менингит или други смущения на централната нервна система, синдроми, свързани с хемодиализа, левкофереза, гранулоцитна трансфузия и некрозиращ ентероколит.

Риновирусът инициира произвеждането на различни проинфламаторни цитокини, основно IL-8, което води до симптоматични болести, такива като остри ринити (Winther et al., 1998, *Am. J. Rhinol.* 12, 17).

Други болести, които се причиняват от IL-8, включват миокардиална исхемия и реперфузия, възпалителна болест на червата и много други.

Проинфламаторният цитокин IL-6 се включва в острата фаза на отговор. IL-6 е растежен фактор в редица онкологични болести, в то-

ва число множествена миелома и свързаната с нея дискразия на плазмените клетки (Treon, et al., 1998, *Current Opinion in Hematology* 5: 42). Установено е също така, че той е важен медиатор на възпалението вътре в централната нервна система. Повишени нива на IL-6 се откриват при редица неврологични смущения, включително при свързана със СПИН деменция, болест на Alzheimer, множествена склероза, системен лупус еритематозис, травма на централната нервна система и вирусен и бактериален менингит (Gruol, et al, 1997, *Molecular Neurobiology* 15: 307). IL-6 играе също така важна роля при остеопорозата. В модел на мишка е показано, че той оказва действие върху костната резорбция и индуцира остеокластна активност (Ershler et al, 1997, *Development u Comparative Immunol.* 21: 487). Значителни разлики в цитокините, например като нивата на IL-6, съществуват *in vivo* между остеокластите на нормална кост и кост на пациенти с болест на Paget (Mills, et al. 1997, *Calcif Tissue Int.* 61, 16). Редица цитокини са показани като участващи в общата слабост при рак. Остротата на основните показатели на кахексията може да бъде намалена чрез третиране с IL-6 антитела или с антагонисти на рецептора на IL-6 (Strassmann, et al., 1995, *Cytokines Mol. Ther.* 1, 107). При редица инфекциозни болести, като грип, IL-6 и IFN $\alpha$  се посочват като ключови фактори както при появата на симптоми, така и при защитата на организма (Hayden, et al, 1998, *J. Clin. Invest.*, 101, 643). Свъръхекспресията на IL-6 участва в патологията на редица болести, в това число множествена миелома, ревматоиден артрит, болест на Castleman, псориазис и остеопороза след менопауза (Simpson, et al., 1997, *Protein Sci.* 6, 929). Съединения, които се намесват в произвеждането на цитокини, в това число IL-6 и TNF, са ефективни при блокиране на пасивна кожна анафилаксия у мишка (Scholz et al., 1998, *J. Med. Chem.*, 41, 1050).

GM-CSF е друг проинфламаторен цитокин, свързан с редица терапевтични болести. Той влияе не само върху пролиферацията и диференциацията на стволовите клетки, но също така контролира редица други клетки, в това число остро- и хронично-възпалителните. Правени са опити за третиране с GM-CSF при редица болестни състояния, в това число лекуване на термични рани, отделяне на кожен имплантат както

и мукозит, предизвикан от цитостатици и радиотерапия (Masucci, 1996, *Medical Oncology* 13: 149). GM-CSF изглежда играе също така роля в репликацията на вируса на човешка имунна недостатъчност (HIV) в клетки с макрофагов произход във връзка с лечение на СПИН (Crowe et al., 1991, *Journal of Leukocyte Biology* 62, 41). Бронхиалната астма се характеризира с възпалителен процес на дробовете. Замесените в него цитокини включват наред с останалите и GM-CSF (Lee, 1998, *J. R. Coll. Physicians Lond.* 32, 56).

Интерферон гама (IFN гама) участва в редица болести. Той е свързан с повишено отлагане на колаген, който е централна хистопатологична характеристика на хомологичната (вторична) болест (реакция трансплантат срещу гостоприемник) (Parkman, 1998, *Curr. Opin. Nematol.* 5, 22). След бъбречна трансплантация при пациента се диагностицира остра миелогеннозна левкемия. Ретроспективният анализ на цитокини от периферна кръв показва повишени нива на GM-CSF и IFN гама. Тези повишени нива съвпадат с нарастване броя на белите кръвни тельца в периферната кръв (Burke, et al., 1995, *Leuk. Lymphoma* 19, 173). Развитието на инсулинзависим диабет (Туре 1) може да бъде свързано с акумулиране на Т-клетки, произвеждащи IFN гама в панкреасни островни клетки (Ablumunits, et al., 1998, *J. Autoimmun.* 11, 73). Заедно с TNF, IL-2 и IL-6 IFN гама води до активиране на повечето периферни Т-клетки преди развитието на лезия в централната нервна система при болести като множествена склероза (MS) и свързана със СПИН деменция (Martino et al., 1998, *Ann. Neurol.* 43, 340). Атеросклеротичната лезия води до артериална болест, която може да предизвика сърдечен или мозъчен инфаркт.

В тези лезии присъстват множество активирани имунни клетки и това са предимно Т-клетки и макрофаги. Такива клетки произвеждат голямо количество проинфламаторни цитокини като TNF, IL-1 и IFN гама. Счита се, че тези цитокини участват в подтикваване на апоптозата или програмираната клетъчна смърт на забикалящите съдови гладкомускулни клетки, което води до атеросклеротични лезии (Geng, 1997, *Heart Vessels Suppl.* 12, 76). Алергични индивиди след заразяване с *Vesputa venom* произвеждат mRNA, специфична за IFN гама (Bona, et al., 1991, *Clin. Exp. Immunol.* 109, 342). Оказва

се, че експресията на редица цитокини, в това число IFN гама се увеличава след забавен тип свръхчувствителна реакция, което говори за роля на IFN гама в алергичните дерматити (Szepietowski, et al., 1997, *Br. J. Dermatol.* 137, 195). При случаи на фатална церебрална малария се правят хистопатологични и имунохистологични изследвания. Наблюдават се показания за повишен IFN гама наред с други цитокини, което говори за ролята му при тези болести (Udomsangpetch et al., 1997, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 57, 501). Установена е важноста на свободните радикалови видове в патогенезата на редица инфекциозни болести. Ходът на азотноокисния синтез се активира в отговор на инфекция от някои вируси чрез индуциране на проинфламаторните цитокини като IFN гама (Akaïke, et al., 1998, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 217, 64). Пациенти, заразени хронично с вируса на хепатит В (HBV) могат да развият цироза и хепатоцелуларен карцином. Експресията на вирусния ген и репликацията му в мишки, заразени с вируса на хепатит В могат да бъдат супресирани по пост-транскрипционен механизъм, опосредстван от IFN гама, TNF и IL-2 (Chisari, et al., 1995, *Springer Semin. Immunopathol.* 17, 261). IFN гама може да инхибира селективно цитокин, предизвикващ костна резорбция. Изглежда, че това става с посредничеството на азотния окис (NO), който е важна регулаторна молекула при костното премоделиране. NO може да участва като медиатор на костната болест при болести като ревматоиден артрит, остеолиза във връзка с тумор и остеопороза след менопауза (Evans, et al., 1996, *J. Bone Miner. Res.* 11, 300). Изследвания с мишки с генен дефицит показват, че зависимото от IL-12 произвеждане на IFN гама е критично за контролирането на ранното развитие на паразити. Въпреки че този процес не зависи от азотния окис, контролът на хронична инфекция изглежда, че зависи от NO (Alexander et al., 1997, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 352, 1355). NO е важен вазодилатор и съществуват убедителни доказателства за неговата роля при сърдечносъдовия удар (Kilbourn, et al., 1997, *Dis. Mon.* 43, 277). IFN гама е необходим за развитието на хронично чревно възпаление при болести като болест на Crohn и възпалителна болест на червата (IBD) навярно с посредничеството на CD4+ лимфоцити, вероятно от TH1 фенотип (Sartor

1996, Aliment. Pharmacol. Ther. 10 Suppl. 2, 43). Повишеното ниво на серумен IgE се свързва с редица алергични болести като бронхиална астма и алергичен дерматит. Нивото на IFN гама е в обратна връзка със серумния IgE, което говори за роля на IFN гама при алергични пациенти (Teramoto et al, 1998, Clin. Exp. Allergy. 28, 74).

Съединения, които модулират освобождаването на един или повече от споменатите по-горе цитокини, могат да бъдат полезни при лечението на болести, свързани с освобождаването на тези цитокини. Например WO 1998/052558 разкрива хетероарилурейни съединения, които са показани като полезни при лечението на опосредствани от цитокини болести. WO 1999/023091 разкрива друг клас уреинни съединения, полезни като противовъзпалителни средства.

US 5,162,360 разкрива N-заместени арил-N'-хетероциклени заместени уреинни съединения, които са описани като полезни при лечението на хиперхолестеролемия и атеросклероза.

Цитираната по-горе литература потвърждава принципа, че инхибирането на произвеждането на цитокини ще бъде от полза при лечението на различни болестни състояния. Някои протеинови терапевтици са в късния етап на разработката им или са одобрени за използване при определени болести. Протеиновите терапевтици са със скъпо струващо производство и имат проблеми с бионаличността и стабилността. Следователно съществува необходимост от нови нискомолекулни инхибитори на произвеждането на цитокин с подобрена ефикасност, фармакокинетика и безвредност.

#### Техническа същност на изобретението

Във връзка с цитираните по-горе източници е явна необходимостта от съединения, които инхибират произвеждането на цитокини с цел лечение на редица болестни състояния.

Следователно, цел на изобретението е да осигури нови съединения, които инхибират освобождаването на възпалителни цитокини като интерлевкин-1 и тумор некрозис фактор.

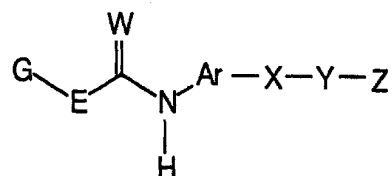
Цел на изобретението е да осигури прилагането на новите съединения за лечение на болести и патологични състояния, включващи възпаление, такова като хронична възпалителна болест.

Друга цел на изобретението е да осигури

методи за получаване на споменатите по-горе нови съединения.

#### Подробно описание на изобретението

Изобретението се отнася до съединения с формула I



в която:

G е фенил, пиридинил, 5-индолил, 3-оксо-3,4-дихидро-2H-бензо-[1,4]оксазин-8-ил, бензооксалоллил, 2,3-дихидробензооксазол-7-ил, 2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил или 2-нафтил, където G е евентуално заместен с един или повече R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> или R<sub>3</sub>;

E е NH;

W е O;

Ar е 1-нафтил;

X е имидазолил, пиридинил, пиримидинил или пиазинил;

Y е връзка, -CH<sub>2</sub>(CN)CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-, -NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- или -NH-;

Z е морфолин-4-ил, тетраhydroфуранил, диоксолан-2-ил, пиридинил, 2-окса-5-аза-бицикло[2.2.1]-хепт-5-ил, метоксифенилпиперазинил, хидрокси, метил, N,N-диметоксиетил-амино, ацетиламино, метилсулфонил или цианоетил;

всеки R<sub>1</sub> е независимо трет.-бутил, втор.-бутил, трет.-амил, фенил, тетраhydroпиран-2-илоксипропинил, хидроксипропинил, трихалометил, 2,2-диетилпропионил или циклохексанил;

R<sub>2</sub> е хлоро, нитро, amino, нитрил, метилсулфониламино, диацетиламино, фенилсулфониламино, N,N-ди(метилсулфонил)-амино, метилсулфонил или трихалометилсулфонил;

R<sub>3</sub> е независимо метил, C<sub>1-3</sub> алкокси, метоксиметил, хидроксипропил, диметиламино, C<sub>1-4</sub> алкиламино, NH<sub>2</sub>C(O)метокси, ацетил, пиролидинил, имидазолил, пиазолил, морфолино или морфолинокарбонил.

Съгласно друго изпълнение, изобретението се отнася до съединения с формула (I), както са описани непосредствено по-горе и в които X е пиридинил.

Съгласно следващо изпълнение, изобретението се отнася до съединения с формула (I),

както са описани непосредствено по-горе и в които:

пиридинилът е прикачен към Ar на трета позиция от пиридинила.

Следващите съединения са представителни съединения с формула (I):

1-(2-трет.-бутил-5-метил-пиридин-4-ил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;

1-(3-трет.-бутил-фенил)-3-[4-(6-морфо-лин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;

1-(4-метил-бифенил-3-ил)-3-[4-(6-морфо-лин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;

1-(4-трет.-бутил-бифенил-2-ил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;

1-(5-изопропил-2-метил-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;

1-(5-втор.-бутил-2-метокси-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;

1-(5-трет.-бутил-2-метоксиметил-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;

1-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;

1-(5-трет.-бутил-2-метил-фенил)-3-(4-{6-[(3-метокси-пропил)-метил-амино]-пиридин-3-ил}-нафта-лен-1-ил)-уреа;

1-(5-трет.-бутил-2-метил-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;

1-(5-трет.-бутил-2-метил-пиридин-3-ил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;

1-[5-(1,1-диметил-пропил)-2-метокси-фе-нил]-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;

1-[5-трет.-бутил-2-(2-метил-пиримидин-5-ил)-фенил]-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пири-дин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;

1-[5-трет.-бутил-2-(3-хидрокси-пропил)-фенил]-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;

1-[5-трет.-бутил-2-(морфолин-4-карбо-нил)-фенил]-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пири-дин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;

N-(5-трет.-бутил-2-метокси-3-{3-[4-(6-

морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреидо}-фенил)-ацетамид;

1-(3-метил-нафта-лен-2-ил)-3-[4-(6-мор-фолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;

N-(5-трет.-бутил-2-метокси-3-{3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреидо}-фенил)-ацетамид;

1-[5-трет.-бутил-3-(2,3-дихидрокси-про-пил)-2-хидрокси-фенил]-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;

1-(2,3-диметил-1H-индол-5-ил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;

1-[5-трет.-бутил-2-метил-3-[3-(тетрахидро-пиран-2-илокси)-проп-1-инил]-фенил]-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;

1-(2-метокси-5-трифлуорометил-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-ил-метил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;

1-[5-(2,2-диметил-пропионил)-2-метил-фенил]-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;

1-[5-трет.-бутил-3-(3-хидрокси-проп-1-инил)-2-метил-фенил]-3-[4-(6-морфолин-4-ил-метил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;

1-[5-трет.-бутил-2-(3-хидрокси-проп-1-инил)-фенил]-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пи-ридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;

1-[5-трет.-бутил-3-(2,2-диметил-[1,3]диок-солан-4-илметил)-2-метокси-фенил]-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;

1-[5-трет.-бутил-3-(2,3-дихидрокси-про-пил)-2-метокси-фенил]-3-[4-(6-морфолин-4-ил-метил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;

1-(5-трет.-бутокси-2-метокси-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;

1-[5-(1-циано-циклопропил)-2-метокси-фенил]-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;

1-[5-трет.-бутил-3-(2-диетиламино-етил)-2-метокси-фенил]-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;

1-(5-трет.-бутокси-2-метокси-фенил)-3-[4-(6-[1,3]диоксолан-2-ил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;

1-(5-трет.-бутил-2-пиролдин-1-ил-

- фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;
- 1-(5-трет.-бутил-2-диметиламино-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;
- 1-(5-трет.-бутил-2-пропокси-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;
- 1-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-3-[4-(6-хидроксиметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;
- 1-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-3-[4-(6-(2,6-диметил-морфолин-4-илметил)-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;
- 1-(5-циклохексил-2-метокси-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;
- 1-(2,4-диметокси-5-трифлуорометил-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;
- 1-(5-трет.-бутил-2-метокси-3-нитро-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;
- 1-(3-амино-5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-3-[4-(6-метил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;
- N-ацетил-N-(5-трет.-бутил-2-метокси-3-[3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреидо]-фенил)-ацетамид;
- 1-(6-трет.-бутил-4-метил-3-оксо-3,4-дихидро-2H-бензо[1,4]оксазин-8-ил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;
- 1-(5-трет.-бутил-2-етокси-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;
- 1-(5-трет.-бутил-2-изопропокси-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;
- 1-(5-трет.-бутил-2-имидазол-1-ил-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;
- 1-(5-трет.-бутил-3-етиламино-2-метокси-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;
- N-(5-трет.-бутил-2-метокси-3-[3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреидо]-фенил)-бис(метансульфон)-амид;
- 1-[5-трет.-бутил-2-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)-фенил]-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;
- 1-(2-метансульфинил-5-трифлуорометил-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;
- 1-[4-(6-{[бис-(2-метокси-етил)-амино]-метил}-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-3-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-уреа;
- N-[1-(5-{4-[3-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-уреидо]-нафтаден-1-ил}-пиридин-2-илметил)-пирролидин-3-ил]-ацетамид;
- 1-(1-ацетил-3,3-диметил-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;
- N-(5-трет.-бутил-2-метокси-3-[3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреидо]-фенил)-пропионамид;
- 1-(5-трет.-бутил-2-метил-бензоксазол-7-ил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;
- 1-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-3-(3-трифлуорометансульфонил-фенил)-уреа;
- N-(5-трет.-бутил-2-метокси-3-[3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреидо]-фенил)-изобутирамид;
- 2-(4-трет.-бутил-2-{3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреидо}-фенокси)-ацетамид;
- 1-(5-трет.-бутил-2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-7-ил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;
- 1-(5-трет.-бутил-3-циано-2-метокси-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;
- 1-(5-трет.-бутил-бензоксазол-7-ил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;
- N-(5-трет.-бутил-2-метокси-3-[3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреидо]-фенил)-бензенсульфонамид;
- етансульфонова киселина (5-трет.-бутил-2-метокси-3-[3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреидо]-фенил)-амид;
- 1-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-3-[4-(2-морфолин-4-илметил-пиримидин-5-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;
- 1-(5-трет.-бутил-2-метилсульфанил-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;
- 1-(5-трет.-бутил-2-метокси-пиридин-3-ил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-

ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

2,2,2-трифлуороетансулфонова киселина (5-трет.-бутил-2-метокси-3-{3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреидо}-фенил)-амид;

N-(5-{4-[3-(5-трет.-бутил-2-метил-фенил)-уреидо]-нафтаден-1-ил}-пиразин-2-ил)-метансулфонамид;

1-[4-(6-{[бис-(2-циано-етил)-амино]-метил}-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-3-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-уреа;

N-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-3-{4-[6-(4-метил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-нафтаден-1-ил}-уреа;

1-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-3-[4-(6-тиоморфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-3-{4-[6-(2,6-диметил-пиперидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-нафтаден-1-ил}-уреа;

1-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-3-{4-[6-(1-оксо-тетрахидропиран-4-иламино)-пиридин-3-ил]-нафтаден-1-ил}-уреа;

1-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-3-{4-[6-(тетрахидропиран-4-иламино)-пиридин-3-ил]-нафтаден-1-ил}-уреа;

1-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-3-[4-(6-{[(2-циано-етил)-(тетрахидро-фуран-2-илметил)-амино]-метил}-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-3-{4-[6-(2-метоксиметил-морфолин-4-илметил)-пиридин-3-ил]-нафтаден-1-ил}-уреа;

1-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-3-{4-[6-(2-метил-3-оксо-пиперазин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-нафтаден-1-ил}-уреа;

1-(5-{4-[3-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-уреидо]-нафтаден-1-ил}-пиридин-2-илметил)-пиперидин-3-карбоксилна киселина амид;

1-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-3-{4-[6-(1-оксо-1,4-тиоморфолин-4-илметил)-пиридин-3-ил]-нафтаден-1-ил}-уреа;

1-(3,3-диметил-2-оксо-2,3-дихидро-1Н-индол-5-ил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-3-{4-[6-(3-оксо-пиперазин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-нафтаден-1-ил}-уреа;

1-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-3-{4-[6-(тетрахидро-фуран-3-иламино)-метил]-пиридин-3-ил}-нафтаден-1-ил)-уреа;

дин-3-ил]-нафтаден-1-ил)-уреа;

1-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-3-[4-(6-{[(2-циано-етил)-пиридин-3-илметил-амино]-метил}-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

5 1-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-3-{4-[6-(2-окса-5-аза-бицикло[2.2.1]хепт-5-илметил)-пиридин-3-ил]-нафтаден-1-ил}-уреа;

1-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-3-{4-[6-(2,6-диметил-морфолин-4-илметил)-пиридин-3-ил]-нафтаден-1-ил}-уреа;

10 1-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-3-(4-{6-[4-(3-метокси-фенил)-пиперазин-1-илметил]-пиридин-3-ил}-нафтаден-1-ил)-уреа;

1-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-3-{4-[6-(морфолин-4-карбонил)-пиридин-3-ил]-нафтаден-1-ил}-уреа;

15 1-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-3-[4-(5-морфолин-4-илметил-пиразин-2-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

20 1-(6-трет.-бутил-3-оксо-3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-ил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-(3-амино-5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

25 N-(5-{4-[3-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-уреидо]-нафтаден-1-ил}-пиридин-2-ил)-ацетамид;

N-(5-трет.-бутил-2-метокси-3-{3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреидо}-фенил)-N-метил-ацетамид;

N-(5-трет.-бутил-2-метокси-3-{3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреидо}-фенил)-2,2,2-трифлуороацетамид;

35 1-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-3-{4-[6-(пиридин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-нафтаден-1-ил}-уреа;

[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-карбаминава киселина 3-трет.-бутил-фенилестер;

N-(5-трет.-бутил-2-метокси-3-{3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреидо}-фенил)-метансулфонамид

и техните фармацевтично приемливи производни.

Всички съединения съгласно изобретението, съдържащи един или повече асиметрични въглеродни атоми, могат да се явят под формата на рацемати и рацемични смеси, единични енантиомери, диастереомерни смеси и отделни

диастереомери. Всички такива изомерни форми на съединенията са изрично включени в обхвата на изобретението. Всеки стереогенен въглерод може да бъде с R или S конфигурация или с комбинация от конфигурации.

Някои съединения с формула (I) могат да съществуват в една или повече тавтомерни форми. Изобретението включва всички такива тавтомери.

Всички термини, както са използвани в описанието, ако не е казано друго, трябва да се разбират с основното им значение, използвано в практиката. Например, "C<sub>1-4</sub> алкокси" е C<sub>1-4</sub> алкил с крайна кислородна група, например метокси, етокси, пропокси, пентокси и хексокси. Където съществува структурна възможност и ако не е указано друго, трябва да се разбира, че всички алкилови, алкенилови и алкинилови групи са разклонени или неразклонени. Другите по-специални дефиниции са, както следва:

Терминът "ароил", както е използван тук, означава "бензоил" или "нафтоил".

Терминът "карбоцикъл" трябва да се разбира като означаващ алифатен въглеродороден радикал, съдържащ от три до дванадесет въглеродни атома. Карбоцикълите включват въглеродородни пръстени, съдържащи от три до десет въглеродни атома. Тези карбоцикли могат да бъдат ароматни или неароматни пръстенни системи. Неароматните пръстенни системи могат да бъдат моно- или полиненаситени. Предпочитаните карбоцикли включват, но без да се ограничават до тях, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклохексил, циклохексенил, циклохептанил, циклохептенил, фенил, инданил, инденил, бензоциклобутанил, дихидронафтил, тетрахидронафтил, нафтил, декахидронафтил, бензоциклохептанил и бензоциклохептенил. Някои значения на циклоалкила като циклобутанил и циклобутил се използват взаимозаменяемо.

Терминът "хетероцикъл" се отнася до стабилен неароматен 4- до 8-членен (за предпочитане 5- или 6-членен) моноциклен или неароматен 8- до 11-членен бициклен хетероциклен радикал, който може да бъде наситен или ненаситен. Всеки хетероцикъл се състои от въглеродни атоми и един или повече, за предпочитане от 1 до 4 хетероатома, избрани от азот, кислород и сяра. Хетероцикълът може да бъде свързан посредством всеки атом на цикъла, което води

до образуване на стабилна структура. Ако не е указано друго, хетероцикълите включват, но без да се ограничават до изброените, например оксетанил, пиролидинил, тетрахидрофуранил, тетрахидрогиофенил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тетрахидропиранил, диоксанил, тетраметиленсулфонил, тетраметиленсулфоксидил, оксазолинил, тиазолинил, имидазолинил, тетрахидропиридинил, хомопиперидинил, пиролинил, тетрахидропиримидинил, декахидрохинолинил, декахидроизохинолинил, тиоморфолинил, тиазолидинил, дихидрооксазинил, дихидропиранил, оксоланил, хепталенил, тиоксанил, дитианил или 2-окса- или 2-тиа-5-аза-бицикло[2.2.1]хептанил.

Терминът "хетероарил" трябва да се разбира като означаващ ароматен 5- до 8-членен моноциклен или 8- до 11-членен бициклен пръстен, съдържащ 1 до 4 хетероатома като N, O и S. Ако не е указано друго, такива хетероарили включват пиридинил, пиридонил, хинолинил, дихидрохинолинил, тетрахидрохиноил, изохинолинил, тетрахидроизохиноил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, бензимидазолил, бензтиазолил, бензоксазолил, бензофуранил, бензотиофенил, бензпиразолил, дихидробензофуранил, дихидробензотиофенил, бензооксазолонил, бензо[1,4]оксазин-3-онил, бензодиоксолил, бензо[1,3]диоксол-2-онил, тетрахидробензопиранил, индолил, индолинил, индолонил, индолинонил, фталимидил.

Терминът "хетероатом", както е използван тук, трябва да се разбира като означаващ атоми, различни от въглерод, като O, N, S и P.

Терминът "арил", както е използван тук, трябва да се разбира като означаващ ароматен карбоцикъл или хетероарил, както са дефинирани тук.

Значения, които са аналози на горните циклически групи, като арилокси или хетероарил-амин, трябва да се разбират като означаващи арил, хетероарил, хетероцикъл, както са дефинирани тук по-горе, свързани със съответната им група.

Както са използвани тук, "азот" и "сяра" включват всяка окислена форма на азот и сяра и кватернизиранията форма на всеки базичен азот.

Терминът "халоген", както е използван тук, трябва да се разбира като означаващ бром, хлор, флуор или йод.

Както е ясно за специалиста в тази област, като съединения съгласно изобретението се обсъждат само такива, които са “химически устойчиви”. Например, съединение, което има свободна валенция или карбанион, не се разглежда като съединение от изобретението.

Изобретението включва фармацевтично приемливи производни на съединения с формула (I). “Фармацевтично приемливо производно” се отнася до всяка фармацевтично приемлива сол или естер на съединение от изобретението или всяко друго съединение, което при прилагането му на пациент е в състояние да даде (директно или индиректно) съединение съгласно изобретението, негов фармакологично активен метаболит или фармакологично активен остатък. Фармакологично активен метаболит трябва да се разбира като означаващ всяко съединение от изобретението, годно да бъде метаболизирано по ензимен или химичен път. Тук се включват, например хидроксилирани или окислени производни на съединения с формула (I).

Фармацевтично приемливите соли на съединенията съгласно изобретението включват тези, получени от фармацевтично приемливи неорганични и органични киселини и бази. Примерите за подходящи киселини включват солна, бромоводородна, сярна, азотна, перхлорна, фумарова, малеинова, фосфорна, гликолова, млечна, салицилова, янтарна, толуен-р-сулфонова, винена, оцетна, лимонена, метансулфонова, мравчена, бензоена, маленова, нафтаден-2-сулфонова и бензенсулфонова киселина. Други киселини, като оксаловата, макар сами по себе си да не са фармацевтично приемливи, могат да бъдат използвани при получаването на соли, приложими като междинни съединения при получаване на съединенията съгласно изобретението и техните фармацевтично приемливи киселинно присъединителни соли. Солите, получени от подходящи бази, включват соли на алкални метали (например, натриеви), соли на алкалоземни метали (например, магнезиеви), амониеви и  $N-(C_1-C_4 \text{ алкил})_4^+$  соли.

Освен това, съединенията съгласно изобретението включват пролекарства на съединения с формула (I). Пролекарствата включват тези съединения, които посредством прости химични превръщания се модифицират до получаване на съединения съгласно изобретението. Простите

химични превръщания включват хидролиза, окисление и редукция. По-точно, когато пролекарство съгласно изобретението се приложи на пациент, то може да се превърне в съединение съгласно изобретението и с това да даде желанния фармакологичен ефект.

#### Методи на приложение

Съгласно изобретението се предлагат методи за употреба на съединенията с формула (I). Съединенията съгласно изобретението блокират ефективно произвеждането на инфламаторни цитокини от клетките. Инхибирането на производството на цитокини е атрактивно средство за превенция и лечение на редица смущения, свързани с произвеждането на излишък от цитокини, например болести и патологични състояния, включващи възпаление. По този начин съединенията съгласно изобретението са полезни за лечение на такива състояния. Последните обхващат хронични възпалителни болести, включващи, но без да се ограничават до тях, остеоартрит, множествена склероза, синдром на Гилен-Баре, болест на Крон, язвен колит, псориазис, хомологична (вторична) болест, системен лупус еритематозис и инсулинзависим захарен диабет. Съединенията съгласно изобретението могат да бъдат използвани и за лечение на други смущения, свързани с активността от повишените нива на проинфламаторните цитокини като отговори на различни инфекциозни агенти и редица болести на автоимунната система, като ревматоиден артрит, синдром на токсичен шок, диабет и възпалителни заболявания на червата, които не се отнасят към изброените по-горе и са коментирани в раздела “Предшестващо състояние на техниката”.

Освен това, след като съединенията съгласно изобретението са инхибитори на произвеждането на цитокини, се очаква те да блокират експресията на индуцирана циклооксигеназа (COX-2). Оказва се, че експресията на COX-2 нараства от цитокини и се предполага, че формата на циклооксигеназата е отговорна за възпалението (M.K. O'Banion et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1992, 89, 4888). В съответствие с това се очаква настоящите нови съединения да показват ефикасност срещу смущенията, лекувани понастоящем с COX инхибитори, като групата на нестероидните противовъзпалителни лекарства (NSAID). Тези смущения включват ос-

тра и хронична болка, както и симптоми на възпаление и сърдечносъдови болести.

Както се коментира в частта "Предшестващо състояние на техниката", IL-8 играе роля в притока на неутрофили в местата на възпаление или наранявания. Следователно, съгласно друг аспект на изобретението, съединенията съгласно изобретението могат да бъдат полезни за лечение на болести, медиранни предимно от неутрофили, например удар и инфаркт на миокарда - самостоятелно или след тромболитична терапия, термотравми, възрастов респираторен дистрес-синдром (ARDS), вторично полиорганово увреждане вследствие на травма, остър гломерулонефрит, дерматит с остри възпалителни компоненти, остър гноен менингит или други смущения на централната нервна система, синдроми, свързани с хемодиализа, левкофереза, гранулоцитна трансфузия и некрозиращ ентероколит.

За терапевтичната им употреба съединенията съгласно изобретението могат да бъдат прилагани в конвенционална дозирана форма по общоприетите начини. Начините на прилагане включват, но без да се ограничават до тях, венозно, мускулно, подкожно, синовиално, чрез инфузия, сублингвално, трансдермално, орално, локално приложение или чрез инхалация. Предпочитаните начини на прилагане са оралният и венозният.

Съединенията съгласно изобретението могат да бъдат прилагани самостоятелно или в комбинация с адюванти, които повишават стабилността на инхибиторите, улесняват приемането на съдържащите ги фармацевтични състави съгласно някои изпълнения, осигуряват подобро разтваряне или диспергиране, увеличават инхибиторната активност, осигуряват помощна терапия и др., включвайки други активни съставки. Подходящо е при такава комбинирана терапия да се използват ниски дози от традиционните терапевтици, като по този начин се избягва възможността от токсичност и неблагоприятни странични ефекти, които се появяват когато такива средства се използват като единствена терапия. Съединенията съгласно изобретението могат да бъдат физически смесени с традиционните терапевтици или други адюванти в единични фармацевтични състави. Уместно е, съединенията след това да бъдат прилагани заедно в единична дози-

рана форма. В някои изпълнения, фармацевтичните състави, включващи такива комбинации от съединения, съдържат най-малко около 5% тегл., по-предпочетено най-малко около 20% тегл. от съединения с формула (I) или комбинации от такива съединения. Оптималният процент тегл. за съединенията с формула (I) може да варира, и е по преценка на специалиста в тази област. Алтернативно, съединенията могат да бъдат прилагани и поотделно (или на серии, или успоредно). Отделното дозиране дава възможност за по-голяма гъвкавост при дозирането.

Както се споменава по-горе, дозираните форми на съединенията съгласно изобретението включват фармацевтично приемливи носители и адюванти, известни на специалиста в тази област. Тези носители и адюванти включват, например йонообменни смоли, двуалуминиев триоксид, алуминиев стеарат, лецитин, серумни протеини, буферни вещества, вода, соли или електролити и вещества на базата на целулозата. Предпочитаните дозирани форми включват таблетки, капсули, овални таблетки, течности, разтвори, суспензии, емулсии, лозенги, сиропи, разтворими прахове, гранули, супозитории и трансдермални плаки. Известни са методи за получаване на такива дозирани форми (виж, например H. C. Ansel and N. G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5-th ed., Lea and Febiger (1990)). Нивата и изискванията при дозирането са известни в тази област и могат да бъдат избрани за конкретния пациент от специалист в областта с ординерна практика с помощта на известните методи. В някои изпълнения дозираните количества са в интервала от около 10 до 100 mg доза за пациент с тегло 70 kg. Въпреки че еднократно дневно дозиране може да бъде достатъчно, могат да се дават до 5 дози дневно. При оралното дозиране може да се изискват до 2000 mg дневно. За специалиста е ясно, че може да бъдат необходими по-ниски или по-високи дози, в зависимост от определени фактори. Например, една конкретна дозировка и режимът на лечение зависят от фактори като общия здравен статус на пациента, остротата и развитието на смущението у пациента или предразположението към него и от преценката на лекуващия лекар.

За да бъде по-добре разбрано изобретението са представени следващите примери. Те

имат предназначение да илюстрират предпочитаните изпълнения на изобретението и не предвиждат ограничаване на обхвата му по какъвто и да е било начин.

Следващите примери са представителни и както може да прецени специалистът в тази област определени реагенти и условия при необходимост могат да бъдат модифицирани при отделните съединения. Използваните изходни съединения в дадените по-долу схеми са или търговски продукти, или могат да бъдат получени лес-

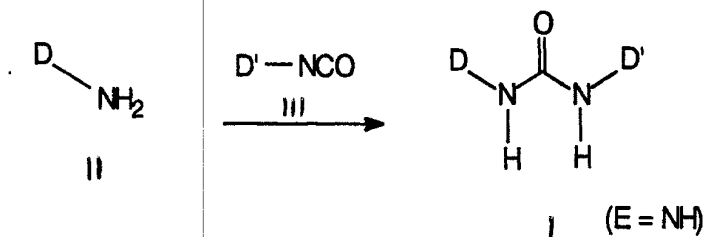
но от търговски продукти от специалист в тази област.

Общи методи за синтез

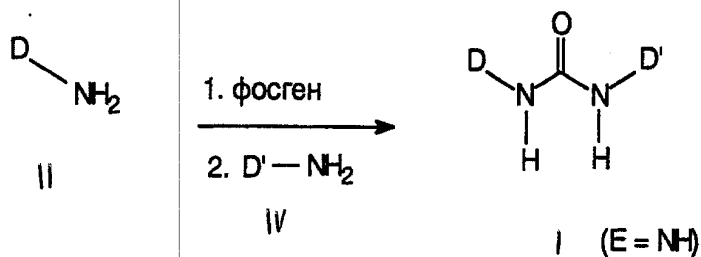
Съединенията съгласно изобретението могат да бъдат получени по метод А, В или С, както е показано на Схема I, като се предпочита метод С. Друга известна информация в тази връзка може да бъде получена от PCT/US1999/029165 и от US 60/124,148 и US 60/165,867. При позоваване на тези заявки се има предвид тук цялата заявка.

### Схема I

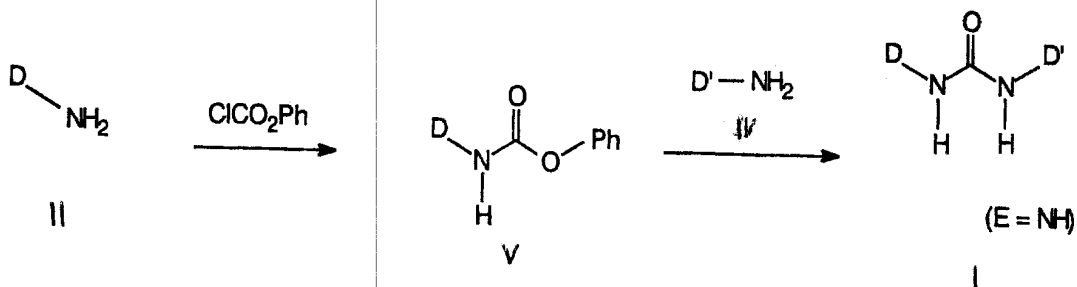
#### Метод А



#### Метод В



#### Метод С



В горните методи за съединенията с формула  $I \ D = G$ ; и  $D' = Ar-X-Y-Z$  (или негов прекурсор).

В метод А смес от амин с формула II и изоцианат с формула III се разтваря в непротонен безводен разтворител като тетраhydroфуран, етер, толуен, диоксан или етилацетат. Предпочитан разтворител е тетраhydroфуранът. Сместа се разбърква при температура от 0 до 45°C, за предпочитане при 25°C, в продължение на 2 до 24 h и летливите компоненти се отстраняват. Пречистването на остатъка посредством прекристализация в подходящ разтворител като етилацетат/хексани, етилацетат/метанол, тетраhydroфуран/петролев етер, етанол/вода или посредством хроматография върху силикагел с използване, например на хексани и етилацетат като елуенти, дава съединение с формула I ( $E = NH$ ).

В метод В, амин с формула II се разтваря в халогениран разтворител, като метиленхлорид, хлороформ или дихлороетан. Предпочитаният разтворител е метиленхлорид. Сместа се разрежда с воден разтвор на основа, като натриев бикарбонат или калиев карбонат, охлажда се на водна баня и се прибавя фосген. Сместа се разбърква енергично в продължение на 5 до 30 min, за предпочитане 10 min. Органичният слой се изсушава със средства като магнезиев сулфат или натриев сулфат и летливите компоненти се отстраняват, като се получава съответният изоцианат -  $D-N = C = O$ . Изоцианатът и аминът IV се смесват в непротонен безводен разтворител като тетраhydroфуран (ТХФ), етер, толуен, диоксан, метиленхлорид или етилацетат. Предпочитан разтворител е ТХФ. Сместа се разбърква при температура около 0°C до 45°C, за предпочитане при 25°C, в продължение на 2 до 24 h и летливите компоненти се отстраняват. Пречистването на остатъка посредством прекристализация или посредством хроматография върху силикагел, както по-горе, дава съединение с формула I ( $E = NH$ ).

Необходимият изоцианат може да се получи от карбоксилната киселина  $D-CO_2H$  посредством взаимодействие с хлороформиат, като етилхлороформиат, в присъствието на подходяща база, като триетиламин в подходящ разтворител, като ТХФ, при около 0°C. Полученият смесен анхидрид се третира с воден разтвор на натриев азид. Загриването на разтвора на получения ацилазид в подходящ разтворител, като толуен,

при около температурата на кипене води до курциусово разпадане, което дава изоцианата  $D-N = C = O$  in situ.

В метод С, амин с формула II се разтваря в подходящ разтворител, като халогениран разтворител, например метиленхлорид, хлороформ или дихлороетан. Предпочитан разтворител е метиленхлоридът. Може да се прибави подходяща база като триетиламин, последвана от фенилхлороформиат. Сместа се разбърква при около 0°C до 85°C, за предпочитане при температурата на кипене, в продължение на 2 до 24 h и летливите компоненти се отстраняват, като се получава карбаматът V. Карбаматът и амин IV се смесват в непротонен безводен разтворител като тетраhydroфуран (ТХФ), етер, толуен, диоксан, метиленхлорид или етилацетат. Предпочитаният разтворител е ТХФ. Сместа се разбърква при температура около 0°C до 110°C, за предпочитане при температурата на кипене, в продължение на 2 до 24 h и летливите компоненти се отстраняват. Пречистването на остатъка, както по-горе, дава съединение с формула I ( $E = NH$ ). Този метод може да бъде приложен и в обратен вариант, така че да се получи карбаматът от  $D'NH_2$  и този карбамат да се приведе във взаимодействие с амина  $D-NH_2$ . Пример 37 показва синтеза на съединение с формула I, в която E е -O-, а пример 38 показва синтеза на съединение с формула I, в която E е  $-CH_2-$ .

Методът, използван за получаване на амини с формула II, е в зависимост от желаната група D. Най-общо, междинните съединения с формула II могат да бъдат получени по методи, известни на специалиста в областта. Някои общи методи са показани на схемите по-долу. Съединенията  $D'-NCO$  или  $D'-NH_2$  от Схема I могат да бъдат търговски продукти или могат да бъдат получени по методи, известни на специалиста в тази област. Ако  $D'$  е прекурсор на  $Ar-X-Y-Z$ , желаното крайно съединение с формула I може да се получи по методи, известни на специалиста в тази област. Обяснителни примери са дадени по-долу в раздела "Примери за синтез".

Ариламинните и хетероариламинните междинни съединения II ( $G-NH_2$ ) за синтеза на съединения с формула III са или търговски продукти, или могат да се получат лесно по методи, известни на специалиста в тази област.

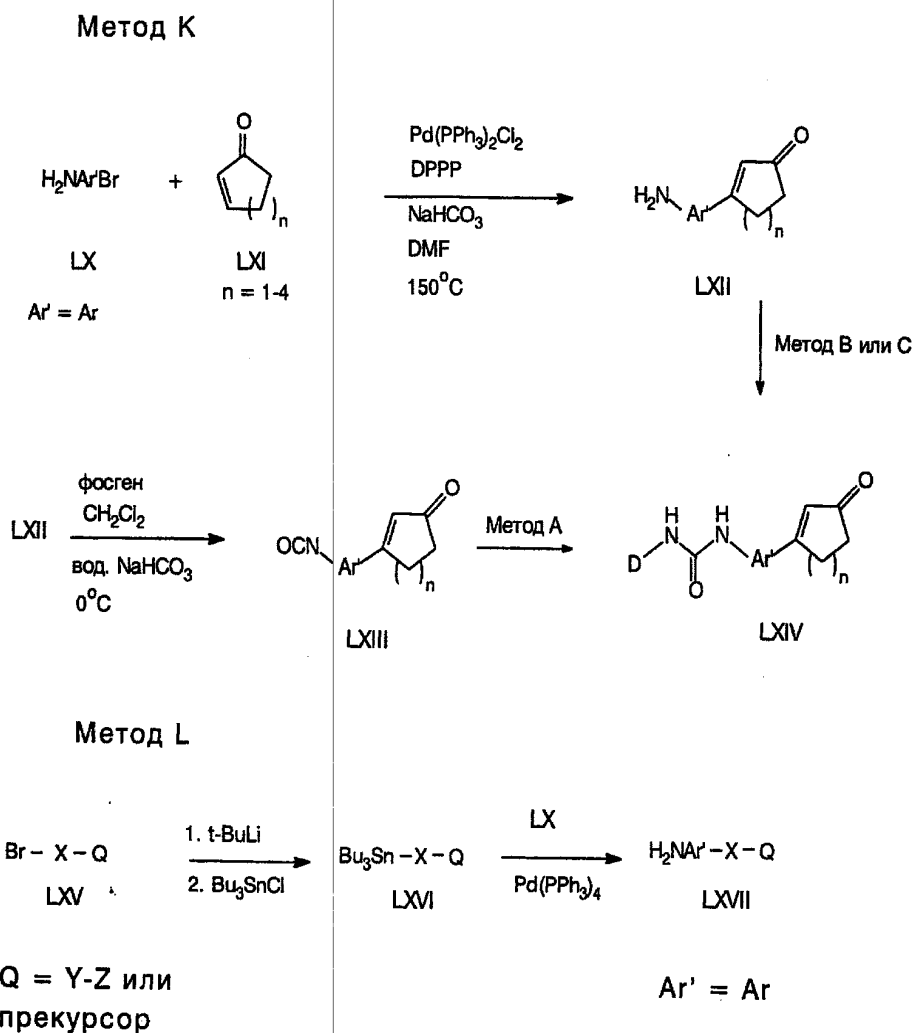
Например, желаните арилами́ни и хетероарила́мини могат да бъдат получени чрез нитриране и редукция на заместен арилов или хетероарилов пръстен. От друга страна, заместен арилестер може да бъде превърнат в ариламин, както е показано за заместения фуран на Схема I, по-горе и е описано в пример 17 по-долу. В частта с примерите за синтез са дадени няколко допълнителни синтеза на  $G-NH_2$ .

По-долу са описани методи, по които могат да бъдат получени междинните съединения III и IV (Схема I,  $D' = Ar-X-Y-Z$ ). При метод К (Схема XVI) бромоариламин LX, който е търговски продукт или може да бъде получен лесно от специалист в тази област, взаимодейства с циклоалкеноната LXI в присъствието на катализатор преходен метал, например каталитичен палладий(II), като бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид, в присъствието на бис(трифенилфосфин) хелат, като 1,2-бис(дифенилфосфино)-

етан (DPPE), 1,1'-бис(дифенилфосфино)фероцен (DPPF) и 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (DPPP), за предпочитане DPPP и база, за предпочитане натриев бикарбонат, в подходящ разтворител, за предпочитане диметилформамид, при температура около  $150^\circ C$ , като се получава LXII. LXII може да бъде използвано след това (като IV) в метод В (Схема I) или да бъде превърнато в изоцианат LXIII посредством взаимодействие с фосген или с равностоеен на него в присъствието на база, като натриев бикарбонат, в подходящ разтворител, като дихлорометан, при температура около  $0^\circ C$ , и използван като III при метод А.

Полученото съединение LXIV може да бъде модифицирано по-нататък по методи, известни на специалиста в тази област до получаване на желаните съединения, както е описано по-долу в примерите за синтез.

### Схема XVI



В метод L бромидът LXV взаимодейства със силна база, като трет.-бутиллитий, в подходящ разтворител, като ТХФ, с трибутилкалаен хлорид при температура от около  $-50^{\circ}\text{C}$  до  $-100^{\circ}\text{C}$ , за предпочитане при около  $-78^{\circ}\text{C}$ , до получаване на LXVI. LXVI след това се привежда във взаимодействие с LX в подходящ разтворител, като ТХФ или 1,4-диоксан, в присъствието на катализатор преходен метал, за предпочитане тетракис(трифенилфосфин)паладий(0), при температура от около  $50^{\circ}\text{C}$  до  $150^{\circ}\text{C}$ , за предпочитане при около  $100^{\circ}\text{C}$ , и в херметизиран съд, като се получава LXVII. Впоследствие LXVII може да бъде използвано (като IV) в метод В или С (Схема I) или превърнато в съответния изоцианат, както е описано за метод К и да бъде използвано (като III) в метод А.

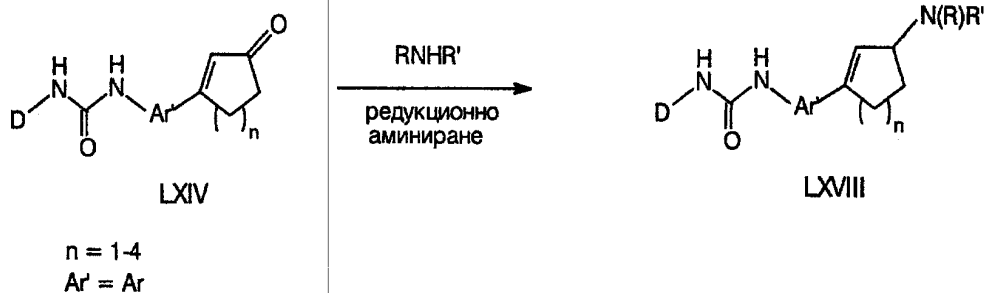
На схема XVII са показани методи, по които Y и Z могат да бъдат присъединени към X. Както е илюстрирано с метод М, ако се търси

продукт, в който Y съдържа аминен азот, свързан с X, може X, съдържащ кетон, да взаимодейства с Y-Z, съдържащ краен първичен или вторичен амин в условия на редукиционно аминирание. Например, кетонът LXIV се смесва с първичен или вторичен амин, в подходящ разтворител, като ТХФ. Прибавя се киселина, като оцетна киселина, последвана от подходящ редукиционен реактив, за предпочитане цианоборхидрид или натриев (триацетокси)борохидрид, като се получава желаното съединение LXVIII.

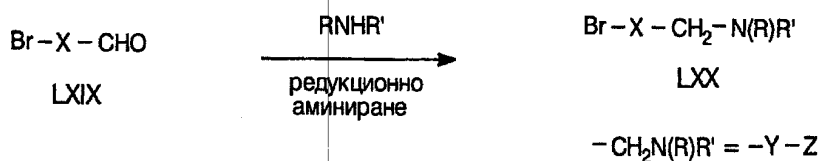
Метод N показва начин за получаване на метиленова група за Y и първичен или вторичен амин за Z. Група X, носеща алдехид и халоген, за предпочитане бром (LXIX), може да взаимодейства с първичен или вторичен амин в условия на редукиционно аминирание, както е описано за метод M, като се получава LXX. Това междинно съединение може след това да бъде използвано, както е описано за метод L.

## Схема XVII

### Метод M



### Метод N



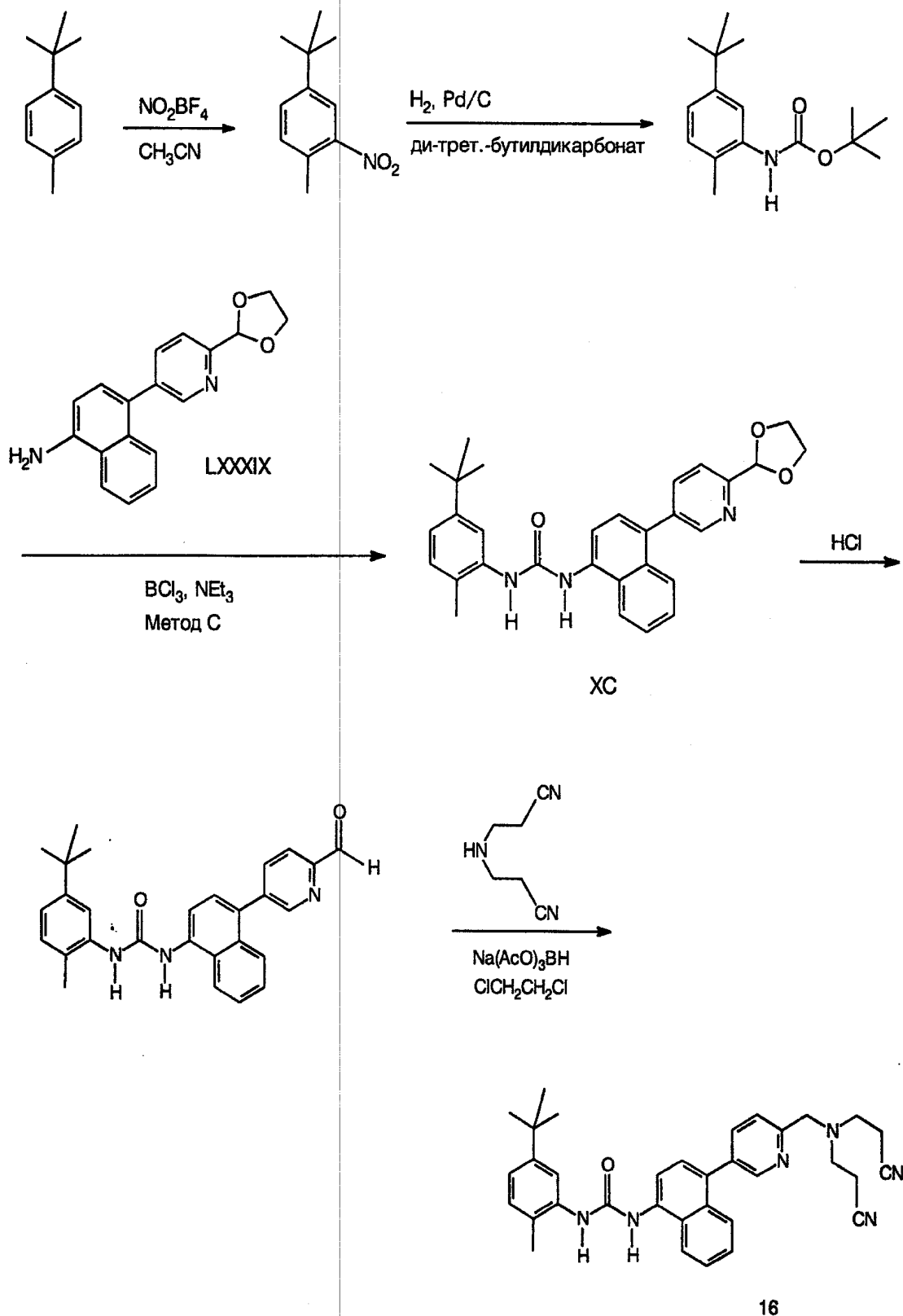
Както в описаните по-горе случаи синтезът на допълнителните междинни съединения, съответстващи на III, IV и V, може да бъде извършен по методи, подобни на описаните в литературата или известни на специалиста в тази област. Известен брой примери са дадени по-долу в раз-

дела "Примери за синтез".

Примери за синтез

Пример 1.

1-[4-(6-{[бис-(2-цианоетил)амино]метил}пиридин-3-ил)-нафтален-1-ил]-3-(5-трет-бутил-2-метилфенил)уреа:



Към разтвор на 4-трет-бутилпиридин (33.7 mmol) в ацетонитрил (150 ml) при 0°C се добавя тетрафлуороборат (40.5 mmol). След 30 min при стайна температура, реакцията се разрежда с вода (50 ml) и се екстрахира с етилацетат (3 x 30 ml). Събраните органични екстракти се промиват със солна луга и се сушат над магнезиев сулфат. След отстраняване на летливите във вакуум остава остатък; следва флашхроматография с използване на 10% метиленхлорид/петролев етер като елуент и се получава 4-трет-бутил-2-нитротолуен.

4-трет-бутил-2-нитротолуен (1.1 mmol) се разтваря в ди-метилформамид (ДМФ) (10 ml). Добавя се катализатор (10% Pd/C, 5 mg), след което се добавя и ди-трет-бутилдикарбонат (1.4 mmol). Системата се продухва с аргон, след което се подлага на въздействието на водород (1 ат.) в продължение на 12 h. Сместа се филтрува през слой от инфузорна пръст; филтратът се разрежда с вода и се екстрахира с етилацетат (3 x 10 ml). Събраните органични екстракти се промиват със солна луга и се сушат над магнезиев сулфат. След изпаряване на летливите се получава А/Вос-5-трет-бутил-2-метиланилин във вид на твърдо кристално вещество, 265 mg.

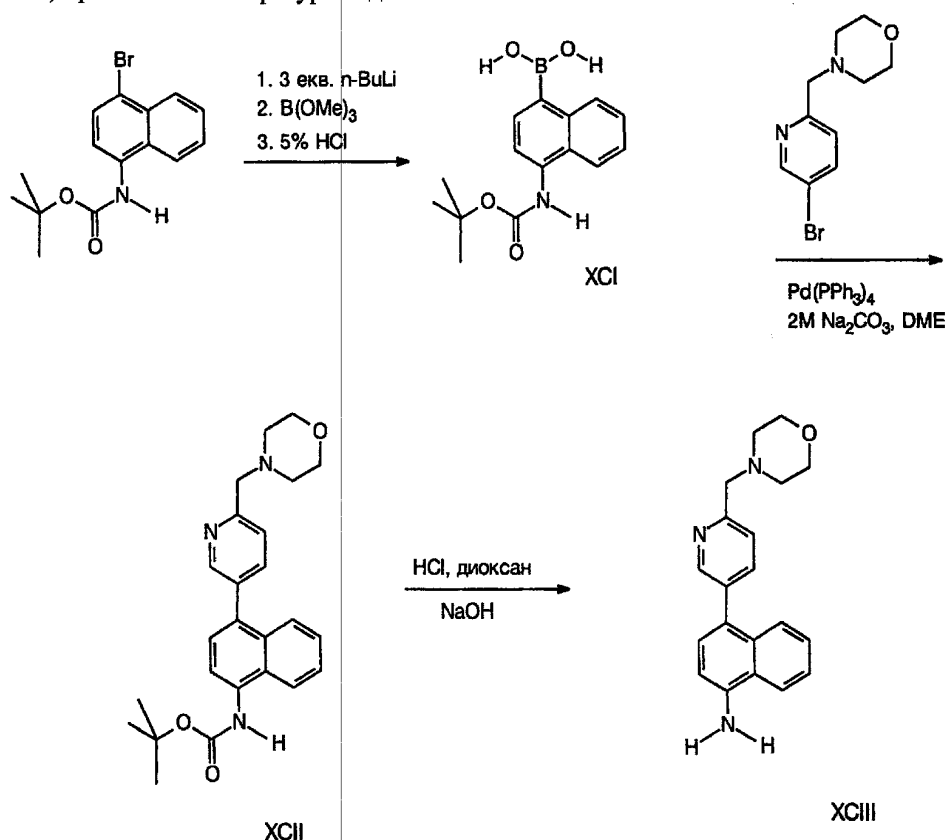
Към смес от N-Вос-5-трет-бутил-2-метиланилин (0.8 mmol) и триетиламин (0.22 mol) в бензен (10 ml) при стайна температура се добавя

през спринцовка борен трихлорид (0.4 mmol). Получената хетерогенна смес се разбърква при 80°C в продължение на 30 min. Топлинният източник се отстранява и се добавя аминафта-лен LXXXIX (0.7 mmol). Реакционната смес се разбърква при стайна температура 16 h. Реакционната смес се разрежда с вода и се екстрахира с етилацетат (3 x 10 ml). Събраните органични екстракти се промиват със солна луга и се сушат над магнезиев сулфат. След отстраняване на летливите във вакуум се получава остатък; флаш-хроматография с използване на 10% метанол/етилацетат като елуент дава 300 mg от желаната уреа ХС.

Тази уреа се поставя в киселинна среда, за да се отстрани ацетала, при което се открива алдехидната функционална група. Към този алдехид, в 1,2-дихлороетан се добавят 1.25 екв. бис(2-цианоетил)амин и след това се добавя натриев триацетоксиборохидрид (1.5 екв.). След колонна хроматография (5% метанол/етилацетат), се получава съединение 16, посочено в заглавието.

Пример 2.

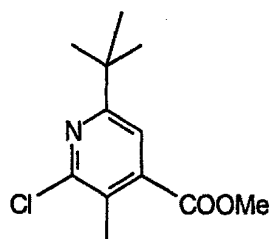
1-(6-трет-бутил-2-хлоро-3-метилпиридин-4-ил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтален-1-ил]уреа:



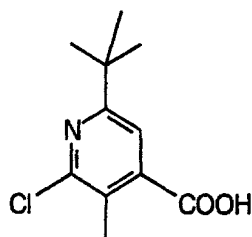
Към разтвор на N-Вос-1-амино-4-бромо нафтаген ((15.5 mmol) в безводен ТХФ (40 ml) се добавя при разбъркване и при  $-78^{\circ}\text{C}$  n-BuLi (47 mmol). Полученият жълто-зелен разтвор се разбърква в продължение на 2 h при  $-78^{\circ}\text{C}$ , след което се прехвърля при  $-42^{\circ}\text{C}$  към разтвор на триметилборат (5.64 g, 54.2 mmol) в безводен ТХФ (25 ml). Реакционната смес се оставя една нощ да се затопли до стайна температура, като банята се загрева. След разбъркване в продължение на 16 h се добавя 5% воден разтвор на HCl (25 ml) и сместа се разбърква 15 min. Водният слой се насища с натриев хлорид и слоевете се разделят. Водната фракция се екстрахира с диетилетер (3 x 60 ml), а смесените органични фази се екстрахират с 0.5 M натриев хидроксид (6 x 30 ml). Смесените алкални екстракти се подкиселяват до pH ~ 2 с 3 M HCl (~30 ml) и суспензията се екстрахира с диетилетер (3 x 100 ml). Смесените етерни екстракти се изсушават (магнезиев сулфат), филтруват се и разтворителят се отстранява, при което се получава борната киселина ХСІ, под формата на бежово твърдо вещество (2.3 g), което се използва без допълнително пречистване.

5-бромо-2-(морфолин-4-илметил)пиридин (0.70 mmol) и HCl (0.70 mmol) се разтварят в двуфазна смес от диметоксиетан (2 ml) и 2 M воден разтвор на натриев карбонат (1 ml). Реакционната смес се продухва със струя  $\text{N}_2$  в продължение на 15 min, прибавя се катализатор Pd и сместа се загрева в продължение на 16 h при  $85^{\circ}\text{C}$ . Реакционната смес се охлажда до стайна температура и се разделя между вода (10 ml) и етилацетат (75 mL). Слоевете се разделят и органичната фракция се промива с луга (20 ml), изсушава се (магнезиев сулфат), филтрува се и разтворителят се отстранява до получаването на кафяво твърдо вещество. Колонна хроматография дава продукта ХСІІ под формата на бежово твърдо вещество.

ХСІІ (0.50 mmol) се разтваря в 2 ml безводен диоксан и се прибавя HCl (2.5 mmol). Разтворът се разбърква 16 h при стайна температура. Към получената суспензия се прибавя диетилетер (5 ml) и сместа се охлажда до  $0^{\circ}\text{C}$ . Неутрализацията с воден разтвор на натриев хидроксид и филтруване дават 4-[6-(морфолин-4-илметил)пиридин-3-ил]-1-аминонафтаген (ХСІІІ) под формата на светлокафяво твърдо вещество (100 mg).



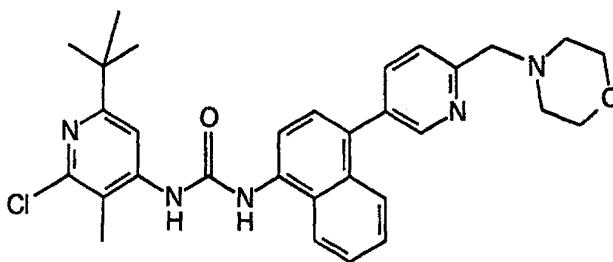
LiOH



## Метод В

- 1) етилхлороформиат
- 2) натриев азид
- 3) кипене

4) ХСІІІ



17

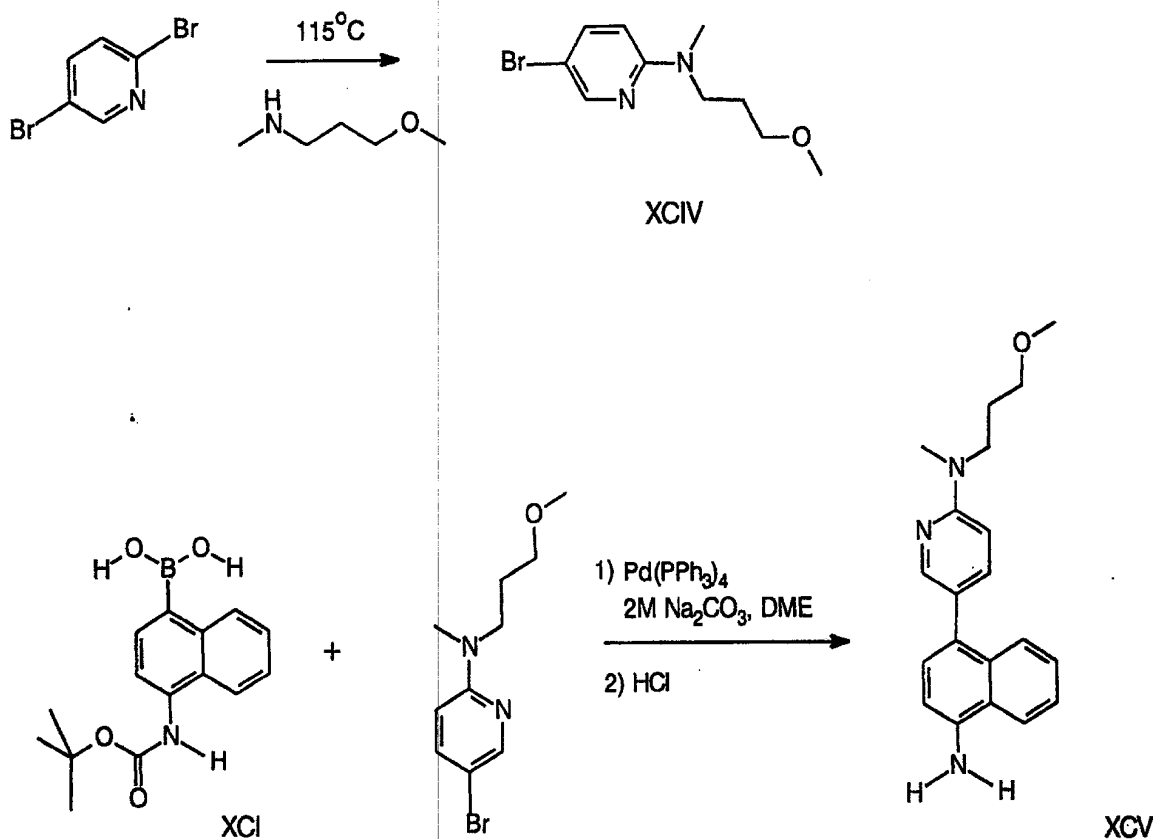
Смес от метилестер на 2-трет-бутил-6-хлоро-5-метилпиридин-4-карбоксилна киселина (2.27 g, 9.39 mmol) и LiOH монохидрат (2.36 g, 56.3 mmol) в метанол (30 ml) и вода (10 ml) се разбърква 24 h при стайна температура. След това, реакционната смес се концентрира и се пречиства посредством хроматография върху силикагел (елуент: 5% TFA в дихлорометан), като се получава съответната карбоксилна киселина (1.41 g, 66.3%).

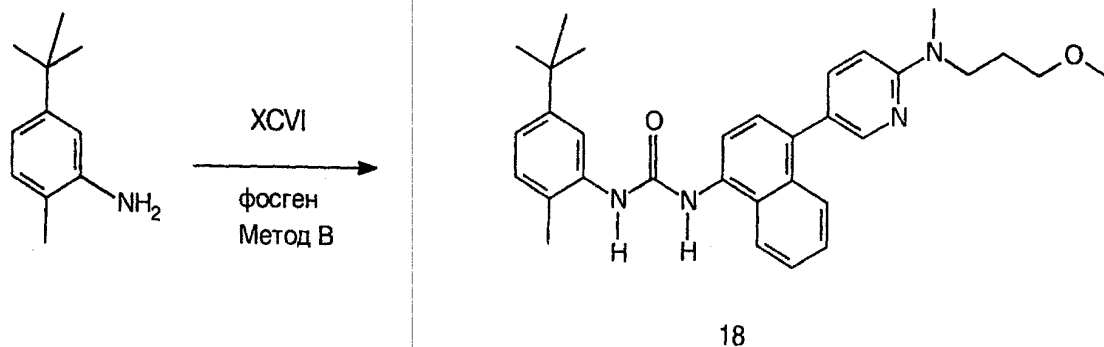
Към разтвор на горната карбоксилна киселина (0.54 g, 2.36 mmol) и триетиламин (0.66 ml, 4.75 mmol) в ТХФ (6 ml), при разбъркване и при температура  $-10^{\circ}\text{C}$  се накапва етилхлороформат (0.34 ml, 3.51 mmol). Получената смес се разбърква 1 h при  $0^{\circ}\text{C}$ . Прибавя се разтвор на натриев азид (0.40 g, 6.0 mmol) във вода (2 ml) и

разбъркването продължава още 1 h. Сместа се екстрахира с толуен. Органичната фаза се отделя, изсушава се с натриев сулфат и се концентрира до 15 ml. След това се загрява до кипене в продължение на 2 h, при което се получава *in situ* изоцианатът, преди да бъде прибавен разтвор на ХСІІІ (0.39 g, 1.23 mmol) в дихлорометан (5 ml). Реакционната смес се разбърква една нощ при стайна температура. След концентриране и хроматография върху силикагел (елуент: етилацетат) се получава съединение 17, посочено в заглавието (0.60 g, 89.9%).

Пример 3.

1-(5-трет-бутил-2-метилфенил)-3-(4-{6-[(3-метоксипропил)метиламино]пиридин-3-ил}нафтален-1-ил)уреа





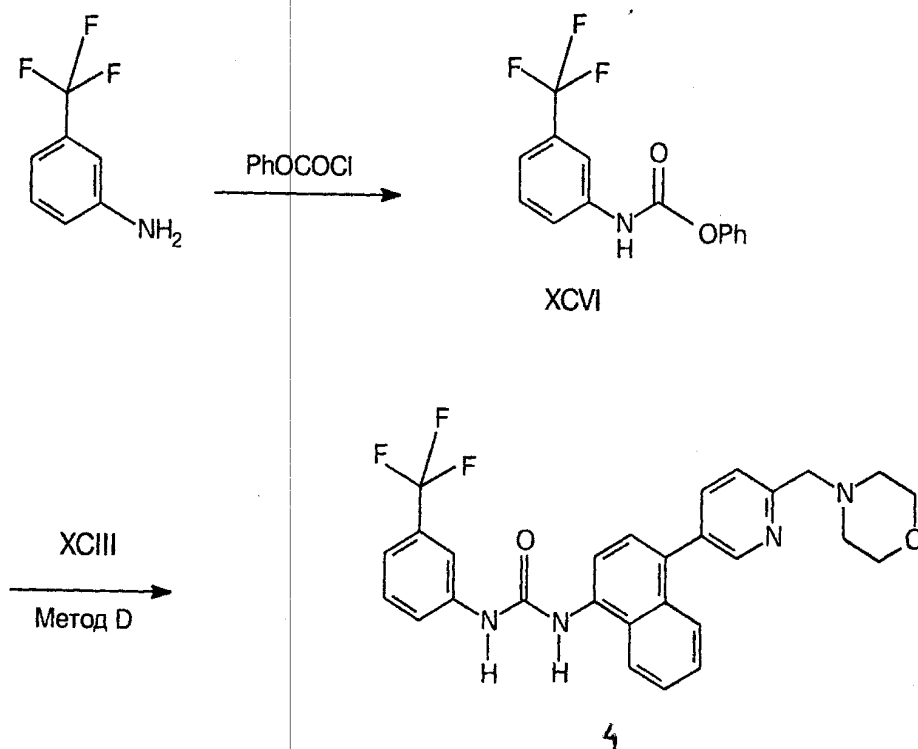
2,5-дибромопиридин (100 mg) се загрева в продължение на 48 h до 115°C в плътно затворена епруветка, в присъствието на 3-метоксипропил-1-метиламин (2 ml), при което се получава XCIV. Реакция на Сузуки между XCIV и XCI и отстраняване на трет.-бутилкарбамата (аналогично на процедурите в Пример 17) дават желанния нафтиламин XCV.

5-трет.-бутил-2-метиланилин (0.56 mmol) се разтваря в дихлорометан (20 ml). Прибавя се равен обем наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и двуфазният разтвор се охлажда до 0°C. По време на прибавянето на фосген (1.93 M в толуен, 0.80 ml) разбъркването се спира. Непосредствено след това, разбъркването на реакци-

онната смес се възобновява за 15 min при 0°C. Слоевете се разделят, органичните се сушат над твърд магнезиев сулфат и се концентрират до приблизително 5 ml разтвор. Добавя се желанният нафтиламин (XCVI, 0.47 mmol) в 5 ml дихлорометан. Реакционната смес се разбърква при стайна температура 16 h. След флаш-хроматография, с използване на 7% метанол/етилацетат като елуент, следвана от разпрашаване с етер, се получава съединението 3, посочено в заглавието.

Пример 4.

1-[4-(6-морфолин-4-илметилпиридин-3-ил)нафтален-1-ил]-3-(3-трифлуорометилфенил)-уреа



Разбъркван разтвор на 3-трифлуорометиланилин (4.7 mmol) в сух тетраhydroфуран (ТХФ) (30 ml) се обработва при 0°C с фенолхлороформат (4.8 mmol). След 2 h, реакционната смес се охлажда бързо с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и се екстрахира с етилацетат. Събраните органични слоеве се промиват с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и солна луга и се сушат над твърд магнезиев сулфат. След концентриране се получава карбамагът ХСVI (97%). Смес от ХСIII (Пример 2) (0.06 mmol) и гореспоменатия карбамаг (0.05 mmol) се нагрява в продължение на два дни в плътно затворена епруветка. Реакционната смес се охлажда до

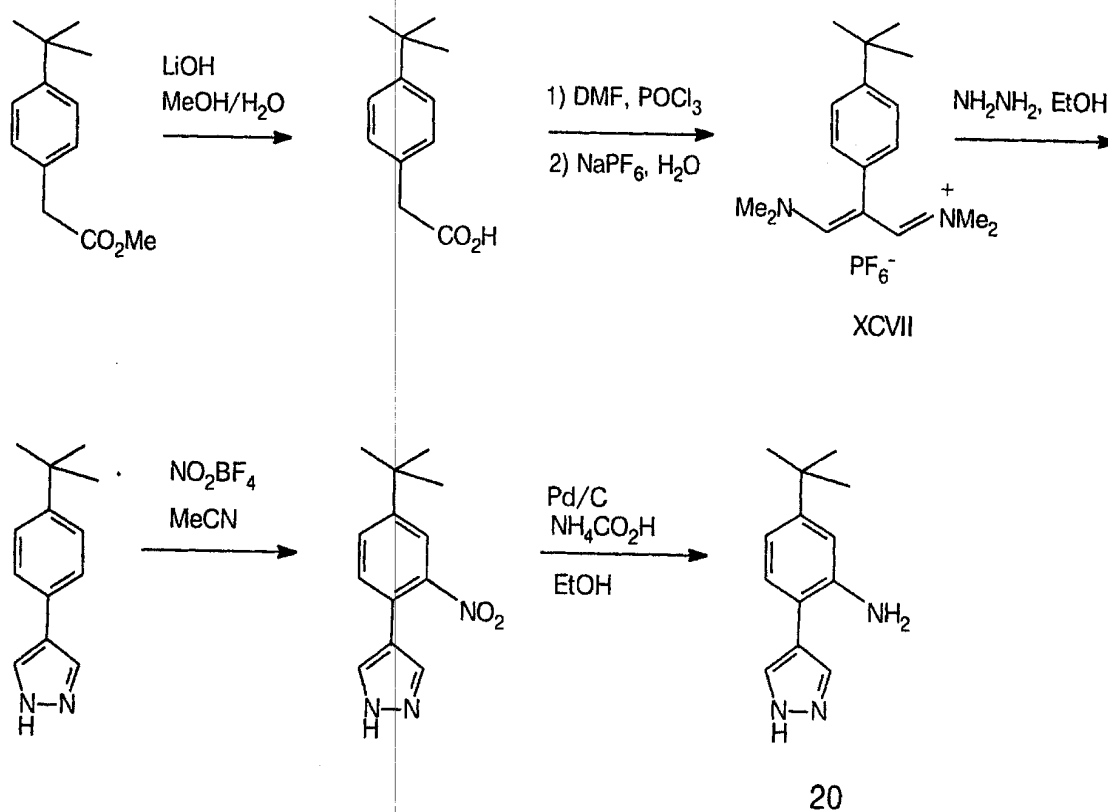
стайна температура. Добавят се PS-трисаминова смола (100 mg, Argonaut) и PS-изоцианатна смола (150 mg, Argonaut) и реакционната смес се разклаща в продължение на три дни. Реакционната смес се филтрува и се концентрира като се получава желаното съединение 4.

Примери 5-10 илюстрират синтеза на арилови и хетероарилови амини, които могат да се използват като междинно съединение II в Методи А-С (Общи методи за синтез) за получаване на съединения с формула I.

Пример 5.

1-[5-трет.-бутил-2-(1H-пиразол-4-ил)фенил]амин

15



Метил 4-трет.-бутилфенилацетат (20 mmol) се разтваря в метанол (160 ml) и се обработва с вода (40 ml) и LiOH монохидрат (30 mmol). Реакционната смес се разбърква една нощ при стайна температура. Летливите се отстраняват при понижено налягане; полученият остатък се разрежда с вода и се неутрализира до pH 4 с 1 N сярна киселина. Получените твърди вещества се филтруват, промиват се с вода и се сушат като остава 4-трет.-бутилфенилоцетна киселина като белезникаво твърдо вещество (3.8 g, 99%).

Безводен ДМФ (139 mmol) се охлажда до 0°C и се обработва с POCl<sub>3</sub> (79.6 mmol). След 5 min

се добавя 4-трет.-бутилфенилоцетна киселина (19.9 mmol) и реакционният съд се поставя в маслена баня с температура 110°C. Реакционната смес се разбърква 2 h, като междуременно всички твърди вещества се разтварят. След охлаждане до стайна температура, реакционната смес се излива в разтвор на NaPF<sub>6</sub> (19.8 mmol) във вода (200 ml), при разбъркване. Когато приключи утаяването на твърди вещества, те се филтруват, промиват се с вода и се сушат, като се получава XCVII (7.8 g, 97%).

XCVII (5 mmol) се поема в етанол (50 l) и получената суспензия се обработва с хид-

разинхидрат (5 mmol). Реакционният съд се поставя в маслена баня с температура 90°C и реакционната смес се разбърква при температурата на кипене в продължение на 2 h. Летливите се отстраняват при понижено налягане, след като реакционната смес се е охладила до стайна температура. Остатъкът се поема в ледена вода, твърдите вещества се филтрат, промиват се с вода и се сушат, като се получава 4-(4-трет.-бутилфенил)пиразол (973 mg, 97%).

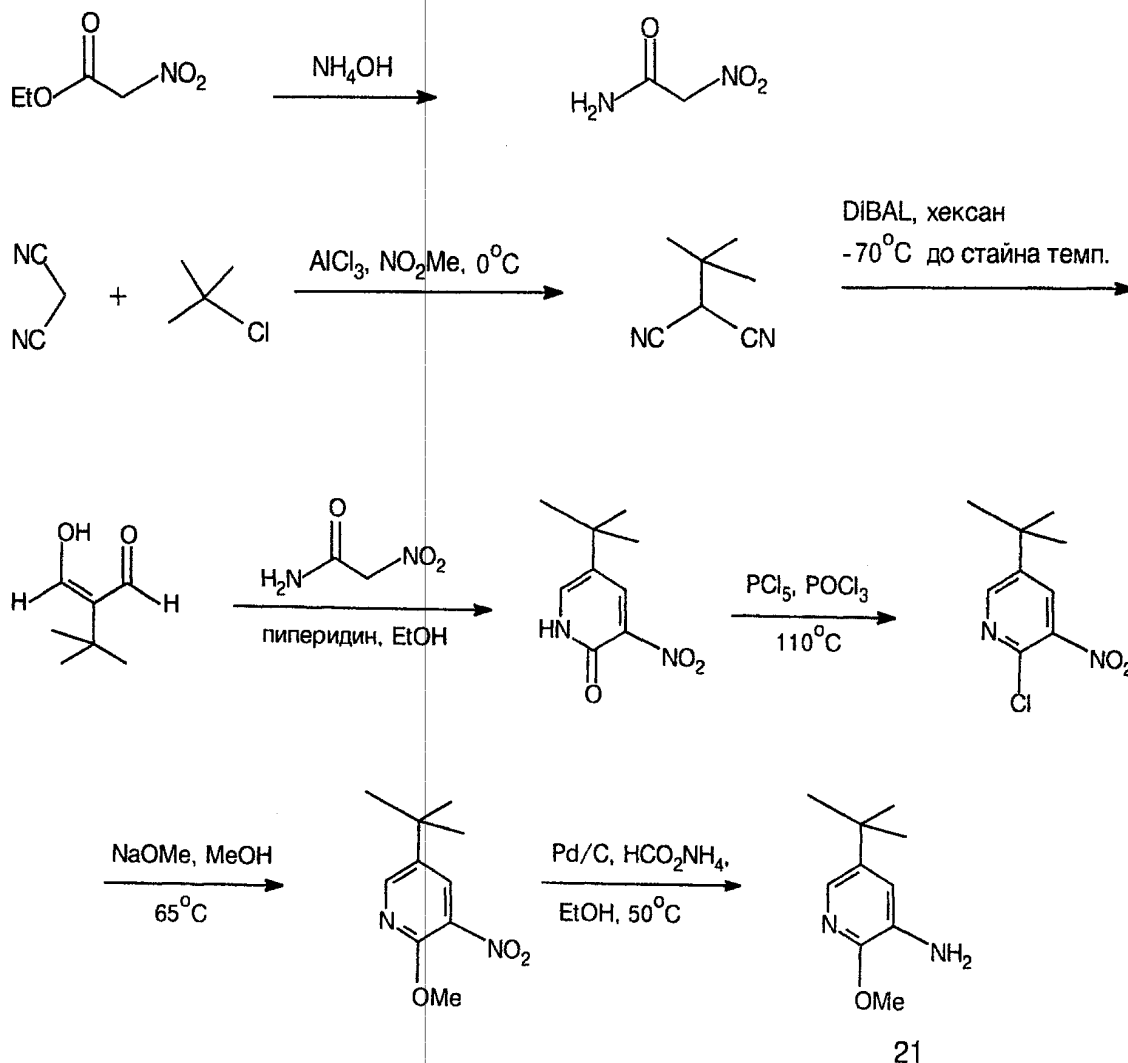
4-(4-трет.-бутилфенил)пиразол (0.5 mmol) се суспендира в MeCN (2 ml), охлажда се до 0°C и се обработва с  $\text{NO}_2\text{BF}_4$  (0.6 mmol). Реакционната смес се оставя да се затопли бавно до стайна температура и се разбърква при стайна температура 2 h. Летливите се отстраняват при понижено налягане след като реакцията е охладена бързо с воден натриев бикарбонат. Остатъкът се поема във вода и се екстрахира с метиленхлорид. Органичните слоеве се събират,

сушат се над магнезиев сулфат и се концентрират като остава жълто масло, което се хроматографира върху силикагел (елуент: метиленхлорид/етилацетат, 6:4) и се получава 4-(4-трет.-бутил-2-нитрофенил)пиразол във вид на жълто кристално твърдо вещество (71 mg, 58%).

4-(4-трет.-бутил-2-нитрофенил)пиразол (0.27 mmol) се разтваря в етанол (3 ml) и се добавя 10% Pd/C (0.2 тегловни екв. по отношение на нитросъединението), следван от  $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{H}$  (2.7 mmol). След 30 min, катализаторът се отфилтрува през слой от инфузорна пръст и филтратът се концентрира при понижено налягане. Остатъкът се поема във вода, получените твърди вещества се филтрат, промиват се с вода и се сушат (54 mg, 93%), като дават съединение 5, посочено в заглавието.

Пример 6.

3-амино-2-метокси-5-трет.-бутилпиридин



Етилнитроацетат (3.3 ml, 4.0 g, 29.7 mmol) се добавя към амониен хидроксид (25 ml, 11%) и се разбърква една нощ, както е описано от A. V. Amet et al., Russian Chemical Bulletin, 1996, 45(2), 393-398. Реакционната смес се алкализира с 4 N солна киселина, екстрахира се с етер (3 x 25 ml) и след това с етилацетат (3 x 100 ml). Събраните етилацетатни екстракти се сушат над магнезиев сулфат, филтрат се и се изпаряват до сухо, като се получава нитроацетамид във вид на бледо-жълто твърдо вещество (1.7 g, 16.3 mmol, 55%).

Трихлороалуминий (45.5 g, 341 mmol) се добавя бавно към 100 ml леденостуден нитрометан, под азот. След това, в продължение на 1 h се накапва разтвор на малонитрил (21.5 ml, 22.6 g, 341 mmol) в 50 ml нитрометан, като температурата се поддържа под 10°C. Следва бавно добавяне, в продължение на 2.5 h, на разтвор на трет.-бутилхлорид (88 ml, 74.9 g, 809 mmol) в 25 ml нитрометан, като температурата се поддържа под 10°C. Реакционната смес се покрива и се съхранява 60 h във фризер. Реакцията се прекъсва чрез накапване на наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (500 ml) в продължение на 4 h, като температурата се поддържа под 10°C. По-нататък, хетерогенната смес се неутрализира с твърд натриев бикарбонат (50 g). Слоевете се разделят и водният слой се екстрахира с метиленхлорид (3 x 250 ml). Събраните органични екстракти се сушат над магнезиев сулфат и се концентрират вакуумно, като се получават 42 g частично изкристализирало кафяво масло. Остатъкът се подлага на вакуумна дестилация при 100°C. Събира се първата фракция и след това започва да се образува твърда фаза в кондензатора. Охлаждащата вода се спира и кондензаторът се загрява с горещ въздух, за да се стопи твърдата фракция. Тази фракция се събира докато престане отделянето на твърда фаза в кондензатора, след което отново се пуска охлаждаща вода, за да се получи желаният динитрил като нискотопящо се кремообразно твърдо вещество (19 g, mmol, 46%).

Разтвор на горния нитрил (961 mg, 7.9 mmol) в безводни хексани (50 ml) се охлажда под азот до -70°C в баня от сух лед/ацетон. Накапва се DIBAL-H (17.5 ml, 1.0 M в циклохексан) в продължение на 20 min. Сместа се разбърква в продължение на 45 min при -70°C и след това 5 h при стайна температура. Реакционната смес се охлажда до 0°C, добавя се бавно 2 M воден раз-

твор на солна киселина (45 ml), като температурата се поддържа под 10°C. Сместа се разбърква при стайна температура 15 h. Слоевете се разделят и водният слой се екстрахира с етер (3 x 25 ml). Събраните органични екстракти се сушат над магнезиев сулфат, филтрат се и се изпаряват до сухо, като се получава желаният диалдехид във вид на вискозно жълто масло (600 mg, 4.68 mmol, 60%).

Разтвор на горния алдехид (271 mg, 2.11 mmol), нитроацетамид (223 mg, 2.14 mmol) и пиперидин (20% в етанол) (250 microl, 0.51 mmol) в абсолютен етанол (3 ml) се нагриват при 65°C в продължение на 3 h. След охлаждане до стайна температура, реакционната смес се концентрира вакуумно. Остатъкът се пречиства чрез флашхроматография върху силикагел (етилацетат) и се получава желаният нитропиридон като жълто твърдо вещество (280 mg, 1.43 mmol, 67%).

Смес от нитропиридона (150 mg, 0.76 mmol), фосфорен пентахлорид (199 mg, 0.96 mmol) и фосфорен оксихлорид (1 капка) се загряват до температурата на кипене на сместа в плътно затворена епруветка. След 2 h, фосфорният оксихлорид се отстранява под вакуум и остатъкът се разбърква в ледена вода (10 ml) в продължение на 18 h. Желаният продукт се събира като кафяво твърдо вещество (95 mg, 0.44 mmol, 58%).

Към разтвор на 2-хлоро-3-нитро-5-трет.-бутилпиридин (30 mg, 0.14 mmol) в безводен метанол (1.5 ml) се добавя под азот разтвор на натриев метоксид (1.57 g, натрий в 40 ml безводен метанол) (85 microl, 0.14 mmol). Реакционната смес се нагрива в плътно затворена епруветка на маслена баня с температура 80-90°C в продължение на една нощ. Летливите се отстраняват вакуумно, остатъкът се поема в етилацетат (15 ml), промива се с вода (10 ml), солна луга (10 ml), суши се над магнезиев сулфат, филтрат се и се изпарява до сухо. Флашхроматография на остатъка върху силикагел (10% етилацетат в хексани) дава желаният 2-метокси-3-нитро-5-трет.-бутилпиридин във вид на стъкловидно жълто твърдо вещество (12 mg, 0.057 mmol, 41%).

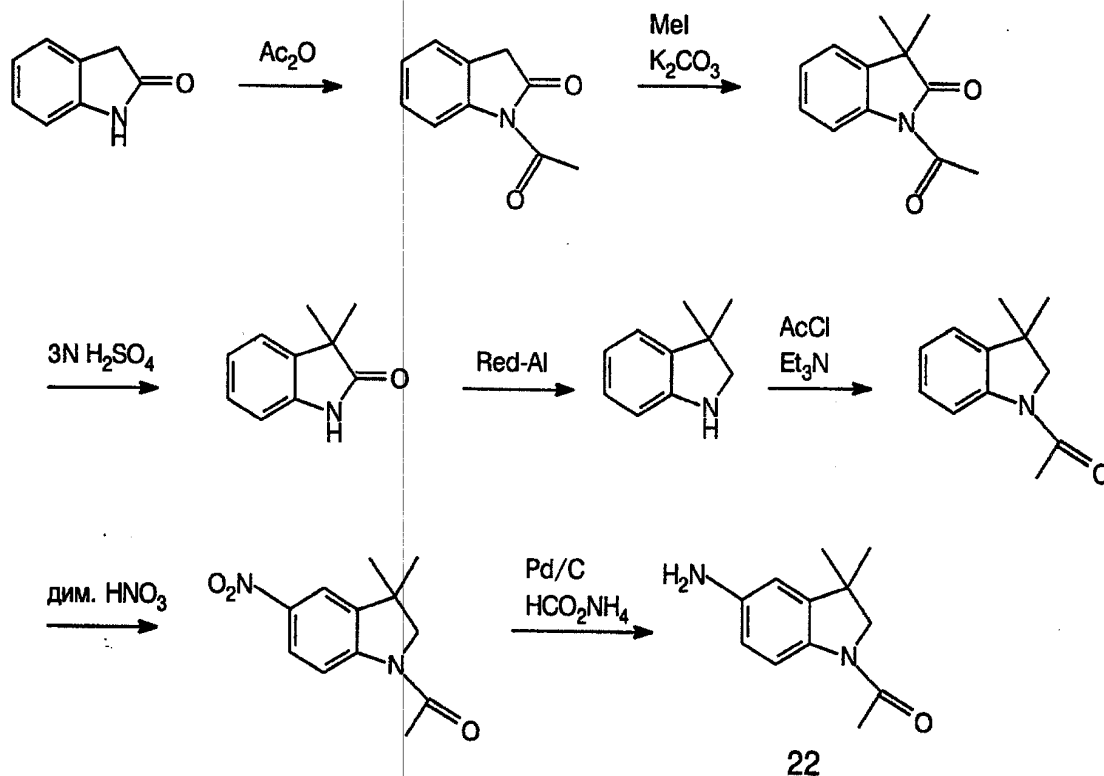
Към суспензия на горното междинно съединение (12 mg, 0.057 mmol) и Pd/C (10%, 14 mg, в абсолютен етанол (1 ml) се добавя амониен формиат (22 mg, 0.35 mmol) и сместа се загрява до 50°C в продължение на 1 h.

Охладената реакционна смес се филтрува през инфузорна пръст и се изплаква с метанол. Филтратът се изпарява до сухо като се получава съединение 6, посочено в заглавието, във вид на

кафяво твърдо вещество (10 mg, 0.055 mmol, 100%).

Пример 7.

N-ацетил-5-амино-3,3-диметилиндолин



Разтвор на оксиндол (5.0 g, 37.5 mmol) в оцетен анхидрид (7.1 ml, 75.1 mmol) и оцетна киселина (25 ml) се нагрява при температурата на кипене в продължение на 20 h. След охлаждане до стайна температура, реакционната смес се разрежда с вода (200 ml). Получените твърди вещества се филтруват, промиват се с вода и се сушат, като се получава N-ацетилоксиндол във вид на бяло твърдо вещество (5.2 g, 79%).

Смес от N-ацетилоксиндол (2.0 g, 11.4 mmol), йодометан (1.56 ml, 25.1 mmol) и калиев карбонат (3.1 g, 22.8 mmol) в ДМСО (20 ml) се разбърква при стайна температура в продължение на 20 h. Реакционната смес се разрежда с вода. Получените твърди вещества се филтруват, промиват се с вода и се сушат, като се получава N-ацетилдиметилоксиндол като оранжево твърдо вещество (1.9 g, 84%).

Разтвор на N-ацетилдиметилоксиндол (500 mg, 2.5 mmol) в 3 N разтвор на сярна киселина (7 ml) и ТХФ (7 ml) се нагрява при температурата на кипене в продължение на 4 h. След охлаждане до стайна температура, реакционната смес се разрежда с етер. Етерният слой се про-

мива с вода и солна луга, суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира вакуумно. Остатъкът се пречиства чрез флашхроматография върху силикагел (елуент: 30% етилацетат в хексани), като се получава диметилоксиндол като червено твърдо вещество (228 mg, 57%).

Разтвор на диметилоксиндол (220 mg, 1.4 mmol) в толуен (5 ml) се обработва с 65% разтвор на Red-Al в толуен (0.64 ml, 2.05 mmol) при 80°C. След разбъркване при 100°C в продължение на 4 h, реакционната смес се охлажда бързо с 1 N разтвор на натриев хидроксид. Органичният слой се отделя, промива се с вода и солна луга, суши се над натриев сулфат, филтрува се и се концентрира вакуумно. Остатъкът се пречиства чрез флашхроматография върху силикагел (елуент: 25% етилацетат в хексани), като се получава диметилиндолин като светлосиньо масло (121 mg, 60%).

Разтвор на диметилиндолин (65 mg, 0.44 mmol) и триетиламин (0.12 ml, 0.88 mmol) в сух дихлорометан (3 ml) се обработва с ацетилхлорид (0.05 ml, 0.66 mmol) при 0°C. Сместа се оставя да се затопли до стайна температура и се раз-

бърква 16 h. След това, реакционната смес се охлажда бързо с вода и продуктът се екстрахира с етер. Органичният слой се промива с вода и солна луга, суши се над натриев сулфат, филтрува се и се концентрира вакуумно. Остатъкът се пречиства чрез флашхроматография върху силикагел (елуент: 30% етилацетат в хексани), като се получава N-ацетилдиметилиндолин във вид на светложълто масло (68 mg, 82%).

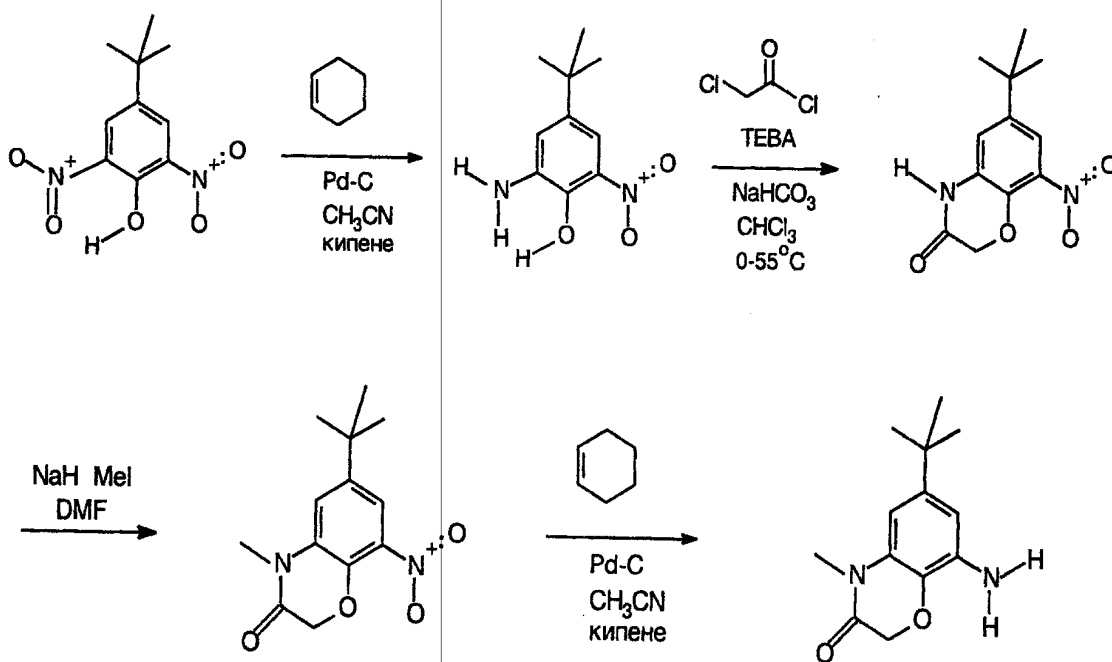
Разтвор на N-ацетилдиметилиндолин (65 mg, 0.34 mmol) в оцетна киселина (2 ml) се обработва с димяща азотна киселина (24 micro l, 0.57 mmol) при стайна температура и получената смес се разбърква 1 h. Реакционната смес се охлажда бързо с наситен разтвор на натриев бикарбонат и продуктът се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се промива с вода и солна луга, суши се над натриев сулфат, филтрува се и се концентрира вакуумно. Остатъкът се пречиства чрез флаш-

хроматография върху силикагел (елуент: 50% етилацетат в хексани), като се получава желаният нитриран индолин във вид на светлооранжево твърдо вещество (66 mg, 67%).

Смес на N-ацетил-3,3-диметил-5-нитроиндолин (64 mg, 0.27 mmol), амониев формиат (86 mg, 1.36 mmol) и 10% паладий върху въглерод (5 mg) в метанол (5 ml) се разбърква при стайна температура в продължение на 2 h. Реакционната смес се филтрува през тънък филтърен слой от инфузорна пръст, филтратът се концентрира вакуумно. Остатъкът се пречиства чрез флашхроматография върху силикагел (елуент: 50% етилацетат в хексани), като се получава съединение 7, посочено в заглавието, във вид на бяло твърдо вещество (48 mg, 87%).

Пример 8.

8-амино-6-трет.-бутил-3-оксо-4-N-метилбензоксазин



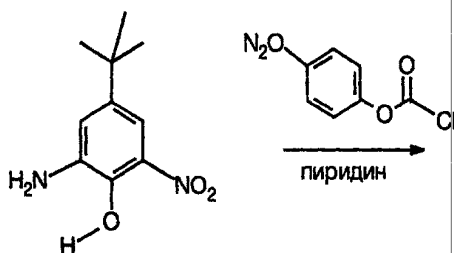
Към разтвор на 4-трет.-бутил-2,6-динитрофенол (3.15 g, 13.13 mmol) в 100 ml ацетонитрил се добавят амониев формиат (5.0 g, 78.8 mmol) и 10% паладий върху въглерод (1.0 g). Сместа се нагрива при температурата на кипене 20 min, след което се оставя да се охлади и се филтрува през инфузорна пръст. Остатъците се промиват с етилацетат и събраните органични фази се изпаряват вакуумно. Остатъкът се поема в дихлорометан и се филтрува през тънък слой силикагел. След вакуумно отстраняване на разтворителя се

получава 2-амино-4-трет.-бутил-6-нитрофенол във вид на ръжливочервено твърдо вещество (4.86 mmol; 37% добив).

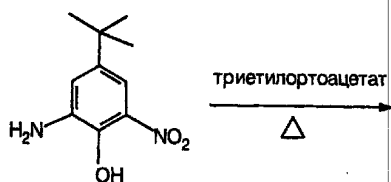
Към разтвор на 2-амино-4-трет.-бутил-6-нитрофенол (258 mg, 1.23 mmol) и бензилтриетиламониев хлорид (280 mg, 1.23 mmol) в 5 ml хлороформ се добавя фино смлян натриев бикарбонат (413 mg, 4.92 mmol). Сместа се охлажда до 0°C и към нея се накапва, в продължение на 15 min, през спринцовка алфа-хлороацетилхлорид (0.12 ml, 1.47 mmol) в 1.5 ml

хлороформ. След като завърши прибавянето, сместа се оставя да се разбърква при 0°C в продължение на 1 h. След това, сместа се оставя да се затопли до стайна температура и накрая се нагрява при леко кипене 6 h. Получената сурова оранжева смес се оставя да се охлади, след което се филтрува през инфузорна пръст, за да се отстрани бяла утайка, която се промива обилно с повече хлороформ. След отстраняване на разтворителя вакуумно, масленият остатък се обработва с вода (40 ml) и се разбърква с шпатула, при което се получава жълта утайка. Чистият 6-трет.-бутил-8-нитро-3-оксо-бензоксазин се филтрува, суши се във въздушен поток, а след това вакуумно (1.05 mmol, 85%).

Към разтвор на 6-трет.-бутил-8-нитро-3-оксо-бензоксазин (51 mg, 0.20 mmol) в 3.5 ml ДМФ при 0°C се добавя наведнъж натриев хидрид (10 mg, 60% в минерално масло; 0.24 mmol). След 20 min се добавя през спринцовка метил-



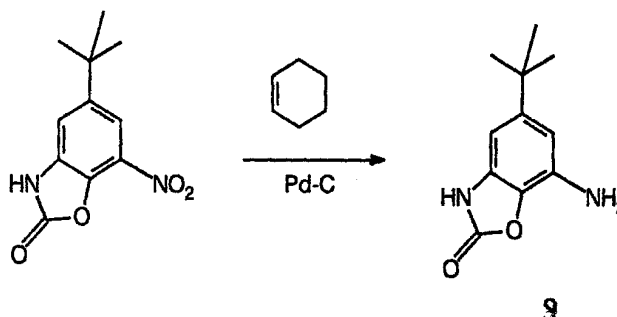
Към разтвор на 2-амино-4-трет.-бутил-6-нитрофенол (300 mg, 1.43 mmol) и пиридин (0.30 ml) в метиленхлорид (30 ml) се добавя 4-нитрофенилхлороформиат (280 mg, 1.39 mmol). Сместа се разбърква в продължение на 24 h. Полученият разтвор се промива с воден разтвор на натриев бикарбонат (2 x 20 ml), суши се над твърд магнезиев сулфат и се концентрира до оранжево твърдо вещество. След колонна хроматография (силикагел, елуент = 40% етилацетат/петролев етер) се получава 5-трет.-бутил-7-нитро-3H-бензоксазол-2-он (70%).



- да се затопли бавно до температурата на околната среда за една нощ. Суровата смес се охлажда бързо с наситен воден разтвор на амониев хлорид и се екстрахира с етилацетат (3x10 ml).
- 5 Събраните органични фази се промиват с вода, след това със солна луга и се сушат над натриев сулфат. След филтруване и вакуумно отстраняване на разтворителите се получава 6-трет.-бутил-8-нитро-3-оксо-4-N-метилбензоксазин (100%).
- 10 6-трет.-бутил-8-нитро-3-оксо-4-N-метилбензоксазин (53 mg, 0.2 mmol) се разтваря в 12.5 ml ацетонитрил. Добавят се циклохексен (0.20 ml, 2.0 mmol) и 10% паладий върху въглерод (75 mg). Сместа се кипи в продължение на 1 h, след което се охлажда до температурата на околната среда и се филтрува през инфузорна пръст. Остатъците се промиват с етилацетат и събраните органични фази се изпаряват вакуумно, като се получава съединение 8, посочено в заглавието, (100%).

20 Пример 9.

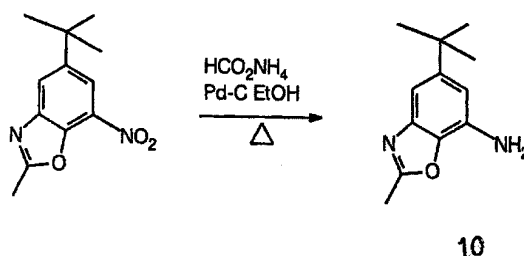
7-амино-5-трет.-бутил-3H-бензоксазол-2-он



- 5-трет.-бутил-7-нитро-3H-бензоксазол-2-он (200 mg, 0.9 mmol) се разтваря в етанол (10 ml). Добавят се циклохексен (4 ml) и 10% паладий върху въглен (50 mg). Сместа се кипи в продължение на 3 h, след което се охлажда до температурата на околната среда и се филтрува през инфузорна пръст. След колонна хроматография (силикагел, елуент = 25% етилацетат/петролев етер) се получава съединение 9, посочено в заглавието (70%).

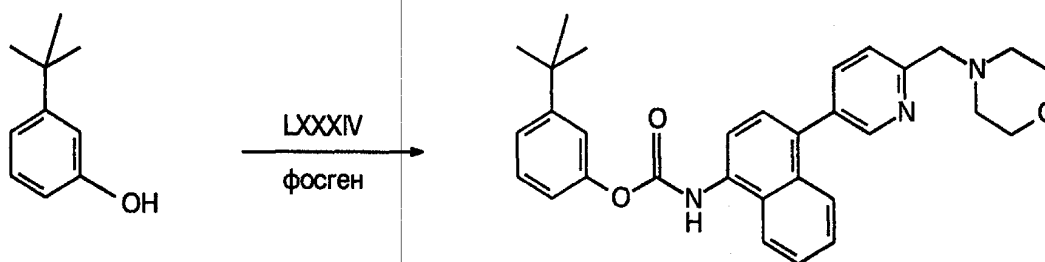
40 Пример 10.

7-амино-5-трет.-бутил-2-метилбензоксазол



2-амино-4-трет.-бутил-6-нитрофенол се разтваря в три-етилортоацетат (10 ml). Реакционната смес се разбърква една нощ при температура 100°C. След вакуумно изпаряване на летливите се получава 5-трет.-бутил-2-метил-7-нитробензоксазол (110 mg).

5-трет.-бутил-2-метил-7-нитробензоксазол (100 mg, 0.4 mmol) се разтваря в етанол (20 ml). Добавя се катализатор (10% Pd/C, 100 mg), следван от амониев формиат (160 mg, 0.3 mmol). 10



11

1-[5-трет.бутил-2-р-толил-2Н-пиразол-3-ил]-3-{4-[6-(морфолин-4-илметил)пиридин-3-ил]нафтаген-1-ил}уреа (100 mg, 0.31 mmol) се разтваря в дихлорометан (20 ml). Прибавя се равен обем от наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и двуфазният разтвор се охлажда до 0°C. По време на прибавянето на фосген (1.93 M в толуен, 0.40 ml) разбъркването се преустановява и непосредствено след това се възобновява за 15 min като температурата на сместа е 0°C. Слоевете се разделят, органичните екстракти се сушат над твърд магнезиев сулфат и се концентрират до обем на разтвора около 5 ml. Прибавя се 3-трет.-бутилфенол (100 mg, 0.67 mmol) в дихлорометан (5 ml). Реакционната смес се разбърква в продължение на 19 h при стайна температура. Флашхроматография с използване на етилов ацетат като елуент дава 71 mg от посоченото в заглавието съединение 11.

Следващите допълнителни примери се получават по аналогични методи на тези, описани по-горе:

1-(2-трет.-бутил-5-метил-пиридин-4-ил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаген-1-ил]-уреа;

1-(5-трет.-бутил-2-метилфенил)-3-{4-[6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил]-нафтаген-1-ил}уреа;

1-(3,3-диметил-2-оксо-2,3-дихидро-1Н-

Получената хетерогенна смес се разбърква при 100°C в продължение на 1 h. Филтруване, следвано от изпаряване дава съединение 10, посочено в заглавието (85 mg).

Пример 11.

Пример 11 илюстрира синтеза на съединение с формула I, в което E е O.

[4-(6-морфолин-4-илметилпиридин-3-ил)нафтаген-1-ил]-карбаминова киселина 3-трет.-бутилфенилестер

индол-5-ил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаген-1-ил]уреа;

1-(3-амино-5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаген-1-ил]-уреа;

1-(3-трет.-бутил-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаген-1-ил]-уреа;

1-(4-метил-бифенил-3-ил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаген-1-ил]-уреа;

1-(4-трет.-бутил-бифенил-2-ил)-3-{4-[6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил]-нафтаген-1-ил}уреа;

1-(5-изопропил-2-метил-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаген-1-ил]-уреа;

1-(5-втор.-бутил-2-метокси-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаген-1-ил]-уреа;

1-(5-трет.-бутил-2-метоксиметил-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаген-1-ил]-уреа;

1-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаген-1-ил]-уреа;

1-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-3-[4-(6-{{(2-циано-етил)-(тетрахидро-фуран-2-илметил)-амино}-метил}-пиридин-3-ил)-нафтаген-1-ил]-уреа;

1-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-3-[4-

(6-{{(2-циано-етил)-пиридин-3-илметил-амино}-метил}-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-3-{4-[6-(2-метоксиметил-морфолин-4-илметил)-пиридин-3-ил]-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-3-{4-[6-(2-метил-3-оксо-пиперазин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-3-{4-[6-(2-окса-5-аза-бицикло[2.2.1]хепт-5-илметил)-пиридин-3-ил]-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-(5-трет.-бутил-2-метокси-фенил)-3-{4-[6-(2-тиа-5-аза-бицикло-[2.2.1]хепт-5-илметил)-пиридин-3-ил]-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-(5-трет.-бутил-2-метил-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-(5-трет.-бутил-2-метил-пиридин-3-ил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-(6-трет.-бутил-3-оксо-3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-ил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-[5-(1,1-диметил-пропил)-2-метокси-фенил]-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-[5-трет.-бутил-2-(1Н-пирозол-4-ил)-фенил]-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-[5-трет.-бутил-2-(2-метил-пиримидин-5-ил)-фенил]-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-[5-трет.-бутил-2-(3-хидрокси-пропил)-фенил]-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-[5-трет.-бутил-2-(морфолин-4-карбонил)-фенил]-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

N-(5-трет.-бутил-2-метокси-3-{3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреидо}-фенил)-ацетамид;

N-(5-трет.-бутил-2-метокси-3-{3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреидо}-фенил)-N-метил-ацетамид;

N-(5-трет.-бутил-2-метокси-3-{3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреидо}-фенил)-2,2,2-трифлуоро-ацетамид;

N-(5-трет.-бутил-2-метокси-3-{3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреидо}-фенил)-метансулфонамид

Преценяване на биологичните свойства

5 Инхибиране произвеждането на TNF в THP клетки

Инхибирането на произвеждането на цитокини може да се наблюдава чрез определяне инхибирането на TNF $\alpha$  в стимулирани с липозахариди THP клетки (виж, например W. Prichett et al., 1995, J. Inflammation, 45, 97). Всичките клетки и реагенти се разреждат в RPMI 1640 с фенолово червено и L-глутамин с допълнително прибавяне на L-глутамин (общо: 4 mM),

15 пеницилин и стрептомицин (50 единици/ml от всеки) и ембрионален волски серум (FBS, 3%) (GIBCO, всичките концентрации са крайни). Анализът се извършва в стерилни условия; нестерилно е само получаването на опитното съединение. Изходните разтвори на култури се приготвят в диметилсулфоксид (DMCO), след което се разреждат с RPMI 1640 до два пъти по-

20 висока концентрация от желаната крайна аналитична концентрация. В 96-гнездови полипропиленови облодънни културални панички (Costar 3790; стерилни), съдържащи 125  $\mu$ l от изследваното съединение (2 пъти по-висока концентрация) или разредител DMCO (контролни, празни проби) се прибавят слети THP.1 клетки (крайна концентрация 2 x 10<sup>6</sup> клетки/ml; American Type Culture Company, Роквил, Мериленд). Крайната концентрация на DMCO не трябва да превишава 0.2%.

30 Клетъчната смес се оставя за предварително инкубиране в продължение на 30 min при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>, преди да бъде стимулирана с

35 липополизахарид (LPS; 1  $\mu$ g/ml крайна концентрация; Sigma L-2630, от E. Coli серотип 0111:B4м съхраняван като изходен разтвор с концентрация 1 mg/ml в проверена за ендотоксини

40 дестилирана вода при -80°C). Празните (нестимулирани) проби получават разредител вода; крайният инкубационен обем е 250  $\mu$ l.

Инкубирането продължава една нощ (18-24 h), както е описано по-горе. Анализът се извършва

45 чрез центрофугиране на паничките в продължение на 5 min при стайна температура и 1600 об./min (400 x g); супернатантите се прехвърлят в чисти 96-гнездови панички и се съхраняват при -80°C до анализирането им за човешки TNF $\alpha$  посредством готов кит за ферментен имуносорбен-

тен анализ (ELISA) (Biosource #KHC3015, Camarillo, CA). Данните са анализирани чрез нелинейна регресия (уравнение на Хил), като с помощта на софтуерна система SAS (SAS Institute, Inc., Gary, NC) се получава кривата доза-отговор. Изчислената стойност за IC<sub>50</sub> е концентрацията на изследваното съединение, която предизвиква 50% намаление в произвеждането на TNF $\alpha$ .

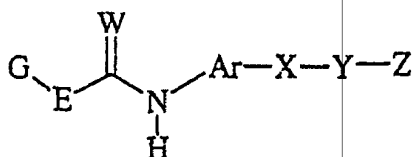
Оценени са предпочитаните съединения, включително тези от примерите за синтез и те показват при този анализ IC<sub>50</sub> < 10  $\mu$ M.

#### Инхибиране на други цитокини

Чрез подобни методи, използващи моноцитни клетки от периферна кръв, подходящи стимуланти и готови китове за ферментен имуносорбентен анализ (ELISA) (или други методи за откриване, като радиоимунния анализ) за отделните цитокини, може да бъде демонстрирано инхибиране на IL-1 $\beta$ , GM-CSF, IL-6 и IL-8 посредством (виж, например, J. C. Lee et al., 1988, Int. J. Immunopharmacol., 10, 835).

#### Патентни претенции

1. Хетероциклични производни на уреа с формулата (I)



където

G е

фенил, пиридинил, 5-индолил, 3-оксо-3,4-дихидро-2H-бензо[1,4]оксазин-8-ил, бензооксалолил, 2,3-дихидробензооксазол-7-ил, 2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил или 2-нафтил, където G е евентуално заместен с един или няколко R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> или R<sub>3</sub>,

E е NH;

W е O;

Ar е 1-нафтил;

X е:

имидазолил, пиридинил, пиримидинил или пиперазинил;

Y е:

връзка, CH<sub>2</sub>(CN)CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-, -NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- или -NH-;

Z е морфолин-4-ил, диоксолан-2-ил, тетраhydroфуранил, пиридинил, 2-окса-5-аза-бицик-

ло[2.2.1]хепт-5-ил, метоксифенил-пиперазинил, хидрокси, метил, N,N-диметоксиетиламино, ацетиламино, метилсулфонил или цианоетил;

всеки R<sub>1</sub> е независимо:

трет-бутил, втор-бутил, трет-амил, фенил, тетраhydroпиран-2-илоксипропинил, хидроксипропинил, трихалогенометил, 2,2-диетилпропионил или циклохексанил;

R<sub>2</sub> е хлоро, нитро, amino, нитрил, метилсулфонамино, диацетиламино, фенилсулфонамино, N,N-ди(метилсулфонил)амино, метилсулфонил или трихалогенометилсулфонил;

R<sub>3</sub> е независимо:

метил, C<sub>1-3</sub> алкокси, метоксиметил, хидроксипропил, диметиламино, C<sub>1-4</sub> алкиламино, NH<sub>2</sub>C(O)метокси, ацетил, пиролидинил, имидазолил, пиразолил, морфолино или морфолинокарбонил.

2. Съединението съгласно претенция 1, където X е пиридинил.

3. Съединението съгласно претенция 2, където пиридинилът е свързан с Ar чрез 3-пиридиниловата си позиция.

4. Съединение, избрано от:

1-(2-трет-бутил-5-метил-пиридин-4-ил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтален-1-ил]-уреа;

1-(3-трет-бутил-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтален-1-ил]-уреа;

1-(4-метил-бифенил-3-ил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтален-1-ил]-уреа;

1-(4-трет-бутил-бифенил-2-ил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтален-1-ил]-уреа;

1-(5-изопропил-2-метил-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтален-1-ил]-уреа;

1-(5-втор-бутил-2-метокси-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтален-1-ил]-уреа;

1-(5-трет-бутил-2-метоксиметил-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтален-1-ил]-уреа;

1-(5-трет-бутил-2-метокси-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтален-1-ил]-уреа;

1-(5-трет-бутил-2-метил-фенил)-3-(4-{6-[(3-метокси-пропил)-метил-амино]-пиридин-3-ил}-нафтален-1-ил)-уреа;

1-(5-трет-бутил-2-метил-фенил)-3-[4-(6-

морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-(5-трет-бутил-2-метил-пиридин-3-ил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-[5-(1,1-диметил-пропил)]-2-метокси-фенил]-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-[5-трет-бутил-2-(2-метил-пиримидин-5-ил)-фенил]-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-[5-трет-бутил-2-(3-хидрокси-пропил)-фенил]-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-[5-трет-бутил-2-(морфолин-4-карбонил)-фенил]-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

N-(5-трет-бутил-2-метокси-3-{3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреидо}-фенил)-ацетамид;

1-(3-метил-нафтаден-2-ил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

N-(5-трет-бутил-2-метокси-3-{3-(4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреидо}-фенил)-ацетамид;

1-[5-трет-бутил-3-(2,3-дихидрокси-пропил)-2-хидрокси-фенил]-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-(2,3-диметил-1Н-индол-5-ил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-[5-трет-бутил-2-метил-3-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)-проп-1-инил]-фенил]-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-(2-метокси-5-трифлуорометил-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-[5-(2,2-диметил-пропионил)-2-метил-фенил]-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-[5-трет-бутил-3-(3-хидрокси-проп-1-инил)-2-метил-фенил]-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-[5-трет-бутил-2-(3-хидрокси-проп-1-инил)-фенил]-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-[5-трет-бутил-3-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметил)-2-метокси-фенил]-3-[4-(6-

морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-[5-трет-бутил-3-(2,3-дихидрокси-пропил)-2-метокси-фенил]-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-(5-трет-бутокси-2-метокси-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-[5-(1-циано-циклопропил)-2-метокси-фенил]-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-[5-трет-бутил-3-(2-диетиламино-этил)-2-метокси-фенил]-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-(5-трет-бутил-2-метокси-фенил)-3-[4-(6-[1,3]диоксолан-2-ил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-(5-трет-бутил-2-пирролидин-1-ил-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-(5-трет-бутил-2-диметиламино-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-(5-трет-бутил-2-пропокси-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-(5-трет-бутил-2-метокси-фенил)-3-[4-(6-хидроксиметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-(5-трет-бутил-2-метокси-фенил)-3-{4-[6-(2,6-диметилморфолин-4-илметил)-пиридин-3-ил]-нафтаден-1-ил}-уреа;

1-(5-циклогексил-2-метокси-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-(2,4-диметокси-5-трифлуорометил-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-(5-трет-бутил-2-метокси-3-нитро-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-(3-амино-5-трет-бутил-2-метокси-фенил)-3-[4-(6-метил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

N-ацетил-N-(5-трет-бутил-2-метокси-3-{3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреидо}-фенил)-ацетамид;

1-(6-трет-бутил-4-метил-3-оксо-3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-ил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

- 1-(5-трет-бутил-2-етокси-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;
- 1-(5-трет-бутил-2-изопропокси-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;
- 1-(5-трет-бутил-2-имидазол-1-ил-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;
- 1-(5-трет-бутил-3-етиламино-2-метокси-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;
- N-(5-трет-бутил-2-метокси-3-{3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреидо}-фенил)-бис(метансульфон)амид;
- 1-[5-трет-бутил-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-фенил]-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;
- 1-(2-метансульфинил-5-трифлуорометил-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;
- 1-[4-(6-{[бис-(2-метокси-етил)-амино]-метил}-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-3-(5-трет-бутил-2-метокси-фенил)-уреа;
- N-[1-(5-{4-[3-(5-трет-бутил-2-метокси-фе-нил)-уреидо]-нафта-лен-1-ил}-пиридин-2-илметил)-пиролидин-3-ил]-ацетамид;
- 1-(1-ацетил-3,3-диметил-2,3-дихидро-1Н-индол-5-ил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;
- N-(5-трет-бутил-2-метокси-3-{3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреидо}-фенил)-пропионамид;
- 1-(5-трет-бутил-2-метил-бензоксазол-7-ил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;
- 1-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-3-(3-трифлуоро-метансульфонил-фенил)-уреа;
- N-(5-трет-бутил-2-метокси-3-{3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреидо}-фенил)-изобутирамид;
- 2-(4-трет-бутил-2-{3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреидо}-фенокси)-ацетамид;
- 1-(5-трет-бутил-2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-7-ил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;
- 1-(5-трет-бутил-3-циано-2-метокси-фе-нил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;
- 1-(5-трет-бутил-бензоксазол-7-ил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;
- N-(5-трет-бутил-2-метокси-3-{3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреидо}-фенил)-бензенсульфонамид;
- Етансульфонова киселина (5-трет-бутил-2-метокси-3-{3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреидо}-фенил)-амид;
- 1-(5-трет-бутил-2-метокси-фенил)-3-[4-(2-морфолин-4-илметил-пиримидин-5-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;
- 1-(5-трет-бутил-2-метилсульфанил-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;
- 1-(5-трет-бутил-2-метокси-пиридин-3-ил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;
- 2,2,2-трифлуоро-етансульфонова киселина (5-трет-бутил-2-метокси-3-{3-[4-(6-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреидо}-фенил)-амид;
- N-(5-{(4-[3-(5-трет-бутил-2-метил-фе-нил)-уреидо]-нафта-лен-1-ил}-пиразин-2-ил)-метансульфонамид;
- 1-[4-(6-{[бис-(2-циано-етил)-амино]-метил}-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-3-(5-трет-бутил-2-метокси-фенил)-уреа;
- 1-(5-трет-бутил-2-метокси-фенил)-3-{4-[6-(4-метил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-нафта-лен-1-ил}-уреа;
- 1-(5-трет-бутил-2-метокси-фенил)-3-[4-(6-тиоморфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]-уреа;
- 1-(5-трет-бутил-2-метокси-фенил)-3-{4-[6-(2,6-диметил-пиперидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-нафта-лен-1-ил}-уреа;
- 1-(5-трет-бутил-2-метокси-фенил)-3-{4-[6-(1-оксо-тетрахидро-тиопиран-4-иламино)-пиридин-3-ил]-нафта-лен-1-ил}-уреа;
- 1-(5-трет-бутил-2-метокси-фенил)-3-{4-[6-(тетрахидро-пиран-4-иламино)-пиридин-3-ил]-нафта-лен-1-ил}-уреа;
- 1-(5-трет-бутил-2-метокси-фенил)-3-[4-(6-{[2-циано-етил]-тетрахидро-фуран-2-илметил}-амино)-метил]-пиридин-3-ил)-нафта-лен-1-ил]уреа;
- 1-(5-трет-бутил-2-метокси-фенил)-3-{4-[6-(2-метоксиметил-морфолин-4-илметил)-пи-

ридин-3-ил]-нафтаден-1-ил}-уреа;

1-(5-трет-бутил-2-метокси-фенил)-3-{4-[6-(2-метил-3-оксо-пиперазин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-нафтаден-1-ил}-уреа;

1-(5-{4-[3-(5-трет-бутил-2-метокси-фенил)-уреидо]-нафтаден-1-ил}-пиридин-2-илметил)-пиперидин-3-карбоксилна киселина амид;

1-(5-трет-бутил-2-метокси-фенил)-3-{4-[6-(1-оксо-1,4-тиоморфолин-4-илметил)-пиридин-3-ил]-нафтаден-1-ил}-уреа;

1-(3,3-диметил-2-оксо-2,3-дихидро-1Н-индол-5-ил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил)-пиридин-3-ил]-нафтаден-1-ил}-уреа;

1-(5-трет-бутил-2-метокси-фенил)-3-{4-[6-(3-оксо-пиперазин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-нафтаден-1-ил}-уреа;

1-(5-трет-бутил-2-метокси-фенил)-3-(4-{6-[(тетраhydro-фуран-3-иламино)-метил]-пиридин-3-ил}-нафтаден-1-ил)-уреа;

1-(5-трет-бутил-2-метокси-фенил)-3-[4-(6-[[2-циано-етил]-пиридин-3-илметил-амино]-метил)-пиридин-3-ил]-нафтаден-1-ил}-уреа;

1-(5-трет-бутил-2-метокси-фенил)-3-{4-[6-(2-окса-5-аза-бицикло[2.2.1]хепт-5-илметил)-пиридин-3-ил]-нафтаден-1-ил}-уреа;

1-(5-трет-бутил-2-метокси-фенил)-3-{4-[6-(2,6-диметил-морфолин-4-илметил)-пиридин-3-ил]-нафтаден-1-ил}-уреа;

1-(5-трет-бутил-2-метокси-фенил)-3-(4-{6-[4-(3-метокси-фенил)-пиперазин-1-илметил]-пиридин-3-ил}-нафтаден-1-ил)-уреа;

1-(5-трет-бутил-2-метокси-фенил)-3-{4-[6-(морфолин-4-карбонил)-пиридин-3-ил]-нафтаден-1-ил}-уреа;

1-(5-трет-бутил-2-метокси-фенил)-3-[4-(5-морфолин-4-илметил-пиперазин-2-ил)-нафтаден-1-ил]-уреа;

1-(6-трет-бутил-3-оксо-3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-ил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил)-пиридин-3-ил]-нафтаден-1-ил}-уреа;

1-(3-амино-5-трет-бутил-2-метокси-фенил)-3-[4-(6-морфолин-4-илметил)-пиридин-3-ил]-нафтаден-1-ил}-уреа;

N-(5-{4-[3-(5-трет-бутил-2-метокси-фенил)-уреидо]-нафтаден-1-ил}-пиридин-2-ил)-ацетамид;

N-(5-трет-бутил-2-метокси-3-{3-[4-(6-морфолин-4-илметил)-пиридин-3-ил]-нафтаден-1-ил]-уреидо}-фенил)-N-метил-ацетамид;

N-(5-трет-бутил-2-метокси-3-{3-[4-(6-морфолин-4-илметил)-пиридин-3-ил]-нафтаден-1-ил]-уреидо}-фенил)-2,2,2-трифлуороацетамид;

1-(5-трет-бутил-2-метокси-фенил)-3-{4-[6-(пиридин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-нафтаден-1-ил}-уреа;

[4-(6-морфолин-4-илметил)-пиридин-3-ил]-нафтаден-1-ил]-карбаминова киселина 3-трет-бутил-фенилестер;

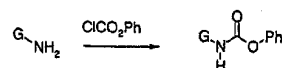
N-(5-трет-бутил-2-метокси-3-{3-[4-(6-морфолин-4-илметил)-пиридин-3-ил]-нафтаден-1-ил]-уреидо}-фенил)-метансулфонамид

и неговите фармацевтично приемливи производни.

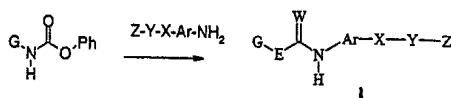
5. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа фармацевтично ефективно количество от съединение съгласно претенция 1, 2, 3 или 4.

6. Метод за получаване на съединение с формулата (I) съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че включва:

а) взаимодействие на ариламин с фенил хлороформат в подходящ халогениран разтворител с подходяща база при 0 - 85°C в продължение на около 2-24 h;



б) изолиране и последващо взаимодействие на съединението от етап а) с ариламин, представен по-долу в непротонен, безводен разтворител при 0 - 110°C в продължение на около 2-24 h, за да се получи съединение с формулата (I):



където E е N-H, W е O и G, Ar, X, Y и Z са дефинирани както в претенция 1.

Издание на Патентното ведомство на Република България  
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Р. Курукафова

Редактор: Е. Синкова

Пор. № 63607

Тираж: 40 ЮР